

Aus der Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Plastische Chirurgie

(Prof. Dr. med. W. Lehmann)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Einfluss der vertikalen Ganzkörpervibration mit 70 Hertz und
Kurzeiteffekte von Parathormon und Strontiumranelat
auf die Muskulatur der ovariectomierten Ratte**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Hannah Stüber

aus

Kiel

Göttingen 2018

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
Referent/in	Prof. Dr. med. S. Sehmisch
Ko-Referent/in:	Prof. Dr. med. Dr. dent. K. G. Wiese
Datum der mündlichen Prüfung:	16.07.2019

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Einfluss der vertikalen Ganzkörpervibration mit 70 Hertz und Kurzzeiteffekte von Parathormon und Strontiumranelat auf die Muskulatur der ovariectomierten Ratte" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
1 Einleitung.....	1
1.1 Einführung in Thema und Zielsetzung	1
1.2 Theoretische Grundlagen	3
1.2.1 Muskelgewebe	3
1.2.1.1 Skelettmuskulatur	3
1.2.1.2 Innervation der Muskelfasern	4
1.2.2 Muskelfasertypen.....	5
1.2.2.1 Oxidativer Muskelfasertyp (Typ I).....	5
1.2.2.2 Intermediärer Muskelfasertyp (Typ IIA)	5
1.2.2.3 Glykolytischer Muskelfasertyp (Typ IIB)	6
1.2.3 Herzmuskulatur.....	6
1.2.4 Glatte Muskulatur	6
1.3 Sarkopenie	7
1.3.1 Definition.....	7
1.3.1.1 Klassifikation.....	7
1.3.2 Epidemiologie der Sarkopenie.....	9
1.3.3 Pathogenese der Sarkopenie	9
1.3.4 Diagnostik.....	12
1.3.4.1 Screening	12
1.3.4.2 Messung der Muskelkraft	13
1.3.4.3 Messung der Muskelmasse	14
1.3.4.4 Messung der körperlichen Leistungsfähigkeit.....	15
1.3.4.5 Diagnosekriterien.....	16

1.3.5 Therapie der Sarkopenie	17
1.4 Osteoporose	20
1.4.1 Definition der Osteoporose	20
1.4.2 Epidemiologie der Osteoporose	20
1.4.3 Einteilung der Osteoporose	21
1.4.4 Pathogenese der Osteoporose	21
1.4.5 Risikofaktoren für Osteoporose und osteoporotische Frakturen	21
1.4.6 Therapie der Osteoporose	22
1.4.6.1 Osteoporose- und Frakturprophylaxe und Basismaßnahmen	22
1.4.6.2 Spezifische Therapien	23
1.4.6.3 Parathormon und Teriparatid	23
1.4.6.4 Strontiumranelat	24
1.5 Ganzkörpervibration	25
2 Material und Methoden	28
2.1 Methodik	28
2.1.1 Versuchsverlauf	28
2.1.2 Versuchstiere und Versuchstierhaltung	29
2.1.3 Ovariectomie	30
2.1.4 Osteotomie und Osteosynthese	30
2.1.5 Medikamentöse Therapie	31
2.1.6 Ganzkörpervibration (VIB)	31
2.1.7 Obduktion und Präparation der Muskulatur	31
2.2 Enzymhistochemie	32
2.2.1 Herstellung der Dünnschnitte der Muskelproben	32
2.2.2 Färbungen der Muskelschnitte	32
2.2.2.1 ATPase-Färbung kombiniert mit Diaphorase nach Horak	32
2.2.2.2 Amylase-PAS-Färbung	33
2.3 Versuchsauswertung	34

2.3.1 Mikroskopie	34
2.3.2 Auswertung der ATPase-/Diaphorase-Färbung.....	34
2.3.3 Auswertung der Amylase-PAS-Färbung (Kapillarfärbung)	34
2.4 Statistische Auswertung der Enzymhistochemie	35
3 Ergebnisse	36
3.1 Körpergewichte der Tiere im Versuchsverlauf.....	37
3.2 Gewichte der Uteri.....	39
3.3 Gewichte der Muskeln	40
3.3.1 Gewichte des M. gastrocnemius	40
3.3.2 Gewichte des M. soleus	42
3.4 Ergebnisse der ATPase-/Diaphorase-Färbung.....	44
3.4.1 M. gastrocnemius.....	44
3.4.1.1 Ergebnisse der Muskelfaserdurchmesser.....	44
3.4.1.2 Ergebnisse des Muskelfaserquerschnittes.....	45
3.4.2 M. soleus.....	47
3.4.2.1 Ergebnisse der Muskelfaserdurchmesser.....	47
3.4.2.2 Ergebnisse des Muskelfaserquerschnittes.....	48
3.4.3 M. longissimus dorsi.....	49
3.4.3.1 Ergebnisse der Muskelfaserdurchmesser.....	49
3.4.3.2 Ergebnisse des Muskelfaserquerschnittes.....	50
3.4.3.3 Anteil glykolytischer Muskelfaserzellen des M. longissimus dorsi	52
3.5 Ergebnisse der Amylase-PAS-Färbung	53
3.5.1 M. gastrocnemius.....	53
3.5.2 M. soleus.....	56
3.5.3 M. longissimus dorsi.....	58
4 Diskussion.....	60
4.1 Die ovariectomierte Ratte als Versuchsmodell.....	60
4.2 Effekt der Ovariectomie auf die Muskelstruktur	62

4.3 Parathormon (PTH).....	63
4.4 Strontiumranelat (SR).....	64
4.5 Ganzkörpervibration (VIB).....	66
4.6 Kombination von Strontiumranelat und Parathormon mit Ganzkörpervibration	68
5 Zusammenfassung	70
6 Literaturverzeichnis	72
7 Anhang.....	89
7.1 Protokoll der ATPase-/Diaphorase-Färbung	89
7.1.1 Reihenfolge der Färbeschritte	89
7.1.2 Rezepturen für die ATPase-/Diaphorase-Färbung.....	89
7.2 Protokoll der Amylase-PAS-Färbung.....	91
7.2.1 Reihenfolge der Färbeschritte	91
7.2.2 Die Herstellung der angegebenen Lösungen	92
7.3 Körpergewichte der Versuchstiere über den gesamten Versuchszeitraum.....	93
7.4 Uterusgewichte am Versuchsende	93
7.5 Muskelgewichte des M. gastrocnemius und M. soleus am Versuchsende	94
7.6 Ergebnisse der ATPase-/Diaphorase-Färbung.....	95
7.7 Ergebnisse der Amylase-PAS-Färbung	100

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: SARC-F Fragebogen	12
Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der Behandlungen.	28
Abbildung 3: Beispiel der histologischen Auswertung der ATPase-Färbung.....	33
Abbildung 4: Beispiel der Amylase-PAS-Färbung.	33
Abbildung 5: Körpergewichte der Versuchstiere zu Beginn des Versuchs in Gramm.....	37
Abbildung 6: Körpergewichte der Versuchstiere in Woche 8 vor der Osteotomie in Gramm.	38
Abbildung 7: Körpergewichte der Versuchstiere am Ende des Versuchs (Woche 14) in Gramm.	38
Abbildung 8: Gewichte der Uteri der Versuchstiere am Tag der Obduktion in Gramm.	39
Abbildung 9: Muskelgewichte in Gramm, M. gastrocnemius.....	40
Abbildung 10: Muskelgewichte in Bezug auf das Körpergewicht in Gramm, M. gastrocnemius.....	41
Abbildung 11: Muskelgewichte in Gramm, M. soleus.....	42
Abbildung 12: Muskelgewicht in Milligramm in Bezug auf das Körpergewicht in Gramm, M. soleus.....	43
Abbildung 13: Faserdurchmesser in μm und in Bezug auf das Körpergewicht in $\mu\text{m/g}$ der glykolytischen Muskelfaserzellen, M. gastrocnemius.....	44
Abbildung 14: Faserdurchmesser in μm und in Bezug auf das Tiergewicht in $\mu\text{m/g}$ der oxidativen Muskelfaserzellen, M. gastrocnemius.....	45
Abbildung 15: Faserquerschnitt in μm^2 und in Bezug auf das Tiergewicht in $\mu\text{m}^2/\text{g}$ der glykolytischen Muskelfaserzellen, M. gastrocnemius.....	45
Abbildung 16: Faserquerschnitt in μm^2 und in Bezug auf das Tiergewicht in $\mu\text{m}^2/\text{g}$ der oxidativen Muskelfaserzellen, M. gastrocnemius.....	46
Abbildung 17: Faserdurchmesser in μm und in Bezug auf das Tiergewicht in $\mu\text{m/g}$ der oxidativen Muskelfaserzellen, M. soleus.....	47
Abbildung 18: Faserquerschnitt in μm^2 und in Bezug auf das Tiergewicht in $\mu\text{m}^2/\text{g}$ der oxidativen Muskelfaserzellen, M. soleus.....	48
Abbildung 19: Faserdurchmesser in μm und in Bezug auf das Tiergewicht in $\mu\text{m/g}$ der glykolytischen Muskelfaserzellen, M. longissimus dorsi.....	49
Abbildung 20: Faserdurchmesser in μm und in Bezug auf das Tiergewicht in $\mu\text{m/g}$ der oxidativen Muskelfaserzellen, M. longissimus dorsi.....	49

Abbildung 21: Faserquerschnitt in μm^2 und in Bezug auf das Tiergewicht in $\mu\text{m}^2/\text{g}$ der glykolytischen Muskelfaserzellen, <i>M. longissimus dorsi</i>	50
Abbildung 22: Faserquerschnitt in μm^2 und in Bezug auf das Tiergewicht in $\mu\text{m}^2/\text{g}$ der oxidativen Muskelfaserzellen, <i>M. longissimus dorsi</i>	51
Abbildung 23: Anteil an glykolytischen Muskelfaserzellen in Prozent der Gesamtzahl der Muskelfaserzellen, <i>M. longissimus dorsi</i>	52
Abbildung 24: Anteil an oxidativen Muskelfaserzellen in Prozent der Gesamtzahl der Muskelfaserzellen, <i>M. longissimus dorsi</i>	52
Abbildung 25: Anzahl der Kapillaren und in Bezug auf das Tiergewicht, <i>M. gastrocnemius</i>	53
Abbildung 26: Anzahl der Muskelfasern und in Bezug auf das Tiergewicht, <i>M. gastrocnemius</i>	54
Abbildung 27: Verhältnis von Kapillaren pro Muskelfaser und in Bezug auf das Tiergewicht, <i>M. gastrocnemius</i>	55
Abbildung 28: Anzahl der Kapillaren und in Bezug auf das Tiergewicht, <i>M. soleus</i>	56
Abbildung 29: Anzahl der Muskelfasern und in Bezug auf das Tiergewicht, <i>M. soleus</i>	56
Abbildung 30: Verhältnis von Kapillaren zu Muskelfasern und in Bezug auf das Tiergewicht, <i>M. soleus</i>	57
Abbildung 31: Anzahl der Kapillaren und in Bezug auf das Tiergewicht, <i>M. longissimus dorsi</i>	58
Abbildung 32: Anzahl der Muskelfasern und in Bezug auf das Tiergewicht, <i>M. longissimus dorsi</i>	58
Abbildung 33: Verhältnis Kapillaren zu Muskelfasern und in Bezug auf das Tiergewicht, <i>M. longissimus dorsi</i>	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Sarkopenie anhand der Ätiologie	8
Tabelle 2: Einteilung der Osteoporose anhand der Pathogenese	21
Tabelle 3: Aufteilung der Versuchstiere und Behandlung.....	29
Tabelle 4: Körpergewichte der Tiere zu drei Zeitpunkten des Versuchs.	93
Tabelle 5: Uterusgewichte am Tag der Obduktion.	93
Tabelle 6: Muskelgewichte einzeln und in Bezug auf das Körpergewicht, M. gastrocnemius.....	94
Tabelle 7: Muskelgewichte einzeln und in Bezug auf das Körpergewicht, M. soleus.	94
Tabelle 8: Durchmesser der glykolytischen und oxidativen Muskelfasern, M. gastrocnemius.....	95
Tabelle 9: Faserquerschnitt der glykolytischen und oxidativen Muskelfaserzellen, M. gastrocnemius.....	96
Tabelle 10: Faserdurchmesser und Faserquerschnitt und in Bezug auf das Tiergewicht der oxidativen Muskelfaserzellen, M. soleus.....	97
Tabelle 11: Faserdurchmesser in Bezug auf das Tiergewicht der glykolytischen und oxidativen Muskelfaserzellen, M. longissimus dorsi.....	98
Tabelle 12: Faserquerschnitt der glykolytischen und oxidativen Muskelfaserzellen, M. longissimus dorsi.....	98
Tabelle 13: Anteil der glykolytischen und oxidativen Muskelfaserzellen, M. longissimus dorsi.	99
Tabelle 14: Anzahl der Kapillaren, Anzahl der Muskelfasern und das Verhältnis von Kapillaren pro Muskelfaser, M. gastrocnemius.....	100
Tabelle 15: Anzahl der Kapillaren, Anzahl der Muskelfasern und das Verhältnis von Kapillaren pro Muskelfaser, M. soleus.....	101
Tabelle 16: Anzahl der Kapillaren, Anzahl der Muskelfasern und das Verhältnis von Kapillaren pro Muskelfaser, M. longissimus dorsi.....	102

Abkürzungsverzeichnis

A-Bande	anisotrope Bande im Muskel
ALM	appendikuläre Skelettmuskelmasse
ATP	Adenosintriphosphat
BIA	bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	<i>body mass index</i> (Körpermassindex)
CO ²	Kohlenstoffdioxid
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
dest.	destilliert
DVO	Dachverband Osteologie (e.V.)
DXA	<i>dual-energy X-ray absorptiometry</i> (duale Röntgenabsorptiometrie)
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
Fa.	Firma
FNIH	Foundation for the National Institutes of Health
GH	<i>growth hormone</i> (Wachstumshormon)
h	Stunde(n)
Hz	Hertz
I-Bande	isotrope Bande im Muskel
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IE	Internationale Einheiten
IGF-1	<i>insuline-like growth factor 1</i> (insulinähnlicher Wachstumsfaktor)
IL	Interleukin
KG	Körpergewicht
M.	<i>Musculus</i> (Muskel)
MRT	Magnetresonanztomographie

NON-OXV	nicht-ovarektomierte Versuchstiergruppe
OVX	ovarektomierte Versuchstiergruppe
PAS	<i>periodic acid-Schiff</i>
PTH	Parathormon
PTH	Versuchsgruppe: Ovarektomie + Osteotomie + Parathormon
PTH + VIB	Versuchsgruppe: Ovarektomie + Osteotomie + Parathormon + Vibration
SD	Standardabweichung
SERM	selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren
SCPT	<i>stair climb power test</i>
SPPB	<i>short physical performance battery</i>
SR	Strontiumranelat
SR	Versuchsgruppe: Ovarektomie + Osteotomie + Strontiumranelat
SR + VIB	Versuchsgruppe: Ovarektomie + Osteotomie + Strontiumranelat + Vibration
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
VIB	Vibration (Ganzkörpervibration)
VIB	Versuchsgruppe: Ovarektomie + Osteotomie + Vibration
WHO	<i>World Health Organization</i> (Weltgesundheitsorganisation)
ZTE	Zentrale Tierexperimentelle Einrichtung der Universitätsmedizin Göttingen

1 Einleitung

1.1 Einführung in Thema und Zielsetzung

Sarkopenie, Osteoporose und die damit einhergehenden Folgeerkrankungen, wie zum Beispiel Frakturen, stellen in unserer durch den demographischen Wandel geprägten Gesellschaft ein zunehmendes Problem dar. Im Rahmen des Alterungsprozesses des muskuloskeletalen Apparates kommt es neben einer Verminderung der Knochensubstanz auch zur Sarkopenie. Sarkopenie wird als ein Syndrom mit einem generalisierten Verlust an Muskelmasse zusammen mit dem Verlust an Muskelfunktion definiert (Cruz-Jentoft et al. 2010). Diese Veränderungen führen zu einem erhöhten Risiko für Knochenbrüche bei älteren Menschen.

Frakturen beeinträchtigen die Lebensqualität im Alter erheblich und führen zu einem Anstieg der Morbidität und der Mortalität. Die Dimension der Alterung der deutschen Bevölkerung spiegelt sich in einer Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes in der Zahl der Hochbetagten (80-Jährige und Ältere) besonders deutlich wider. 2013 lebten 4,4 Millionen 80-Jährige und Ältere in Deutschland, was einem Anteil von 5,4 % der Bevölkerung entsprach. Die Zahl der Hochbetagten wird bis 2050 kontinuierlich steigen. 2050 soll mit fast 10 Millionen der bis dahin höchste Wert erreicht werden. So wird in 50 Jahren etwa jeder Achte in unserer Gesellschaft 80 Jahre oder älter sein (Statistisches Bundesamt 2015). Diese Zahlen verdeutlichen, dass dieses Thema nicht nur einzelne Individuen, sondern die ganze Gesellschaft betrifft.

Die Erhaltung der Knochendichte im Alter ist im hohen Maße abhängig von der Aufrechterhaltung der Funktion der Muskulatur. Der Verlust an Muskelkraft führt zur körperlichen Gebrechlichkeit, was das Risiko für osteoporotische Frakturen erhöht. In einer finnischen Studie von Sjöblom, der 590 postmenopausale Frauen untersuchte, konnte ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Sarkopenie und einer Osteoporose, Stürzen und Frakturen belegt werden (Sjöblom et al. 2013). Trotz dieses Zusammenhangs wird die Rolle der Muskulatur in Studien zum Thema Osteoporose häufig vernachlässigt.

Um in Zukunft die Kombination aus Ganzkörpervibration mit 70 Hertz und Parathormon oder Strontiumranelat als mögliche Option für die Prävention und Therapie der Sarkopenie und Osteoporose nutzen zu können, sollte geklärt werden, welchen Effekt diese Therapien auf die Skelettmuskulatur haben.

Hierfür wurden drei Therapieverfahren ausgewählt, welche in der Vergangenheit positive Effekte auf die Muskelstruktur, Knochenstruktur und Frakturheilung gezeigt haben. Die positiven Auswirkungen der Ganzkörpervibration auf die Muskelkraft und die Knochenfestigkeit konnten in verschiedenen Studien am Tiermodell belegt werden (Flieger et al. 1998; Oxlund et al. 2003; Sehmisch et al. 2009; Tezval et al. 2011; Xie et al. 2008). Durch Ganzkörpervibration mit 70 Hz konnte in Kombination mit Raloxifen und Estradiol die Frakturheilung verbessert werden (Stuermer et al. 2014). Tägliche Ganzkörpervibration mit einer Frequenz von 90 Hz führte bei ovariectomierten Ratten zu einer Vergrößerung des Muskelquerschnittes (Stuermer et al. 2010). Parathormon besitzt eine osteoanabole Wirkung (Dobnig und Turner 1997; Hodzman et al. 2005). Die Monotherapie mit Parathormon wies in einer vorausgegangenen Studie keinen Einfluss auf die Muskulatur der Ratten auf (Komrakova et al. 2010). Strontiumranelat fördert die Knochenbildung und verringert den Knochenabbau (Deeks und Dhillon 2010; Marie 2006b). Welchen Effekt Strontiumranelat auf die Muskulatur hat, wurde bisher nicht beschrieben.

Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, welchen Einfluss die Behandlungen - vertikale Ganzkörpervibration mit 70 Hertz, Strontiumranelat und Parathormon und die Kombination aus Parathormon oder Strontiumranelat mit der Ganzkörpervibration, auf die Skelettmuskulatur von ovariectomierten Ratten haben. Nach 37 Tagen zweimal täglicher Ganzkörpervibration mit einer Frequenz von 70 Hertz und 42-tägiger medikamentöser Behandlung mit Strontiumranelat oder Parathormon wurden Proben des Musculus (M.) gastrocnemius, M. longissimus dorsi und M. soleus untersucht, um festzustellen, ob sich der Durchmesser und Querschnitt der Muskelfasern und das Verhältnis von Kapillaren zu Muskelfasern verändert. Als weitere Parameter wurden die Körpergewichte und die Muskelgewichte untersucht.

1.2 Theoretische Grundlagen

1.2.1 Muskelgewebe

Die Hauptfunktion des Muskelgewebes ist die Kontraktionsfähigkeit der Muskelzellen (Myozyten). Der Anteil der gesamten Muskulatur am Körpergewicht des Menschen kann bis zu 40 % ausmachen (Welsch und Kummer 2014). Die Eigenschaft der Kontraktibilität wird durch die Myofilamente aus Aktin und Motorproteine aus Myosin II vermittelt (Lüllmann-Rauch 2012; Welsch und Kummer 2014). Der embryonale Ursprung des Großteils der Muskulatur liegt im Mesoderm. Aus dem Mesoderm entwickeln sich Vorläuferzellen (Myoblasten), welche sich während der Embryogenese zu drei verschiedenen Arten von Muskelgewebe differenzieren. Die drei Arten Skelettmuskulatur, Herzmuskulatur und glatte Muskulatur unterscheiden sich durch ihre morphologischen und funktionellen Eigenschaften (Junqueira et al. 2005).

1.2.1.1 Skelettmuskulatur

Skelettmuskulatur ist die Muskulatur des Bewegungsapparates und findet sich außerdem in Zunge, Schlund, Speiseröhre und Kehlkopf wieder. Sie ist meist willkürlich steuerbar. Die Skelettmuskulatur besteht aus quergestreiften Muskelfasern (Muskelzellen), welche durch die embryonale Fusion von Myoblasten, den Muskelvorläuferzellen, entstehen und dadurch viele Zellkerne enthalten. Sie bilden ein sogenanntes Synzytium aus ca. 50 Kernen pro Millimeter Muskelfaserstrecke. Die Zellkerne liegen longitudinal direkt unter der Zellmembran (Sarkolemm). Muskelfasern haben einen Durchmesser von 40 – 80 μm und können sich über eine Länge von mehreren Zentimetern erstrecken (Lüllmann-Rauch 2012). Jede Muskelfaser ist vom Endomysium umgeben. Im Bindegewebe zwischen den Muskelfasern befindet sich ein Netz, bestehend aus Kapillaren, Lymphgefäßen, Nervenfasern und Dehnungsrezeptoren (Muskelspindeln) (Junqueira et al. 2005).

Der gesamte Muskel wird von einer Faszie und dem Epimysium aus straffem und lockerem Bindegewebe umschlossen. Vom Epimysium ausgehend, erstrecken sich Bindegewebssepten in den Muskel, welche mehrere Muskelfasern umgeben und so ein Primärbündel bilden. Das Primärbündel wird von Perimysium internum umgeben. Mehrere Primärbündel werden von einem Perimysium externum umfasst und bilden Sekundärbündel (Junqueira et al. 2005; Lüllmann-Rauch 2012; Welsch und Kummer 2014).

Unter dem Polarisationsmikroskop zeigt sich bei längs geschnittenen Muskelfasern eine periodische Streifung aus hellen und dunklen Banden. In der Muskelfaser liegen viele Myofibrillen nebeneinander, die ein Muster aus dunklen (anisotropen) A-Banden und hellen (isotropen) I-Banden zeigen. In der Mitte der I-Banden wird im Elektronenmikroskop eine Z-Linie sichtbar. Der Teil zwischen zwei Z-Linien wird als Sarkomer bezeichnet. Viele Sarkomere hintereinander ergeben eine Myofibrille.

Das Sarkomer bildet die kleinste funktionelle kontraktile Einheit der Fibrillen. Ein Sarkomer ist im Ruhezustand ca. 2,2 μm lang. Das Sarkomer besteht aus regelmäßig angeordneten dünnen und dicken Filamenten. Die dünnen Filamente bestehen aus Aktin, Tropomyosin und Troponin. Die dicken Filamente bestehen zum größten Teil aus Myosin-II.

Während der embryonalen Entwicklung entstehen aus mesenchymalen Muskelprogenitorzellen mitotisch aktive Myoblasten. Die reifen Myoblasten fusionieren zu Myotuben mit zentralen Zellkernketten. Aus den Myotuben entstehen die Muskelfasern. Die reifen Muskelfasern sind nicht mehr teilungsfähig (Lüllmann-Rauch 2012). Deshalb ist die Skelettmuskulatur nur bis zu einem gewissen Grade zur Regeneration fähig. In der Basallamina der Muskelfasern kommen vereinzelt Satellitenzellen vor, welche als Stammzellen dienen. Durch Verletzungsreize oder Wachstumsfaktoren wie beispielsweise IGF-1 (insulin-like growth factor 1) werden sie zur Proliferation angeregt und verschmelzen zu neuen Muskelfasern (Junqueira et al. 2005; Lüllmann-Rauch 2012). Diese Fähigkeit spielt sowohl für das normale Wachstum der Muskulatur als auch bei Hypertrophie eine wesentliche Rolle. Bei bettlägerigen Patienten kommt es durch Bewegungsmangel aufgrund gesteigerten Proteinabbaus zur Inaktivitätsatrophie und die Anzahl der Satellitenzellen nimmt ab (Junqueira et al. 2005; Lüllmann-Rauch 2012).

1.2.1.2 Innervation der Muskelfasern

Muskelfasern kontrahieren in Gruppen, welche von einem motorischen Neuron (Motoneuron) innerviert werden. Das Motoneuron und die von ihm innervierten Muskelfasern werden zusammen als motorische Einheit bezeichnet. In der Muskulatur, welche für feine Bewegungen ausgelegt ist, besteht eine motorische Einheit aus 100-300 Muskelfasern (z.B. Handmuskeln). Im Bereich der Beine oder des Rückens umfasst eine motorische Einheit zwischen 600 – 1.700 Muskelfasern (Lüllmann-Rauch 2012; Welsch und Kummer 2014).

Die Innervation erfolgt über neuromuskuläre Synapsen, die auch als motorische Endplatten bezeichnet werden. Die Nervenendigungen enthalten mit Acetylcholin gefüllte Vesikel und

Mitochondrien. Sobald ein Aktionspotenzial die motorische Endplatte erreicht, wird Acetylcholin in den zwischen Neurolemm und Sarkolemm gelegenen synaptischen Spalt ausgeschüttet. Das freigesetzte Acetylcholin bindet an nikotinische Acetylcholinrezeptoren im Sarkolemm, wodurch Rezeptorkanäle geöffnet werden, was zu einer Depolarisation und zur Ausbildung eines Aktionspotenzials an der Muskelfaser führt. Das Aktionspotenzial wird über das Sarkolemm weitergeleitet und gelangt über die Kanäle des T-Tubulus-Systems weiter in die Tiefe. Die Acetylcholinesterase spaltet Acetylcholin im synaptischen Spalt in Acetat und Cholin. Cholin kann daraufhin zur Wiederverwendung in das Axonende zurücktransportiert werden (Junqueira et al. 2005; Lüllmann-Rauch 2012).

1.2.2 Muskelfasertypen

Die Skelettmuskulatur besteht aus unterschiedlichen Fasertypen. Es gibt Zuckungsfasern (twitch fibres) und Tonusfasern, wobei die meisten Muskelfasern Zuckungsfasern sind. Tonusfasern findet man in den Muskelspindeln und zu einem kleinen Teil in den äußeren Augenmuskeln. Die Zuckungsfasern gliedern sich in langsame (rote = Typ I = oxidativ arbeitende = ermüdungsresistente) und schnelle (weiße = Typ IIB = glykolytisch arbeitende = rasch ermüdende) Fasern sowie einen schnellen Intermediärtyp (Typ IIA = oxidativ/glykolytisch, relativ ermüdungsresistent). Es finden sich alle drei Typen in allen Muskeln des Menschen, wobei der relative Anteil von Muskel zu Muskel variiert und individuelle Unterschiede zeigt. Welcher Muskelfasertyp ausgebildet wird, wird vermutlich vom innervierenden Neuron über die Reizfrequenz bestimmt (Lüllmann-Rauch 2012; Welsch und Kummer 2014).

1.2.2.1 Oxidativer Muskelfasertyp (Typ I)

Typ-I-Fasern sind ermüdungsresistent und für Dauerleistung ausgelegte Muskelfasern. Sie arbeiten langsam und erhalten ihre Energie vorwiegend durch oxidative Phosphorylierung von Fettsäuren. Die Typ-I-Fasern sind reich an Myoglobin und enthalten Lipidtröpfchen sowie viele Mitochondrien. Das Myoglobin ermöglicht die Speicherung von Sauerstoff und bedingt die rote Farbe der Fasern (Lüllmann-Rauch 2012; Welsch und Kummer 2014).

1.2.2.2 Intermediärer Muskelfasertyp (Typ IIA)

Typ-IIA wird auch als schneller Zwischentyp bezeichnet. Diese Fasern arbeiten schnell und sind dabei relativ ermüdungsresistent. Die Energiegewinnung ist sowohl über anaerobe Glykolyse als auch über oxidative Phosphorylierung möglich. Bezüglich des Myoglobingehaltes nehmen sie eine Position zwischen dem Typ I und dem Typ IIB ein. Sie sind heller als der

Typ-I, aber deutlich stärker rot gefärbt als der Typ IIB (Junqueira et al. 2005; Lüllmann-Rauch 2012).

1.2.2.3 Glykolytischer Muskelfasertyp (Typ IIB)

Typ-IIB-Fasern sind für kurze, schnelle Aktionen ausgelegt und sind arm an Myoglobin und Mitochondrien. Aufgrund des geringen Anteils an Myoglobin erscheinen sie, verglichen mit dem Typ I, weiß. Sie sind reich an Glykogen und glykolytischen Enzymen. Diese Muskelfasern können in kurzer Zeit sehr große Kraft aufbringen. Der hohe Energiebedarf wird durch anaerobe Glykolyse gedeckt, weshalb sie sehr rasch ermüden (Junqueira et al. 2005; Lüllmann-Rauch 2012; Welsch und Kummer 2014).

1.2.3 Herzmuskulatur

Der Aufbau des kontraktiven Apparates und der Mechanismus der Kontraktion der Herzmuskulatur sind grundsätzlich äquivalent zur Skelettmuskulatur aufgebaut, weshalb sie ebenfalls zu der quergestreiften Muskulatur gezählt wird. Die Herzmuskelzellen (Kardiomyozyten) sind im Gegensatz zur der Skelettmuskulatur meist einkernig und mit einer Länge von ca. 100 µm und einem Durchmesser von ca. 13 µm deutlich kürzer und dünner. Die Zellen sind an den Enden über Haftkontakte und Gap junctions, den sogenannten Glanzstreifen, miteinander verbunden. Die Herzmuskulatur kann nicht willkürlich kontrahiert werden, sondern wird über die Nervenimpulse des herzeigenen Erregungsbildungszentrums erregt (Lüllmann-Rauch 2012).

1.2.4 Glatte Muskulatur

Die glatte Muskulatur besteht aus einkernigen, dünnen spindelförmigen Zellen. Glatte Muskulatur kommt in allen kontraktionsfähigen Hohlorganen, wie beispielsweise den Atemwegen, Blutgefäßen oder dem Urogenitaltrakt vor. Die Länge einer einzelnen Muskelzelle variiert zwischen 20 bis 800 µm sehr stark. Je nach Organ beträgt der Durchmesser 3 -10 µm. Die Aktin- und Myosinfilamente sind nicht zu Sarkomeren angeordnet. Der Zellkern ist länglich geformt und liegt zentral. Glatte Muskulatur ist zu langanhaltender langsamer Kontraktion fähig. Die glatte Muskulatur ist nicht willkürlich innerviert (Lüllmann-Rauch 2012; Welsch und Kummer 2014).

1.3 Sarkopenie

1.3.1 Definition

Der Begriff der Sarkopenie wurde 1988 von Irwin Rosenberg erstmals auf einer Konferenz in Albuquerque, New Mexico geprägt. Die Sarkopenie beschreibt den altersbedingten Verlust an Muskelmasse (Rosenberg 1989). Bei dem Begriff Sarkopenie handelt es sich um eine Wortschöpfung aus dem Griechischen (*sarx* steht für „Fleisch“ und *penia* für „Mangel“). 2010 entwickelte eine europäische Forschungsgruppe, „The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)“, eine erweiterte Definition, welche die Sarkopenie als ein Syndrom mit einem generalisierten Verlust an Muskelmasse zusammen mit dem Verlust an Muskelfunktion definiert. Eine Sarkopenie liegt nach dieser Definition erst vor, wenn zu dem Verlust an Muskelmasse entweder der Verlust an Muskelkraft oder der Verlust an Muskelfunktion hinzukommt (Cruz-Jentoft et al. 2010).

Neuere Veröffentlichungen stellen den Verlust der Muskelfunktion gegenüber der Muskelmasse bei der Definition in den Vordergrund. So wird 2015 in der Veröffentlichung von Cederholm und Morley die Sarkopenie als eine Kombination aus verminderter Ganggeschwindigkeit oder Gangstrecke und verminderter Handgriffstärke bei Personen mit geringer Muskelmasse definiert (Cederholm und Morley 2015; Cruz-Jentoft et al. 2010; Dam et al. 2014; Fielding et al. 2011; Morley et al. 2011).

Im Alter von 80 Jahren kommt es zu einem Rückgang der Muskelmasse und Muskelkraft um bis zu 50 % (Metter et al. 1997). Insbesondere zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr kommt es verglichen mit jungen Erwachsenen zu einem geschlechterunabhängigen Verlust von 20 % bis 40 % der Muskelkraft sowohl an der oberen als auch an der unteren Extremität (Doherty 2003). Im Rahmen von chronisch entzündlichen Erkrankungen wie beispielsweise Morbus Crohn kann es ebenfalls zu einer Sarkopenie und Osteopenie bei jüngeren Menschen kommen. So zeigte sich in der Studie von Schneider et al., dass 60 % der Morbus-Crohn-Patienten an einer Sarkopenie und 30 % an einer Osteopenie litten (Schneider et al. 2008).

1.3.1.1 Klassifikation

Nach der EWGSOP lässt sich die Sarkopenie anhand des Schweregrades in drei Stadien einteilen. Das Stadium der *Präsarkopenie* zeichnet sich durch eine verminderte Muskelmasse aus. Die Kraft oder die Leistung der Muskulatur bleibt in diesem Stadium unbeeinträchtigt. Ab dem Stadium der *Sarkopenie* kommt zu der verringerten Muskelmasse noch der Verlust an Muskelkraft oder Muskelfunktion hinzu. Eine *schwere Sarkopenie* liegt dann

vor, wenn alle drei Kriterien - Muskelmasse, Muskelkraft und Muskelfunktion - betroffen sind (Cruz-Jentoft et al. 2010).

Anhand der Ätiologie lässt sich die Sarkopenie in zwei Gruppen, primär und sekundär, einteilen (siehe Tab. 1). Eine eindeutige Zuordnung ist aufgrund der multifaktoriellen Genese häufig nicht möglich. Deshalb gibt es den Vorschläge, die Sarkopenie als ein weiteres geriatrisches Syndrom zu bewerten (Cruz-Jentoft et al. 2010). Als geriatrische Syndrome bezeichnet man Erkrankungen, die sich nicht eindeutig einer Krankheitskategorie zuordnen lassen. Die Genese dieser Syndrome ist nicht auf eine einzelne Ursache oder ein Organsystem zurückzuführen, sondern entsteht aus einer Kombination aus vielen Faktoren. Zu den geriatrischen Syndromen zählen Sturzneigung, Gebrechlichkeit, Schwindel, Demenz, Depression, Delir, Malnutrition und Inkontinenz (Inouye et al. 2007).

Die Sarkopenie ist bis heute nicht im deutschen System zur Klassifikation von Krankheiten (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – ICD) eingetragen. Der Grund dafür ist, dass es bislang keine allgemein gültige Definition der Sarkopenie gibt. Des Weiteren ist es strittig, ob es sich bei der Sarkopenie um ein eigenständiges Krankheitsbild oder um einen reinen Alterungsprozess handelt. Solange es keine einheitliche Definition und Diagnosekriterien gibt, gestaltet sich eine Entwicklung von Therapieleitlinien als schwierig.

Tabelle 1: Klassifikation der Sarkopenie anhand der Ätiologie, modifiziert nach (Cruz-Jentoft et al. 2010)

Primäre Sarkopenie	Sekundäre Sarkopenie
Alterungsprozess	<ul style="list-style-type: none"> - verminderte Aktivität - Assoziation mit Organerkrankungen (Herz, Lunge, Leber, Niere, Gehirn), entzündlichen, malignen oder endokrinen Erkrankungen - Malabsorption, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Anorexie

1.3.2 Epidemiologie der Sarkopenie

Aufgrund der Tatsache, dass es bislang keine einheitlichen Diagnosekriterien für die Sarkopenie gibt, unterscheiden sich die Zahlen zur Prävalenz der Sarkopenie sehr stark in den verschiedenen Studien. Die großen Unterschiede lassen sich durch methodische Differenzen zur Messung der Muskelmasse erklären. Einerseits wurde die Muskelmasse separat und andererseits in Bezug auf das Körpergewicht, die Körpergröße oder den Körperfettanteil gewertet (Baumgartner et al. 1998; Janssen et al. 2002; Janssen et al. 2004; Newman et al. 2003). Baumgartner et al. veröffentlichte Zahlen zu Prävalenz von Sarkopenie nur anhand des Kriteriums der Muskelmasse. Es ergaben sich Prävalenzen von 13 % bis 24 % bei Erwachsenen unter 70 Jahren und Prävalenzen von über 50 % bei über 80-Jährigen im Vergleich zu einer jungen Referenzpopulation (Baumgartner et al. 1998).

In der Studie von Dam et al. an 65-Jährigen und älteren Probanden ergaben sich auf der Basis der Diagnosekriterien geringer Muskelmasse und schlechter Muskelfunktion Prävalenzen zwischen 0,5 % und 5,3 % für Männer und zwischen 1,8 % und 13,3 % für Frauen (Dam et al. 2014).

1.3.3 Pathogenese der Sarkopenie

Bei der Entstehung und dem Fortschreiten einer Sarkopenie spielen multiple Faktoren eine Rolle. Die primäre Sarkopenie stellt einen Alterungsprozess dar, welcher durch körperliche Inaktivität und Komorbiditäten verstärkt werden kann. Inaktivität der Muskulatur wird als Hauptursache der sekundären Sarkopenie angesehen. Muskelaktivität bewirkt die Freisetzung von Wachstumsfaktoren, wie Insulin-like-growth-factor 1 (IGF-1), wodurch Regenerationsmechanismen im Muskel aktiviert werden. Diese hormonellen Mechanismen nehmen im Alter ab (Cruz-Jentoft et al. 2010; Morley 2012). Im Alter verändert sich die Produktion von Wachstumshormonen (growth hormone; GH) und IGF-1, Kortikosteroiden, Androgenen, Östrogenen und Insulin. Bei älteren Menschen wurde eine Abnahme der GH- und IGF-1-Spiegel beobachtet (Zadik et al. 1985). Der Zusammenhang zur Sarkopenie besteht darin, dass durch niedrige IGF-1-Spiegel die Produktion von Muskelsatellitenzellen und die Herstellung von Muskelproteinen verringert ist (Burton und Sumukadas 2010).

Die Hormonsubstitution als therapeutische Möglichkeit bei Sarkopenie zu nutzen, ist aufgrund von vielen Nebenwirkungen als kritisch zu bewerten (Morley et al. 2001). Der Testosteronwert sinkt ebenfalls mit dem Alter, was mit einer geringen Muskelmasse und verminderten Knochenfestigkeit einhergeht. Durch Testosteronsubstitution lassen sich die Mus-

kelmasse und Muskelfunktion verbessern, jedoch treten auch Nebenwirkungen, wie beispielsweise eine Prostatahyperplasie, auf (Brotto und Abreu 2012). Die Skelettmuskulatur exprimiert ebenfalls Rezeptoren für Östrogen (Wiik et al. 2009).

Die Muskelkraft und Muskelmasse von Frauen nimmt um den Zeitpunkt der Menopause, verglichen mit dem allmählichen Muskelkraftverlust bei Männern im gleichen Alter, rapide ab (Phillips et al. 1993; Samson et al. 2000). Als Ursache dafür wird das Östrogendefizit angesehen. Diese These kann durch Studiendaten belegt werden, die zeigen, dass der Verlust der Muskelkraft bei postmenopausalen Frauen unter einer Hormonersatztherapie geringer ist (Phillips et al. 1993). Eine Studie mit eineiigen postmenopausalen Zwillingspaaren konnte ebenfalls eine signifikant größere Muskelmasse, weniger Fettmasse und eine tendenziell größere Querschnittsfläche der Wadenmuskulatur bei den Frauen, die mit einer Hormonersatztherapie behandelt worden sind, feststellen (Ronkainen et al. 2009). An ovariectomierten Ratten wurde durch eine Östrogen Therapie ein Anstieg der Aktivität und Proliferation von Satellitenzellen in der Muskulatur nach einem körperlichen Training beobachtet. Diese Erkenntnis könnte für einen Einfluss von Östrogen auf Reparaturmechanismen in der Skelettmuskulatur sprechen (Enns und Tiidus 2008).

Der Nutzen einer Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen wird kontrovers diskutiert, da unter der Therapie ein erhöhtes Risiko für Erkrankungen der Herzkranzgefäße, Schlaganfälle und Mammakarzinome beobachtet wurde. Die Übersichtsarbeit von Rozenberg et al. aus dem Jahre 2013 kam zu dem Ergebnis, dass eine postmenopausale Hormonersatztherapie bei unter 60-jährigen Frauen sicher und nützlich ist, wenn bestimmte Kriterien beachtet werden. Eine Hormonersatztherapie sollte jedoch keinesfalls bei über 70-Jährigen zur Prävention von chronischen Erkrankungen wie beispielsweise Osteoporose eingesetzt werden, da ansonsten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalles oder eines Mammakarzinoms besteht (Rozenberg et al. 2013).

Ein weiterer Faktor, der eine Rolle bei der Pathogenese der Sarkopenie spielen könnte, ist ein niedriger 25-Hydroxy-Vitamin-D-Blutspiegel, welcher das Risiko der Entwicklung einer Sarkopenie erhöht (Visser et al. 2003). In einer prospektiven Studie von Scott et al. konnte gezeigt werden, dass Probanden mit niedrigen 25-Hydroxy-Vitamin-D-Blutspiegeln eine signifikant niedrigere Beinkraft aufweisen (Scott et al. 2010).

Im Rahmen der altersbedingten Reduktion an Muskelmasse kommt es beim Menschen zu einer Reduktion der Anzahl und Größe an Muskelfasern, wobei es sich hauptsächlich um Muskelfasern vom Typ-II handelt. Dieser Rückgang an Muskelfasern vom Typ-II kann bis

zum 80. Lebensjahr bis zu 40 % betragen (Lexell 1995). Ursächlich für diesen Verlust könnte die Aktivierung von proteolytischen Signalwegen durch oxidativen Stress oder mitochondriale Dysfunktion sein.

Im Alter kommt es ebenfalls zu einer Abnahme der oxidativen Funktion der Mitochondrien und es treten zunehmend Schäden an der mitochondrialen DNA auf. Durch diese Veränderungen in der mitochondrialen DNA werden die Proteinsynthese und die enzymatische Signalweiterleitung gestört. Da die Synthese von ATP hauptsächlich in den Mitochondrien stattfindet, kommt es durch die mitochondriale Dysfunktion zu einem Mangel an ATP, was eine gesteigerte Apoptoserate im Muskel zur Folge hat (Dirks und Leeuwenburgh 2005).

Im sarkoplasmatischen Retikulum treten ebenso altersbedingte Funktionsstörungen auf, die zu erhöhten Kalziumkonzentrationen im Muskel führen können. Die Höhe des Kalziumspiegels ist wichtig für die Kontraktionsfähigkeit der Muskelzellen. Ist der Kalziumspiegel zu hoch, können Proteine aktiviert werden, die zur Apoptose der Muskelzelle führen (Dirks und Leeuwenburgh 2005).

Das Immunsystem unterliegt im Alter ebenfalls Veränderungen, die einen Beitrag zu der Entstehung einer Sarkopenie leisten. So lassen sich bei älteren Menschen erhöhte Spiegel an Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6) und C-reaktivem Protein (CRP) messen (Thomas 2010). Es ist bekannt, dass im Fettgewebe durch Adipozyten oder Makrophagen Hormone und Zytokine gebildet werden, die Einfluss auf das Immunsystem nehmen. Das Fettgewebe bildet Adipokine und proinflammatorische Zytokine, wie IL-6 und TNF- α , wodurch die CRP-Produktion in der Leber gefördert wird (Kim und Choi 2013). In mehreren Studien konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhten CRP-Werten und Sarkopenie gezeigt werden. Stenholm et al. konnten einen Zusammenhang zwischen verminderter Handgriffstärke und erhöhtem Körperfettanteil in Verbindung mit erhöhten CRP-Werten nachweisen (Stenholm et al. 2008). Eine Studie von Kim et al. beobachtete, dass hohe CRP-Werte signifikant mit sarkopenischer Adipositas einhergehen (Kim et al. 2013). Der genaue Zusammenhang zwischen den Zytokinen und der Genese der Sarkopenie ist noch nicht vollständig geklärt. Eine Erklärung besagt, dass der katabole Effekt von IL-6 auf die Muskelproteine einerseits die Entzündung hemmt, aber dies gleichzeitig zu einem negativen Proteingleichgewicht im Muskel führt, wodurch eine Sarkopenie gefördert wird (Morley et al. 2001).

Zu einer verringerten Muskelproteinsynthese kann es ebenfalls durch eine unzureichende Versorgung des Körpers mit Proteinen, Vitaminen und Kohlenhydraten im Rahmen einer

Mangelernährung oder einer Malabsorption kommen. Es entsteht ein Ungleichgewicht zwischen Synthese und Abbau, was in einem Verlust an Muskelmasse resultiert (Fielding et al. 2011). Der Verlust von Motoneuronen wird als eine mögliche Ursache für die Sarkopenie diskutiert. Laut Drey et al. scheint für die Hälfte der älteren Personen mit Sarkopenie eine Reduktion der Funktion der motorischen Endplatte der Grund für die Minderung der Muskelkraft zu sein (Drey et al. 2014).

1.3.4 Diagnostik

Zur Diagnosestellung einer Sarkopenie werden die Parameter Muskelmasse und Muskelfunktion herangezogen. Als messbare Größen können die Muskelkraft, die Muskelmasse und die körperliche Leistungsfähigkeit ausgewertet werden. Bei der Auswahl der Messmethode sollte auf Genauigkeit, einfache Anwendbarkeit und Reproduzierbarkeit geachtet werden (Cruz-Jentoft et al. 2010).

1.3.4.1 Screening

Um Patienten mit einer Sarkopenie schneller erkennen und therapieren zu können, wurde der Fragebogen SARC-F (Abbildung 2) entwickelt (Malmstrom und Morley 2013; Morley und Malmstrom 2014). Anhand von fünf Fragen lässt sich von jedem Arzt ohne Hilfsmittel ermitteln, ob eine Sarkopenie vorliegt. Ab einem SARC-F-Score von ≥ 4 Punkten liegt eine Sarkopenie vor.

Abbildung 1: SARC-F Fragebogen,
modifiziert nach Malmstrom und Morley (2013)

Muskelkraft:	<i>Wie schwer fällt es Ihnen 10 Pfund anzuheben oder zu tragen?</i> keine Schwierigkeiten = 0, leichte Schwierigkeiten = 1, sehr schwer oder unmöglich = 2
Gehen:	<i>Wie schwer fällt es Ihnen, quer durch einen Raum zu gehen?</i> keine Schwierigkeiten = 0, leichte Schwierigkeiten = 1, sehr schwer, nur mit Hilfsmitteln möglich, unmöglich = 2
Aufstehen:	<i>Wie schwer fällt es Ihnen, von einem Stuhl oder aus dem Bett aufzustehen?</i> keine Schwierigkeiten = 0, leichte Schwierigkeiten = 1, sehr schwer, ohne Hilfe nicht möglich = 2

Treppensteigen: *Wie schwer fällt es Ihnen, eine Treppe mit 10 Stufen zu steigen?*

keine Schwierigkeiten = 0, leichte Schwierigkeiten = 1,

sehr schwer oder unmöglich = 2

Stürze: *Wie oft sind Sie im letzten Jahr gestürzt?*

Gar nicht = 0

1-3 Stürze = 1

4 oder mehr Stürze = 2

Punkte: 0 = bestes Ergebnis; 10 = schlechtestes Ergebnis; 0-3 = gesund;
≥ 4 charakteristisch für das Vorliegen einer Sarkopenie

Cao et al. konnten in einer Studie mit mehr als 200 über 65-jährigen Chinesen zeigen, dass ein SARC-F-Score von ≥ 4 mit einer schlechten körperlichen Leistungsfähigkeit und schlechten Handgriffstärke einhergeht (Cao et al. 2014). In der Studie von Woo et al. wurde festgestellt, dass sich der SARC-F-Score prospektiv zum erfolgreichen Screening auf Sarkopenie einsetzen lässt (Woo et al. 2015).

1.3.4.2 Messung der Muskelkraft

Zur groben Einschätzung der Muskelkraft lässt sich nach Janda der manuelle Widerstand messen und in fünf Kategorien einteilen (Janda 2009). Diese Methode ist einfach durchführbar, aber liefert ungenaue und schlecht reproduzierbare Ergebnisse.

Die Handgriffstärke eignet sich hingegen sehr gut zur Messung der Muskelkraft. Geringe Handgriffstärke lässt sich als ein klinischer Marker für eingeschränkte Mobilität einsetzen (Lauretani et al. 2003). So konnte gezeigt werden, dass die isometrische Handgriffstärke mit der Muskelkraft der Beinmuskulatur korreliert. Die Handgriffstärke lässt sich einfach mit einem geeichten Dynamometer messen und führt zu gut reproduzierbaren Ergebnissen (Lauretani et al. 2003).

Als eine weitere Möglichkeit, die Muskelkraft zu messen, kann man die isometrische oder isokinetische Messung der Flexion und der Extension im Kniegelenk verwenden. Diese Technik kommt eher in der Forschung zum Einsatz, da die benötigten großen Messgeräte im klinischen Alltag schwer einsetzbar sind (Cruz-Jentoft et al. 2010). Über die Muskelkraft der Atemmuskulatur lässt sich mit Hilfe der Messung des maximalen expiratorischen Atemstromes eine Aussage treffen. Jedoch ist diese Methode zur alleinigen Diagnosestellung einer Sarkopenie untauglich (Cruz-Jentoft et al. 2010).

1.3.4.3 Messung der Muskelmasse

Für die Erhebung der Muskelmasse stehen verschiedene Messverfahren zur Verfügung. Die Messverfahren unterscheiden sich hinsichtlich der Kosten, der Verwendbarkeit und der Verfügbarkeit, weshalb sie entweder im klinischen Alltag oder in der Forschung Verwendung finden.

Als bildgebende Verfahren stehen die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Doppellröntgenabsorptiometrie (DXA) zur Verfügung. CT und MRT sind sehr präzise Verfahren und werden im Forschungsbereich als Goldstandard zur Messung der Muskelmasse eingesetzt. Im klinischen Alltag kommen diese Verfahren infolge hoher Kosten, schlechter Verfügbarkeit und hoher Strahlenbelastung nicht routinemäßig zum Einsatz (Chien et al. 2008). Die DXA stellt ein gutes alternatives Verfahren dar, was sich sowohl in der Forschung als auch im klinischen Alltag anwenden lässt. Die Strahlenbelastung und die Kosten sind bei dieser Untersuchung geringer als bei der Computertomographie (Chien et al. 2008).

Die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) dient als weiteres Verfahren zur Bestimmung der Muskelmasse. Bei dieser Methode wird mittels Wechselstroms der Widerstand des Körpers gemessen und daraus der Anteil an Fettmasse und Magermasse des Körpers errechnet. Die Vorteile dieses Testverfahrens liegen in der einfachen Handhabung, den geringen Kosten und der guten Reproduzierbarkeit (Cruz-Jentoft et al. 2010). Janssen et al. konnten in einem Vergleich der BIA-Untersuchung mit MRT-Untersuchungen feststellen, dass die Ergebnisse der BIA-Messung unter standardisierten Bedingungen mit den Ergebnissen der MRT-Untersuchung in Bezug auf die Skelettmuskelmasse vergleichbar sind (Janssen et al. 2000).

Mit Hilfe von anthropometrischen Messungen, zum Beispiel des Wadenumfangs, lassen sich ebenfalls Rückschlüsse auf die Muskelmasse ziehen. Es konnte gezeigt werden, dass der Wadenumfang mit der Muskelmasse korreliert (Rolland et al. 2003). Anthropometrische Messungen sind zur Ermittlung der Muskelmasse jedoch nicht geeignet, da es aufgrund von altersbedingten Veränderungen der Hautelastizität und des Fettdepots zu großen Abweichungen bei den Messungen kommen kann (Rolland et al. 2008).

Über 50 % des Gesamtkörper-Kaliums sind in der Muskulatur enthalten, deshalb lässt sich über die Kaliummenge die Muskelmasse errechnen. Eine einfache und günstige Methode zur Bestimmung der Muskelmasse ist die Messung des Teilkaliumgehaltes des Armes (Wiełopolski et al. 2006). Diese Methode wird jedoch nicht routinemäßig verwendet (Cruz-Jentoft et al. 2010).

1.3.4.4 Messung der körperlichen Leistungsfähigkeit

Zur Messung der körperlichen Leistungsfähigkeit stehen verschiedene Testverfahren, wie der short physical performance-Test (SPPB-Test), die Messung der Ganggeschwindigkeit, der 6-Minuten-Gehtest sowie der stair climb power test (SCPT) zur Verfügung (Bhasin et al. 2008).

Eine Möglichkeit stellt der SPPB-Test dar, der die Kraft, die Ausdauer, den Gang und die Körperbalance beurteilt. Der SPPB-Test untersucht die Standsicherheit des Patienten mit geschlossenen Füßen, im Semi-Tandem-Stand und im Tandem-Stand. Die Untersuchten müssen dabei mindestens 10 Sekunden auf einer Position stehenbleiben. Als nächstes wird die Ganggeschwindigkeit gemessen. Der Patient muss dafür eine Strecke von vier Metern in möglichst kurzer Zeit zurücklegen.

Im letzten Test wird die Zeit gemessen, die ein Patient benötigt, um sich ohne Zuhilfenahme der Arme fünfmal von einem Stuhl zu erheben und wieder hinzusetzen (Guralnik et al. 1994). Diese Zusammenfassung mehrerer Einzeltests im SPPB-Test wurde von einer internationalen Arbeitsgruppe als eine gute Methode zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei älteren Patienten im Rahmen klinischer Studien empfohlen (Bhasin et al. 2008). Guralnik et al. konnten in einer Studie zeigen, dass eine Verminderung der Ganggeschwindigkeit sowohl im Rahmen des SPPB-Tests als auch bei der alleinigen Messung einen prädiktiven Wert für eine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit besitzt (Guralnik et al. 2000). Cesari et al. stellt eine verminderte Ganggeschwindigkeit als ein Anzeichen für einen schlechten Gesundheitszustand, wie beispielsweise eine starke Einschränkung der Mobilität, und erhöhte Mortalität heraus (Cesari et al. 2009).

In der geriatrischen Begutachtung kommt der Timed-get-up-and-go-Test zur Anwendung. Dieser Test misst die Zeit, die der Patient benötigt, um eine Reihe an Übungen zu absolvieren. Der Parcours umfasst das Aufstehen von einem Stuhl, das anschließende Zurücklegen einer bestimmten Strecke, um danach wieder auf dem Stuhl Platz zunehmen (Mathias et al. 1986). Der Stair-climb-power-Test kann als Maß für eine Schwächung der Beinmuskulatur verwendet werden. Dieser Test wird für den Forschungsbereich empfohlen (Bean et al. 2007).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die BIA, die Untersuchung der Handgriffstärke, die Erhebung der Ganggeschwindigkeit oder die Verwendung des SPPB-Testes die am besten geeigneten und zuverlässigsten Methoden zur Untersuchung älterer Patienten im klinischen Alltag sind (Mijnarends et al. 2013).

1.3.4.5 Diagnosekriterien

Die „European Working Group on Sarcopenia in Older People“ (EWGSOP) hat nach ihrer Konferenz 2010 Grenzwerte für die Diagnosestellung der Sarkopenie vorgeschlagen. Der Grenzwert für die Muskelmasse durch Messung in der BIA oder DXA wurde nach Baumgartner et al. bei zwei Standardabweichungen unterhalb des Wertes der Referenzgruppe festgesetzt (Baumgartner et al. 1998). Bei der Messung der Muskelkraft wird die Handgriffstärke als Parameter herangezogen und die Grenze für Männer bei Werten < 30 kg und bei Frauen bei < 20 kg festgelegt (Lauretani et al. 2003). Die körperliche Leistungsfähigkeit wird mittels der Ganggeschwindigkeit mit einem Grenzwert bei 0,8 m pro Sekunde und des SPPB-Testes mit dem Grenzwert bei 8 Punkten ermittelt (Guralnik et al. 2000; Lauretani et al. 2003).

Die EWGSOP hat zur Vereinfachung der Diagnosestellung einen Algorithmus vorgeschlagen. Als erstes Screening soll bei über 65-jährigen Patienten die Ganggeschwindigkeit bestimmt werden. Liegt die Ganggeschwindigkeit unter 0,8 m pro Sekunde, schließt sich eine Bestimmung der Muskelmasse an. Bei einer Muskelmasse unterhalb der oben genannten Grenzwerte liegt eine Sarkopenie vor. Falls die Muskelmasse normal ist, liegt keine Sarkopenie vor. Für den Fall, dass die Ganggeschwindigkeit nicht erniedrigt ist, wird die Griffstärke gemessen. Bei verminderter Griffstärke erfolgt analog zu dem Vorgehen bei der Ganggeschwindigkeit eine Messung der Muskelmasse (Cruz-Jentoft et al. 2010).

Das Sarkopenieprojekt der „Foundation for the National Institutes of Health“ (FNIH) der USA hat epidemiologische und klinische Daten von 26.625 Teilnehmern ausgewertet, um klinische Grenzwerte bei der Diagnosestellung einer Sarkopenie anhand geringer Muskelmasse und Muskelkraft in Verbindung mit funktionellen Beeinträchtigungen zu definieren. In dieser Studie wurde für die Muskelkraft die Grenze bei einer Handgriffstärke von < 26 kg bei Männern und < 16 kg bei Frauen festgelegt. Der Grenzwert für niedrige Muskelmasse wurde mit Hilfe der Body-Mass-Index (BMI kg/m^2)-korrigierten Muskelmasse (kg) (ALM/BMI) bestimmt. Für die Muskelmasse wurde die Grenze bei $< 0,789$ (ALM/BMI) für Männer und $< 0,512$ (ALM/BMI) für Frauen festgesetzt (Studenski et al. 2014). Da es noch keinen Konsens zur Definition der Sarkopenie gibt, ist eine Diagnosestellung anhand von einheitlichen Grenzwerten zum heutigen Zeitpunkt nicht möglich (Roberts et al. 2015).

1.3.5 Therapie der Sarkopenie

An der Entstehung der Sarkopenie sind multiple Faktoren beteiligt. Hierzu gehören zum Beispiel genetische Faktoren, mitochondriale Defekte, verminderte Wachstumshormone, erhöhte Zytokine, verringerte Proteinzufuhr und körperliche Inaktivität, um nur die Wichtigsten zu nennen. Aus dieser Vielzahl pathogenetischer Faktoren wird ersichtlich, dass es auch bei der Therapie verschiedene Ansatzpunkte gibt. Als Basistherapie gelten momentan Krafttraining sowie eine ausreichende Protein- und Vitamin-D-Zufuhr (Morley 2016).

Der Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Sarkopenie wurde in einer systematischen Übersichtsarbeit von Cruz-Jentoft et al. analysiert (Cruz-Jentoft et al. 2014). Den stärksten Effekt im Sinne einer Verbesserung der Muskelmasse, der Muskelkraft und der körperlichen Leistungsfähigkeit bei älteren Männern und Frauen hatte ein über 3 – 18 Monate durchgeführtes progressives Krafttraining. Im Rahmen der LIFE-Studie konnte gezeigt werden, dass Aerobicübungen den Rückgang der Leistungsfähigkeit der Muskulatur an der unteren Extremität verringern können (Pahor et al. 2014). Neben einer Steigerung der Muskelkraft und der körperlichen Leistungsfähigkeit hat das körperliche Training ebenfalls positive Effekte für das kardiovaskuläre System, indem es die maximale Sauerstoffaufnahme und das Herzzeitvolumen verbessert. Selbst durch einen späten Beginn körperlicher Aktivität im hohen Alter konnte ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber gleichaltrigen inaktiven Probanden festgestellt werden (Montero-Fernandez und Serra-Rexach 2013). Dieser Einfluss auf die Mortalität lässt sich damit erklären, dass es durch körperliche Aktivität zu einer Gewichtsreduktion kommt, die sich wiederum positiv auf eine arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und den Blutglukosespiegel auswirkt. Durch körperliche Fitness bleiben ältere Menschen auch nachweislich länger mental gesund und können so länger unabhängig leben (Montero-Fernandez und Serra-Rexach 2013). Diese genannten Punkte verdeutlichen den hohen Stellenwert der körperlichen Aktivität für die Gesundheit, vor allem im Alter. Die Art und der Umfang des Trainings müssen an das individuelle Niveau und die Motivation der Patienten angepasst werden.

Insbesondere Patienten mit einem sehr niedrigen Ausgangsniveau können sich schwer für ein Training motivieren. Eine einfache Alternative stellt für diese Zielgruppe die Ganzkörpervibration und die Ganzkörperelektrostimulation dar. Mittels der Ganzkörpervibration lässt sich die Muskelkraft verbessern. Die Ganzkörperelektrostimulation wirkt sich ebenfalls positiv auf sowohl Muskelkraft als auch Muskelmasse aus (Kemmler und Stengel 2012).

Um das optimale Krafttrainingsregime für die unterschiedlichen Zielgruppen zu finden, sind noch weitere Studien nötig. Es konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus körperlicher Aktivität und Proteinzufuhr zu einer gesteigerten Muskelproteinsynthese führt (Timmerman et al. 2012). Ältere Patienten nehmen häufig nicht genügend Proteine über die Nahrung auf (Roberts et al. 2015). Es wird für Erwachsene jeden Alters, sofern keine Kontraindikationen bestehen, empfohlen, täglich 1,0 – 1,2 g pro kg Körpergewicht Proteine mit der Nahrung aufzunehmen. 20 bis 25 g Protein pro Mahlzeit sollten im Rahmen der drei Hauptmahlzeiten aufgenommen werden, um die Muskelsynthese in den nächsten 24 Stunden zu fördern (Rizzoli et al. 2014).

In der Skelettmuskulatur gibt es Rezeptoren für Vitamin D. Ältere Patienten mit einem Vitamin-D-Mangel haben epidemiologischen Studien zufolge ein erhöhtes Risiko für Gebrechlichkeit (Robinson et al. 2012). In der Studie von Bhat und Ismail konnte am Rattenmodell gezeigt werden, dass ein Mangel an Vitamin D zu leichtem oxidativen Stress im Muskel führt, was ein Triggerfaktor für einen erhöhten Proteinabbau sein könnte (Bhat und Ismail 2015). Die Substitution von Vitamin D als Vorstufe des Hormons Calcitriol hat einen positiven Effekt auf die Muskelkraft, ohne Einfluss auf die Muskelmasse zu nehmen. Um ein optimales Therapieregime aufstellen zu können, sind weitere Studien notwendig (Beaudart et al. 2014). Eine Vitamin-D-Substitution hat den besten Effekt bei älteren Patienten mit niedrigen Vitamin-D-Spiegeln und vermindert bei dieser Personengruppe in der Kombinationstherapie mit Calcium das Risiko für Stürze (Murad et al. 2011).

Aktuell wird keine pharmakologische Therapie für Patienten mit Sarkopenie empfohlen. Es gibt zahlreiche Studien, in denen positive Effekte auf die Muskelmasse und Muskelkraft durch eine Hormonersatztherapie beobachtet wurden. Allerdings treten unter der Hormonersatztherapie verschiedene Nebenwirkungen auf (Sakuma und Yamaguchi 2012). Die Substitution von Testosteron ist eine Option, welche sowohl bei Männern als auch bei Frauen die Muskelkraft steigert (Morley und Perry 2003). Chapman et al. beobachteten, dass die kombinierte Gabe von Testosteron und Proteinen bei alten, gebrechlichen Patienten zu einem Rückgang der Hospitalisierungsrate führt (Chapman et al. 2009). Die Angst vor dem Auftreten von Nebenwirkungen, speziell in Bezug auf das Risiko von Prostatakrebs, haben dazu geführt, andere pharmakologische Therapieoptionen wie beispielsweise selektive Androgenrezeptor-Modulatoren (SARMs) zu erforschen. Weitere pharmakologische Ansätze, die gegenwärtig in Studien untersucht werden, sind Wachstumshormone, Ghrelin-Agonisten, Antikörper gegen Myostatin, Activin-Antagonisten, Angiotensin-Converting-Hemmer (ACE-Hemmer; Perindopril) und Beta-Blocker (Morley 2016).

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass Krafttraining momentan die bedeutendste Therapieoption bei Sarkopenie darstellt und die Ergänzung von Proteinen und Vitamin D den positiven Effekt des Krafttrainings verstärken kann. Testosteron ist das wirksamste Medikament und verbessert die Muskelkraft und die Muskelfunktion, jedoch wird es aufgrund der Nebenwirkungen nur begrenzt eingesetzt. Alle sich in der Erforschung befindenden Medikamente sind deutlich teurer und haben mehr Nebenwirkungen als das Krafttraining und die Testosteronsubstitution (Morley 2016).

1.4 Osteoporose

1.4.1 Definition der Osteoporose

„Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes charakterisiert ist, mit einem konsekutiven Anstieg der Knochenfragilität und der Neigung zu Frakturen. Sind bereits Frakturen als Folge der Osteoporose aufgetreten, liegt eine manifeste Osteoporose vor.“ (DVO 2014, S. 18).

Laut der Definition der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) liegt eine Osteoporose dann vor, wenn die Knochendichte in einer DXA-Knochendichtemessung um 2,5 oder mehr Standardabweichungen unterhalb des Mittelwertes der Knochendichte gesunder Erwachsener (Lebensalter 20 – 40 Jahre) (T-Score) liegt. Die auf dem T-Score basierende Definition der Osteoporose kann erst nach Ausschluss anderer Erkrankungen, welche mit einer Verminderung des Knochenmineralgehalts einhergehen, verwendet werden.

1.4.2 Epidemiologie der Osteoporose

Osteoporose ist mit 200 Millionen Betroffenen weltweit die häufigste metabolische Knochenkrankung (Lin und Lane 2004). In einer retrospektiven Studie konnte anhand von Daten von Versicherten der Techniker Krankenkasse eine Osteoporose-Prävalenz von 14 % (24 % der Frauen und 6 % der Männer) bei über 50-jährigen Versicherten in Deutschland im Jahre 2009 ermittelt werden. Rechnet man diese Werte auf die deutsche Gesamtbevölkerung hoch, ergeben sich Zahlen von 6,3 Mio. Betroffenen im Jahr 2009: 5,2 Mio. Frauen und 1,1 Mio. Männer (Hadji et al. 2013). Im Jahre 2003 waren nach Haussler et al. 7,8 Millionen Menschen aufgrund einer Osteoporose in Behandlung. Die Prävalenz lag bei 39 % bei Frauen und 9,7 % bei Männern (Haussler et al. 2007). Diese hohe Zahl an Betroffenen verdeutlicht, dass durch den demographischen Wandel der Bevölkerung der Osteoporose eine wachsende sozioökonomische Bedeutung zukommt. Bleibler et al. berechneten die durch Osteoporose bedingten Krankenhauskosten durch Frakturen für das Jahr 2009 in Deutschland. Die Höhe der Kosten betrug für die 16 analysierten Frakturtypen ca. 2,4 Mrd. Euro im stationären Bereich, wobei 860 Mio. Euro (36 %) auf eine osteoporotische Genese zurückzuführen waren (Bleibler et al. 2014).

1.4.3 Einteilung der Osteoporose

In Bezug auf klinische Gesichtspunkte kann man die Osteoporose in eine primäre und eine sekundäre Form unterteilen, wobei in 95 % aller Fälle eine primäre Osteoporose vorliegt (Lin und Lane 2004). Die primäre Osteoporose gliedert sich in zwei Typen. Typ 1 entspricht der postmenopausalen Osteoporose und Typ 2 der senilen Osteoporose. Die sekundären Formen machen 5 % der Osteoporosefälle aus und können diverse Ursachen haben. Eine der häufigsten Ursache stellt die medikamenteninduzierte Osteoporose durch Glukokortikoide dar (Bartl 2011).

Tabelle 2: Einteilung der Osteoporose anhand der Pathogenese (Herold 2016).

Primäre Osteoporose	Sekundäre Osteoporose
<ul style="list-style-type: none">• Postmenopausale Osteoporose (Typ 1)• Senile Osteoporose (Typ 2)• Idiopathische Osteoporose	<ul style="list-style-type: none">• Iatrogen/medikamentöse Langzeittherapien• Hyperkortisolismus• Hypogonadismus• Hyperthyreose• Malabsorptionssyndrom• Immobilisation

1.4.4 Pathogenese der Osteoporose

Bei knochengesunden Menschen kommt es im Knochen zu einem physiologischen stetigen Auf- und Abbau, was als Remodeling bezeichnet wird. Die Osteoklasten bauen mittels proteolytischer Verdauung alte Knochensubstanz ab und die Osteoblasten bilden neues Osteoid (Manolagas 2000). Der wichtigste pathogenetische Faktor für die Entstehung einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen ist der Mangel an Sexualhormonen nach der Menopause. Der Mangel an Östrogen führt zu einem Ungleichgewicht zwischen Auf- und Abbau, wodurch es in der Bilanz zu einem Verlust an Knochenmasse kommt (Pacifiçi 1998).

1.4.5 Risikofaktoren für Osteoporose und osteoporotische Frakturen

Laut der S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen“ des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften (DVO e.V.) lassen sich die Risiken für das Auftreten einer Osteoporose-assoziierten Fraktur in drei Kategorien aufteilen. In die Kategorie der allgemeinen Risiken lassen sich beispielsweise Faktoren wie das

Lebensalter, das Geschlecht, Immobilität und vorangegangene Wirbelkörperfrakturen einordnen. Ein erhöhtes Risiko besteht allerdings auch wenn spezielle Grunderkrankungen wie zum Beispiel ein Cushing-Syndrom, ein primärer Hyperparathyreoidismus oder ein Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz vorliegen. Aber auch bestimmte Medikamente können das Risiko, eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, erhöhen. Beispiele für solche Medikamente sind Glukokortikoide, eine hormonablative Therapie, Aromatasehemmer und Glitazone (DVO 2014).

1.4.6 Therapie der Osteoporose

Die Therapie der Osteoporose lässt sich in Prophylaxe-, Basismaßnahmen und spezifische medikamentöse Therapieoptionen einteilen. Die Ziele der Therapie beinhalten die Verbesserung der Knochenstruktur, die Senkung des Frakturrisikos durch eine Reduktion des Sturzrisikos sowie die Verbesserung der Lebensqualität durch Linderung von Schmerzen. Die folgenden Aussagen beziehen sich auf postmenopausale Frauen und Männer ab dem 60. Lebensjahr.

1.4.6.1 Osteoporose- und Frakturprophylaxe und Basismaßnahmen

Die DVO-Leitlinie Osteoporose 2014 gliedert die Prophylaxe in drei Bereiche: körperliche Aktivität und Stürze; Ernährung und Lebensstil; Medikamente. Die Muskelkraft und Koordination soll durch regelmäßige körperliche Aktivität gefördert werden. Eine Immobilisation sollte vermieden werden. Bei einem erhöhten Sturzrisiko oder positiver Sturzanamnese sollten die Ursachen erkannt und behoben werden. Die Empfehlung bezüglich der Ernährung und des Lebensstils beziehen sich auf das Körpergewicht und die Kalzium- und Vitaminzufuhr. Der Body-Mass-Index sollte $> 20 \text{ kg/m}^2$ sein. Es wird empfohlen täglich 1000 mg Kalzium aufzunehmen und falls ein erhöhtes Sturzrisiko oder eine geringe Sonnenexposition besteht, zusätzlich täglich 800 – 1000 I.E. Vitamin D3 zu substituieren. Außerdem sollte eine ausreichende Zufuhr an Vitamin B12 und Folsäure über die Nahrung gewährleistet sein. Auf den Konsum von Nikotin sollte verzichtet werden. Der Nutzen von Fraktur-begünstigenden Medikamenten (s. 1.4.5) sollte regelmäßig kritisch überprüft werden (DVO 2014).

1.4.6.2 Spezifische Therapien

Als medikamentöse Therapieoptionen der postmenopausalen Osteoporose stehen bislang die folgenden Medikamente zur Verfügung: Bisphosphonate, Östrogene, selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM), Denosumab, Parathormon (Teriparatid) und Strontiumranelat. Des Weiteren wird die Wirksamkeit der Antikörper Odanacatib, ein Kathepsin K-Inhibitor, und Sklerostin, ein Antikörper gegen Sklerostin, in klinischen Studien erprobt.

Die antiosteoporotisch-wirksamen Stoffe lassen sich anhand ihrer Wirkprinzipien in zwei Gruppen unterteilen. Auf der einen Seite stehen die osteoanabolen Substanzen mit PTH/Teriparatid und Strontiumranelat als Beispiele. Eine osteoanabole Therapie stimuliert die Osteoblasten und Stromazellen was zur Bildung neuer Knochenbälkchen und zu einer Zunahme der Knochenmasse führt. Demgegenüber steht die Therapie mit antiresorptiv wirksamen, also den Knochenabbau hemmenden Substanzen. Beispiele für diese Gruppe sind Bisphosphonate, Raloxifen, Östrogene, Calcium und Vitamin D (Bartl 2011). Im Folgenden wird detailliert auf die beiden, in dieser Studie verwendeten Medikamente eingegangen.

1.4.6.3 Parathormon und Teriparatid

Parathormon ist ein Peptid aus 84 Aminosäuren und wird in den Nebenschilddrüsen gebildet und sezerniert. Parathormon spielt eine wichtige Rolle in der Regulation des Calciumhaushaltes. Zwischen Calcium und Parathormon besteht eine negative feed-back-Regulation, das heißt, dass bei einem niedrigen Serum-Calcium Parathormon ausgeschüttet wird. Parathormon kann sowohl die Knochenresorption als auch die Knochenbildung fördern (Herold 2016). Die rekombinanten Proteine Parathormon und Teriparatid (PTH 1-34) aktivieren Osteoblasten und Osteoklasten und führen zu einer Verbesserung der Knochenstruktur (Dobnig et al. 2005). Bei hohen Plasmaspiegeln von Parathormon kommt es zu einer Steigerung des osteoklastischen Knochenabbaus und einer Mobilisation von Kalzium aus dem Knochen. Niedrige Plasmaspiegel von Parathormon und Teriparatid führen hingegen zu einer höheren osteoblastischen Aktivität und wirken somit osteoanabol.

In Tierversuchen mit ovariectomierten Ratten und folgenden klinischen Studien mit postmenopausalen Frauen konnte durch die tägliche subkutane Gabe von Teriparatid eine Verbesserung der Knochenstruktur und eine signifikante Senkung des Frakturrisikos für Wirbelfrakturen und nicht-vertebrale Frakturen nachgewiesen werden (Kimmel et al. 1993; Miyauchi et al. 2008; Neer et al. 2001). In experimentellen Versuchen am Rattenmodell

konnte durch Parathormon eine Förderung der Frakturheilung nachgewiesen werden (Andreassen et al. 2001; Komrakova et al. 2010; Nozaka et al. 2008). Nach Komrakova et al. hat die Monotherapie mit Parathormon keinen Einfluss auf die Muskulatur der Ratten.

Im klinischen Alltag wird Teriparatid, ein synthetisches Polypeptid, welches das 1-34-Aminofragment des rekombinanten humanen Parathormons enthält, zur Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit einem hohen Frakturrisiko eingesetzt. Um die osteoanabole Wirkung des Parathormons zu erzielen, ist die intermittierende Gabe nötig, da bei einer kontinuierlichen Therapie Parathormon eine katabole Wirkung auf den Knochenstoffwechsel ausüben würde (Ma et al. 2001; Wang et al. 2005). Die Dauer der Anwendung ist auf 24 Monate beschränkt, da sich in einer Studie an Ratten unter einer Langzeittherapie eine erhöhte Inzidenz von Osteosarkomen gezeigt hat (Watanabe et al. 2012).

1.4.6.4 Strontiumranelat

Strontiumranelat ist ein Medikament zur Osteoporosetherapie, das sich aus zwei Atomen des Erdalkalimetalls Strontium und Ranelicsäure zusammensetzt. Strontium besitzt ähnliche Eigenschaften wie Kalzium, das ebenfalls zu den Erdalkalimetallen zählt (Bartl 2011).

Der Vorteil der Wirkungsweise des Strontiumranelat gegenüber anderen Medikamenten ist, dass es sowohl den Knochenaufbau fördert als auch den Knochenabbau hemmt. Die Förderung des Knochenaufbaues lässt sich durch eine Steigerung der Osteoblastenreplikation und durch vermehrte Synthese osteoblastärer Proteine erklären (Canalis et al. 1996; Marie 2006a). Der Knochenabbau wird über eine Hemmung der Differenzierung der Proosteoklasten, eine Hemmung der Resorptionsaktivität der Osteoklasten und über eine Hemmung der Expression von Carboanhydrase II und dem Vitronectin-Rezeptor verringert (Baron und Tsouderos 2002).

Eine Therapie mit Strontiumranelat konnte in klinischen Studien die Knochendichte verbessern und das Risiko für vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen signifikant senken.

Die Studie von Meunier et al. untersuchte ein Kollektiv bestehend aus 1649 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und mindestens einer Wirbelkörperfraktur. Nach dreijähriger Einnahme von Strontiumranelat konnte das Risiko für das Auftreten einer neuen vertebralen Fraktur um 41 % gesenkt werden. Strontiumranelat konnte ebenfalls die Knochendichte der lumbalen Wirbel nach drei Jahren Therapie um 14,4 % verbessern (Meunier et al. 2004). In der TROPOS-Studie wurden die Daten von 5091 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose analysiert. Es konnte gezeigt werden, dass auch das Risiko für nichtvertebrale Frakturen bei Hochrisikopatienten durch die Einnahme von Strontiumranelat nach drei Jahren um 16 %

niedriger war als in der Placebogruppe (Meunier et al. 2004; Reginster et al. 2005). Durch Strontiumranelat zeigte sich in Tierversuchen ebenfalls eine Verbesserung der Knochenheilung nach Frakturen (Komrakova et al. 2015; Li et al. 2010; Ozturan et al. 2011). Welchen Effekt Strontiumranelat auf die Muskulatur hat, wurde bisher nicht beschrieben.

Im April 2013 hat das „Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency“ (EMA) eine Warnung für die Anwendung von Strontiumranelat veröffentlicht. In einer gepoolten Analyse von Studien an postmenopausalen Patientinnen konnte eine signifikant höhere Anzahl an Myokardinfarkten (1,7 % versus 1,1 %) mit einem relativen Risiko von 1,6 (95 % KI 1,07 - 2,38) beobachtet werden. Ebenfalls konnte ein erhöhtes Risiko für venöse thrombotische und embolische Ereignisse erfasst werden (EMA 2013). Im März 2014 wurde von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ein Rote-Hand-Brief veröffentlicht, der empfiehlt, den Einsatz von Strontiumranelat auf die Behandlung der schweren Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei erwachsenen Männern mit hohem Frakturrisiko, bei denen eine Behandlung mit einer anderen Osteoporosetherapie nicht möglich ist, zu beschränken. *„Kontraindikationen für die Therapie mit Strontiumranelat bestehen für Patienten mit klinisch gesicherter, aktuell bestehender oder vorausgegangener ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder cerebrovaskulärer Erkrankung oder unkontrollierter Hypertonie“* (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 2014, S. 1). Die französische Firma Servier hat die Produktion und den Vertrieb von Strontiumranelat (Protelos®) zum 31. August 2017 weltweit eingestellt.

1.5 Ganzkörpervibration

Eine der wichtigsten Ursachen für die Entstehung der Sarkopenie und der Osteoporose ist die Immobilisation. Um der Entstehung dieser Erkrankungen vorzubeugen, sollte die Förderung der körperlichen Aktivität in der Prophylaxe und Therapie einen hohen Stellenwert einnehmen.

Durch körperliche Aktivität lässt sich das Frakturrisiko senken, da dadurch nicht nur der Verlust an Knochenmasse, sondern auch das Sturzrisiko verringert wird. Körperliche Aktivität verbessert die Muskelkraft, den Gleichgewichtssinn und die Reaktionszeit (Smith und Gilligan 1991). Die Muskulatur wird als stärkste auf den Knochen einwirkende Kraft bezeichnet (Burr 1997). Schon Julius Wolff beschrieb 1892 in seinem „Gesetz der Transformation der Knochen“, dass Knochen ihre Struktur durch mechanische Belastungen anpassen (Wolff 1892). Frost entwickelte 1960 diese Theorie weiter und beschrieb in seinem Modell,

„Mechanostat“, dass die auf den Knochen einwirkenden Kräfte zum stetigen Knochenwachstum und Knochenabbau führen, sodass der Knochen eine optimale Festigkeit erreicht. Als Ursache für diese Anpassungen identifizierte er die auf den Knochen einwirkenden kurzzeitigen Maximalkräfte und die elastische Verformbarkeit des Knochens (strain) (Frost 2000). Knochenverlust als Folge fehlender mechanischer Reize konnte gut bei Astronauten erforscht werden. Der Einsatz von Ganzkörpervibrationstraining bei Astronauten konnte den Verlust der Knochendichte verringern (Goodship et al. 1998).

Für ältere Patienten ist es aufgrund von Einschränkungen in der Mobilität und geringer Motivation häufig nicht möglich, ein körperliches Training zu absolvieren. Die Ganzkörpervibration stellt somit eine gute Alternative zum herkömmlichen Training, vor allem für ältere Patienten, dar. Der Patient steht dabei auf einer Vibrationsplattform, welche mit einer bestimmten Frequenz vibriert. Die Vorteile des Ganzkörpervibrationstrainings sind der geringe zeitliche Aufwand, geringe subjektive körperliche Belastung und hohe Effektivität (Klarner et al. 2011). In Studien mit älteren Probanden konnte gezeigt werden, dass die Ganzkörpervibration zu einer Verbesserung der Muskelmasse und Muskelkraft führt (Bogaerts et al. 2007; Kern et al. 2010; Lau et al. 2011). Der Effekt der Ganzkörpervibration auf die Muskelkraft kann sogar mit dem Ergebnis eines herkömmlichen Krafttrainings verglichen werden (Roelants et al. 2004).

Die Ganzkörpervibration (VIB) wirkt sich nicht nur positiv auf die Muskulatur aus, sondern hat darüber hinaus auch einen Effekt auf den Knochen. Lai et al. konnten in einer sechsmonatigen Studie mit postmenopausalen Frauen einen signifikanten Anstieg der Knochendichte um 2,032 % gegenüber der Kontrollgruppe durch dreimal pro Woche angewendetes fünf-minütiges Ganzkörpervibrationstraining mit einer Frequenz von 30 Hz beobachten (Lai et al. 2013). Den stärksten Einfluss auf die Knochendichte nach 6 Monaten VIB-Training mit 30 Hz konnte eine Studie von Ruan et al. mit + 4,3 % Knochendichtezuwachs an der LWS und + 3,2 % Knochendichtezuwachs am Femur beschreiben (Ruan et al. 2008). Ferner verbessert sich durch ein VIB-Training das Gleichgewichtsvermögen und das Gangbild (Bautmans et al. 2005; Beudart et al. 2014; Bruyere et al. 2005). Ursache für die beobachteten Anpassungen der Vibration auf die Muskulatur und den Knochen scheint der sog. tonische Vibrationsreflex zu sein. Dieser Reflex beschreibt die reflektorische Antwort der Muskelfasern auf den Vibrationsreiz der über die Dehnungsrezeptoren wahrgenommen wird (Abercromby et al. 2007).

Die Studien zu diesem Thema unterscheiden sich häufig in Bezug auf das verwendete Vibrationssystem, seitenalternierende Plattensysteme verglichen mit vertikal oszillierenden Plattensystemen, die verwendete Frequenz und die Amplitude. Welches Therapieregime den besten Effekt auf die Muskulatur und den Knochen hat, konnte noch nicht eindeutig geklärt werden (Judex et al. 2009). Bei Studien zu diesem Thema sollte beachtet werden, dass Vibration auch negative Auswirkungen auf den Körper haben kann, wie sie aus der Arbeitsmedizin bekannt sind. Beispielsweise können Tätigkeiten, bei denen die Hände und Arme Vibrationen ausgesetzt sind, zu einem sogenannten Hand-Arm-Vibrations-Syndrom führen (Gemne 1997).

2 Material und Methoden

Der Tierversuch wurde mit Genehmigung des Landesamtes für Verbraucherschutz durchgeführt (Tierschutzantrag: G854.12).

2.1 Methodik

2.1.1 Versuchsverlauf

Der zeitliche Verlauf der Behandlungen der Versuchstiere ist in Abb. 2 dargestellt.

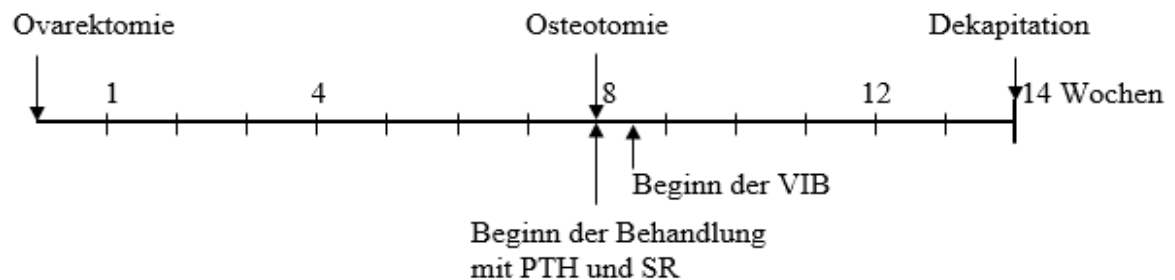


Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der Behandlungen.

PTH: Parathormon; SR: Strontiumranelat; VIB: Ganzkörpervibration

Zu Beginn des 14-wöchigen Versuchs wurden die zunächst 90 als Versuchstiere verwendeten Ratten in sieben Gruppen von jeweils 13 bzw. 12 Tieren aufgeteilt. Alle Tiere, mit Ausnahme der 12 Tiere der Kontrollgruppe 1 (NON-OVX), wurden zu Beginn des Versuchs ovariectomiert. Die Kontrollgruppe 1 wurde lediglich narkotisiert und zur Kennzeichnung mit einem Transponder markiert. Bei der Ovariectomie verstarben zwei Tiere, so dass sich das Versuchskollektiv auf 88 Tiere verringerte. Die ovariectomierten Ratten wurden anschließend in 6 Gruppen aufgeteilt, die entsprechend der Bezeichnungen unterschiedlich behandelt wurden (OVX, VIB, SR, SR + VIB, PTH, PTH + VIB, siehe Tab. 3).

Acht Wochen nach der Ovariectomie erfolgte bei allen Tieren in identischer Narkose eine bilaterale metaphysäre Osteotomie der Tibiae mit nachfolgender Mini-Plattenosteosynthese. Die Osteotomie wurde zum Zweck einer Paralleluntersuchung zum Thema Frakturheilung durchgeführt. Im Rahmen dieses Eingriffes verstarben 12 Tiere, sodass sich das Versuchskollektiv auf 76 Tiere verringerte.

Ab dem Tag der Osteotomie begann die medikamentöse Behandlung (siehe Abb. 2). Die Gruppen, welche einer Therapie mit Strontiumranelat unterzogen werden sollten, erhielten sojafreies Futter mit dem Zusatzstoff Strontiumranelat in der Dosis 600-625 mg/kg KG/Tag.

Für die Parathormonbehandlung wurde den Tieren fünfmal pro Woche 40 µg/kg KG/Tag Parathormon subkutan verabreicht (Komrakova et al. 2010).

Abb. 2 zeigt, dass fünf Tage nach der Osteotomie bei den entsprechenden Gruppen mit der mechanischen Stimulation der Muskulatur und Knochen der Tiere durch Ganzkörpervibration (VIB) mit einer Frequenz von 70 Hz in vertikaler Ausrichtung zweimal täglich je 15 Minuten auf einem speziellen Vibriertisch begonnen wurde (Stuermer et al. 2014).

Während des gesamten Versuchs erhielten die Tiere pro Käfig, in welchem 4 bis 5 Tiere gehalten wurden, einmal pro Woche 1500 g sojafreies Futter (ssniff SM R/M, 10 mm-Pellets; ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest, Deutschland). Das Restfutter wurde einmal in der Woche gewogen und anschließend wieder auf 1500 g aufgefüllt, so dass die durchschnittliche Futteraufnahme pro Tier errechnet werden konnte. Der Versuch endete nach insgesamt 14 Wochen mit der Dekapitation der Tiere (siehe Abb. 2).

Tabelle 3: Aufteilung der Versuchstiere und Behandlung.

Bezeichnung	Anzahl	Behandlung
NON - OVX	n = 11	Keine Ovariectomie, Osteotomie (Kontrollgruppe 1)
OVX	n = 10	Ovariectomie + Osteotomie (Kontrollgruppe 2)
VIB	n = 11	Ovariectomie + Osteotomie + Ganzkörpervibration mit 70 Hz
SR	n = 11	Ovariectomie + Osteotomie + Strontiumranelat
SR + VIB	n = 11	Ovariectomie + Osteotomie + Strontiumranelat + Ganzkörpervibration mit 70 Hz
PTH	n = 11	Ovariectomie + Osteotomie + Parathormon
PTH + VIB	n = 11	Ovariectomie + Osteotomie + Parathormon + Ganzkörpervibration mit 70 Hz

2.1.2 Versuchstiere und Versuchstierhaltung

Bei den Versuchstieren handelte es sich um weibliche Ratten des Stammes Sprague Dawley (Charles River Laboratories, Research Models and Services, Germany GmbH), welche zum Zeitpunkt der Ovariectomie drei Monate alt waren. Während des Versuchs wurden die Tiere in der Zentralen Tierexperimentellen Einrichtung (ZTE) der Universitätsmedizin Göttingen in Käfigen vom Typ Makrolon IV gehalten, welche wöchentlich gereinigt wurden. In einem

Käfig befanden sich vier oder fünf Tiere, denen das sojafreie Futter und Wasser zur freien Verfügung standen. Die Raumtemperatur betrug bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 55 % konstant 20 °C. Das Licht des Raumes wurde alle 12 Stunden abgeschaltet, so dass ein Tag-Nacht-Rhythmus gegeben war.

Im Laufe des Versuchs verringerte sich die Zahl des Versuchskollektivs von 90 auf 76 Tiere, da einige durch die Narkose oder intraoperativ im Rahmen der Osteotomie verstorben sind.

2.1.3 Ovarektomie

Die Narkose der Tiere erfolgte durch eine einleitende Sedierung mit Kohlenstoffdioxid und eine anschließende intraperitoneale Injektion (0,3 ml) eines 3:1-Gemisches aus Ketamin (115 mg/kg KG; Medistar, Holzwickede, Deutschland) und Xylazin (8 mg/kg KG; Riemser, Greifswald-Insel Riems, Deutschland). Darauf folgte die subkutane Implantation eines Transponders, wodurch die Tiere im Verlaufe des Versuchs zuverlässig zu identifizieren waren.

Alle Tiere, welche ovarektomiert werden sollten, haben eine perioperative Antibiotika-Prophylaxe mit Enrofloxacin (Baytril 2,5 %®, Fa. Bayer, Leverkusen, 5 mg/kg s.c.) erhalten.

Zur Vorbereitung des Operationsgebietes wurde bilateral unterhalb der Rippen ein Bereich rasiert und desinfiziert. Nun erfolgten die Inzision der Haut und die Präparation bis zum Peritoneum mit anschließender Eröffnung der Bauchhöhle. Die Adnexe wurden aufgesucht und die Tuba uterina ligiert. Nach erfolgreicher Ligatur der Blutgefäße wurden die Ovarien scharf abgetrennt. Das Peritoneum und die Muskulatur wurden mit 4.0 Vicrylfäden (Ethicon, Johnson & Johnson, Norderstedt, Deutschland) verschlossen. Die Haut wurde mit Klammern versorgt (Michel wound brackets 7,5 x 1,75 mm, Gebrüder Martin GmbH & Co.KG, Tuttlingen, Deutschland). Die postoperative Versorgung umfasste die subkutane Applikation von 3 ml isotoner Kochsalzlösung pro Tier, um den perioperativen Flüssigkeitsverlust auszugleichen. Bis zum Erwachen wurden die Tiere in einem gewärmten Käfig beobachtet.

2.1.4 Osteotomie und Osteosynthese

Acht Wochen nach der Ovarektomie erfolgte für eine Paralleluntersuchung bei allen Tieren in identischer Narkose eine bilaterale metaphysäre Osteotomie der Tibiae mit nachfolgender Mini-Plattenosteosynthese (siehe Abschnitt 2.1.1.). Die Knochenheilung der Tibiae wurde im Rahmen einer anderen Dissertation untersucht (Nühren 2017). Am ersten und zweiten postoperativen Tag wurden den Ratten Rimadyl intramuskulär zur Analgesie verabreicht. Die übrige postoperative Überwachung der Tiere erfolgte wie bei der Ovarektomie.

2.1.5 Medikamentöse Therapie

Die Medikamente Strontiumranelat und Parathormon wurden über einen Zeitraum von 42 Tagen verabreicht (siehe Abb. 2). Ab der Osteotomie erhielten die Gruppen, welche einer Behandlung mit Strontiumranelat unterzogen werden sollten, sojafreies Futter mit dem Zusatzstoff Strontiumranelat (Protelos, Servier, France) in der Dosis 10,5 g/kg Futter was einer Dosis von 600-625 mg/kg KG/Tag entspricht (Habermann et al. 2010, 2010; Komrakova et al. 2015; Li et al. 2010). Für die Parathormonbehandlung wurde den Tieren fünfmal pro Woche 40 µg/kg KG/ Tag PTH (teriparatide, 1–34 human, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Schnellendorf, Germany) subkutan verabreicht (Komrakova et al. 2010).

2.1.6 Ganzkörpervibration (VIB)

Fünf Tage nach der Osteotomie (siehe Abb. 2) begann die vertikale Ganzkörpervibration der Tiere (Stuermer et al. 2014). Die 33 Tiere in den Gruppen mit Vibrationsbehandlung (siehe Tab. 3) wurden über 37 Tage zweimal täglich zur selben Zeit 15 Minuten bei einer Amplitude von 0,5 mm mit einer Frequenz von 70 Hertz vibriert. Hierbei wurden sieben bis acht Ratten in einem gepolsterten Käfig gesetzt, welcher auf einem speziellen Vibriertisch befestigt war (Vibriertisch VTG, Drehstrom-Vibrationsmotor Typ HVL/HVE, Vibra Schultheis, Offenbach). Während die Ratten vibriert wurden, konnten sie sich frei im Käfig bewegen. Hierbei waren sie jedoch unter Beobachtung, um sicherzustellen, dass sie stets mit allen vier Beinen Kontakt zu dem Boden hatten, so dass der Effekt der Vibration nicht abgeschwächt wurde.

2.1.7 Obduktion und Präparation der Muskulatur

Der Versuch endete 14 Wochen nach der Ovariectomie mit der Obduktion der Ratten (siehe Abb. 2). Die Tötung der Tiere erfolgte durch Dekapitation in CO₂-Narkose. Für die Untersuchung der Muskulatur wurden pro Tier ein Teil des Musculus longissimus dorsi, der Musculus gastrocnemius und der Musculus soleus für die histologische Untersuchung präpariert. Anschließend wurde das Gewicht der Muskeln bestimmt. Der M. gastrocnemius wurde medial quer durchtrennt, mit Talkum bepudert und anschließend in einem Behälter mit flüssigem Stickstoff gefroren. Die Präparate wurden nun verpackt, beschriftet und bis zur weiteren histologischen Aufarbeitung im flüssigen Stickstoff bei - 80 °C gelagert. Dementsprechend wurde auch mit den anderen beiden Muskeln verfahren, wobei der M. soleus im Ganzen belassen wurden. Des Weiteren wurde das Blut, Femora, Lendenwirbel und Tibiae der Tiere für weitere Untersuchungen gewonnen. Die Daten der Untersuchungen des Blutes und der Knochen wurden für drei weitere Dissertationen verwendet (Eimer 2014, Hofmann 2017,

Nühren 2017). Die Ergebnisse der Untersuchungen von Blut und Knochen wurden teilweise in Publikationen unserer Forschungsgruppe verwendet (Hoffmann et al. 2017; Komrakova et al. 2016).

2.2 Enzymhistochemie

2.2.1 Herstellung der Dünnschnitte der Muskelproben

Die Muskelproben wurden auf Trockeneis gelagert zum Gefriermikrotom (Leica CM 900) (Tierzucht Laborgebäude, Department für Nutztierwissenschaften, Fakultät für Agrarwissenschaften, Georg-August-Universität Göttingen, von-Thünen-Weg 3, Göttingen, Deutschland) transportiert. Dort wurden die Proben langsam (ca. 30 min.) auf - 20 °C bis - 25 °C erwärmt. Die Probe wurde mit Einbettmedium (Wasser) auf dem Probenhalter in der gewünschten Lage fixiert. Da die ersten Schnitte, bedingt durch den Gefrierprozess, stark degeneriert waren, wurden zunächst einige Schnitte durchgeführt und verworfen. Die folgenden Schnitte wurden auf einen Adhäsions-Objektträger gezogen und unter dem Mikroskop auf die Qualität und transversale Schnittebene geprüft. Gegebenenfalls wurde die Ausrichtung der Probe korrigiert. Für die Schnitte wurde eine Schnittdicke von 12 µm gewählt. Die Raumtemperatur des Mikrotoms betrug - 20 °C. Der Gefrierkopf hatte eine Temperatur von - 17 °C. Nachdem einige Dünnschnitte auf einen Adhäsionsobjektträger aufgezogen wurden, folgte eine Stunde Trocknung bei Raumluft. Anschließend wurden die Objektträger bis zur Färbung wieder eingefroren. Für jede Probe wurden je zwei Objektträger angefertigt, einer für die Amylase-PAS-Färbung und einer für die ATPase-/Diaphorase-Färbung.

2.2.2 Färbungen der Muskelschnitte

Die beiden Färbeprotokolle und die verwendeten Rezepturen sind im Anhang (ab S. 89) aufgeführt.

2.2.2.1 ATPase-Färbung kombiniert mit Diaphorase nach Horak (Horak 1983)

Die ATPase-Färbung diente dazu, die unterschiedlichen Muskelfaserzelltypen unterscheiden zu können. Der glykolytische Typ färbte sich hellblau, wobei der oxidative/intermediäre Typ dunkelblau dargestellt wurde.

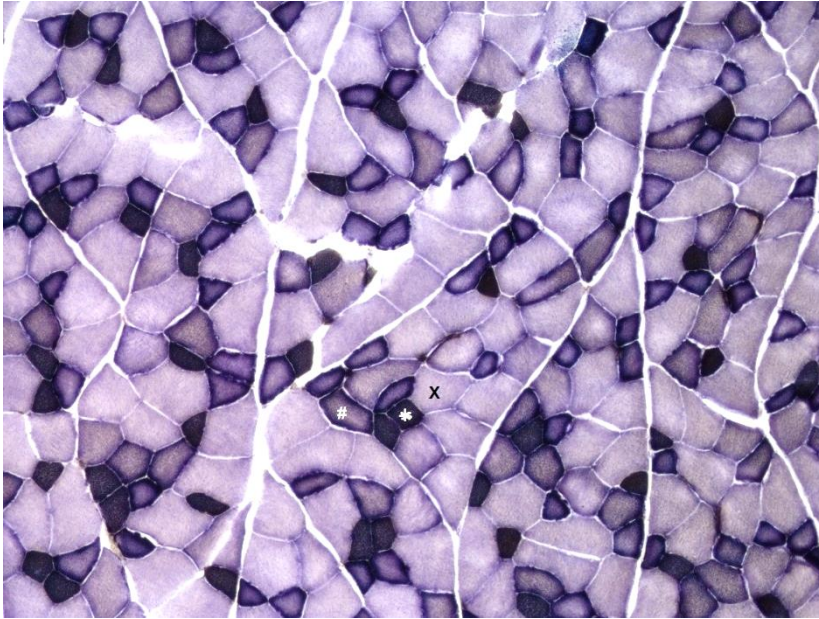


Abbildung 3: Beispiel der histologischen Auswertung der ATPase-Färbung.
 x = glykolytischer Fasertyp; * = oxidativer Fasertyp; # = intermediärer Typ

2.2.2.2 Amylase-PAS-Färbung

Für die Auswertung des Verhältnisses der Kapillaren zu Muskelfasern wurde die Amylase-PAS-Färbung verwendet (Andersen 1975).

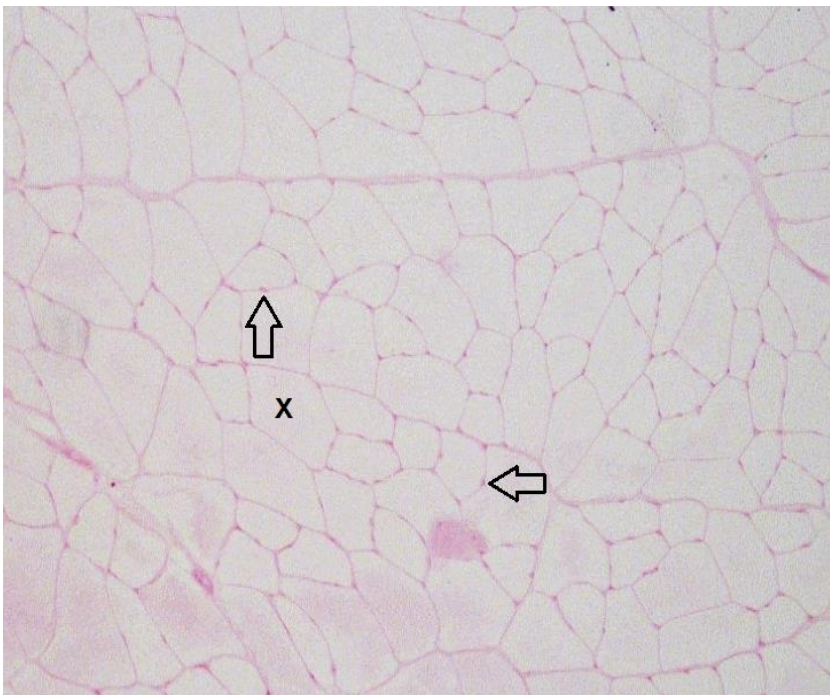


Abbildung 4: Beispiel der Amylase-PAS-Färbung.
 X = Muskelfaseranschnitt; Pfeile = Anschnitt einer Kapillare

2.3 Versuchsauswertung

2.3.1 Mikroskopie

Die Bildauswertung erfolgte mit Hilfe des Softwarepakets LUCIA G (Version 4.82, Laboratory Imaging) der Firma Nikon, welche ebenfalls das für die Aufnahmen verwendete Mikroskop (Eclipse E 6000, Nikon) mit digitaler Kamera (DVC 1301, DVC Company) hergestellt hatte. Die histologischen Schnitte der Tiere wurden mit einem 10-fach vergrößernden Objektiv bei beiden Färbemethoden digital erfasst und zur Bearbeitung gespeichert. Die Auswertung fand im Einfach-Blindversuch statt, bei dem der Untersucher nicht wusste, zu welcher Versuchsgruppe die betrachteten Schnitte gehörten.

2.3.2 Auswertung der ATPase-/Diaphorase-Färbung

Bei der ATPase-/Diaphorase-Färbung wurden pro Muskel intakte Ausschnitte gesucht, um an ihnen die Fläche und den Durchmesser der Muskelfaserzellen vom glykolytischen und oxidativen/intermediären Typ miteinander zu vergleichen. Hierfür wurde bei den drei Muskeln jeweils etwas unterschiedlich verfahren. Beim *M. gastrocnemius* wurden an drei geeigneten Ausschnitten jeweils 30 Muskelfaserzellen vom glykolytischen und 30 vom oxidativen/intermediären Typ mit dem erwähnten Bildauswertungsprogramm erfasst, so dass pro Tier die Fläche und der Durchmesser von 180 Fasern vermessen wurden. Das Verhältnis der Zelltypen kann beim *M. gastrocnemius* nicht bestimmt werden, da die Verteilung im Muskel sehr unterschiedlich ist. Die Auswertung der Muskelfaserzellen des *M. longissimus dorsi* gestaltete sich in gleicher Weise wie beim *M. gastrocnemius*, wobei hier noch zusätzlich das Verhältnis der beiden Muskelfaserzelltypen an einem Ausschnitt mit der Größe von 1 mm² bestimmt wurde.

Der kleine *M. soleus* besteht hauptsächlich aus Muskelfaserzellen des oxidativen Typs (Hoppler 1986). Hier wurden an drei Bildausschnitten jeweils 30 Zellen aufgenommen, so dass pro Tier insgesamt 90 Fasern ausgewertet wurden.

2.3.3 Auswertung der Amylase-PAS-Färbung (Kapillarfärbung)

Bei der Kapillarfärbung wurden in zwei zufällig ausgewählten intakten Bildausschnitten mit der Größe 0,25 mm² Muskelzellen und Kapillaren ausgezählt und das Verhältnis beider Parameter mit folgender Formel berechnet:

$$\frac{\text{Anzahl Kapillaren (n)}}{\text{Anzahl Zellen (n)}} = \text{Anzahl Kapillaren pro Zelle (n)}$$

2.4 Statistische Auswertung der Enzymhistochemie

Die Statistik sowie alle Diagramme wurden mit der Software GraphPad Prism (Version 5.1, Februar 2008, für Windows, GraphPad Software, San Diego California USA) erstellt. Hierbei wurden für alle Parameter in den sieben Versuchsgruppen der Mittelwert, Minimum und Maximum sowie Standardabweichung berechnet. Anschließend wurden die Ergebnisse durch eine Kombination aus einem one-way-ANOVA-Test und dem Tukey-Kramer post-hoc Test auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen geprüft. Bei der one-way-ANOVA (analysis of variance) handelt es sich um eine einfaktorielle Varianzanalyse. Wurden in dieser Analyse signifikante Unterschiede ermittelt, erfolgte anschließend der Tukey-Kramer post-hoc-Test um zu ermitteln, zwischen welchen Gruppen diese Signifikanzen vorliegen. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert $\alpha \leq 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt anhand von Säulendiagrammen und Tabellen, in denen für die einzelnen Versuchsgruppen jeweils die Mittelwerte mit Standardabweichungen abgebildet sind. Als Signifikanzniveau gilt $p < 0,05$.

Zur Kennzeichnung signifikanter Werte werden die nachfolgenden Zeichen gebraucht.

a = signifikant zu allen anderen Gruppen

* = signifikant zur NON-OVX-Gruppe

= signifikant zur OVX-Gruppe

^ = signifikant zur SR-Gruppe

° = signifikant zur VIB-Gruppe

Die hier vorliegenden Daten der Tier- und Uterusgewichte wurden auch in weiteren Dissertationen dieser Arbeitsgruppe verwendet (Eimer 2014, Hofmann 2017, Nühren 2017). Die Ergebnisse der Muskelproben wurden teilweise in einem Paper veröffentlicht (Komrakova et al. 2016).

Im Folgenden sind die Ergebnisse anhand von Säulendiagrammen dargestellt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die Zahlenwerte in Tabellenform im Anhang zusammengestellt (ab Seite 93).

3.1 Körpergewichte der Tiere im Versuchsverlauf

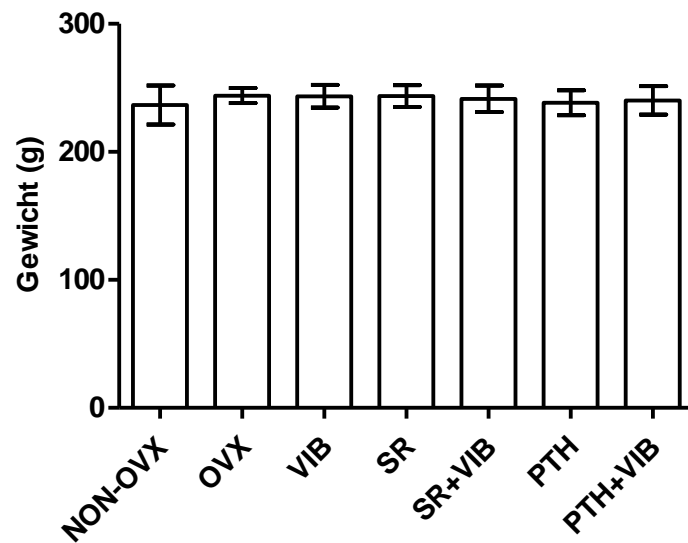


Abbildung 5: Körpergewichte der Versuchstiere zu Beginn des Versuchs in Gramm.

Die Abkürzungen auf der Abszisse bedeuten: **NON-OVX:** Kontrollgruppe 1, keine Ovariectomie, keine Behandlung; **OVX:** Kontrollgruppe 2, Ovariectomie, keine Behandlung; **VIB:** Ovariectomie, Ganzkörpervibration mit 70 Hz; **SR:** Ovariectomie, Behandlung mit Strontiumranelat; **SR+VIB:** Ovariectomie, Behandlung mit Strontiumranelat, Ganzkörpervibration mit 70 Hz; **PTH:** Ovariectomie, Behandlung mit Parathormon; **PTH+VIB:** Ovariectomie, Behandlung mit Parathormon, Ganzkörpervibration mit 70 Hz.

Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

Abb. 5 zeigt, dass zu Beginn der Untersuchung kurz nach der Ovariectomie die Körpergewichte der Versuchstiere in allen untersuchten Gruppen zwischen 236,6 g und 243,9 g lagen und sich nicht voneinander unterschieden (siehe auch Tab. 4, im Anhang auf S. 93).

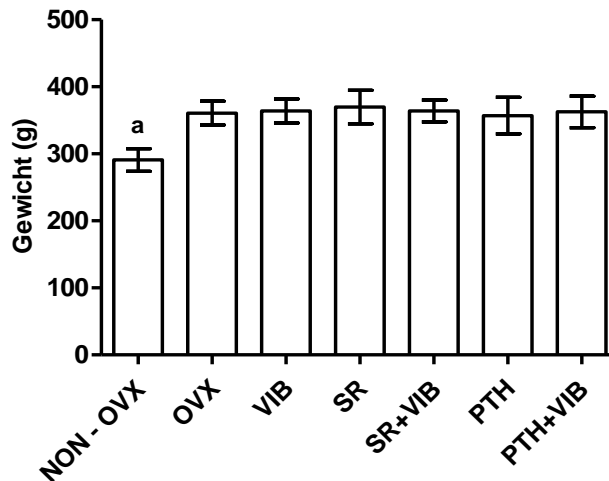


Abbildung 6: Körpergewichte der Versuchstiere in Woche 8 vor der Osteotomie in Gramm. Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37. Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

a = signifikant zu allen anderen Gruppen

In Abb. 6 ist dargestellt, dass die Körpergewichte der Versuchstiere in Woche 8 kurz vor der Osteotomie in allen Gruppen, die ovariectomiert worden waren, angestiegen sind. Die Tiere der ovariectomierten Gruppen wiegen zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich 70 g mehr als die Tiere NON-OVX-Gruppe (siehe auch Tab. 4, im Anhang aus S. 93).

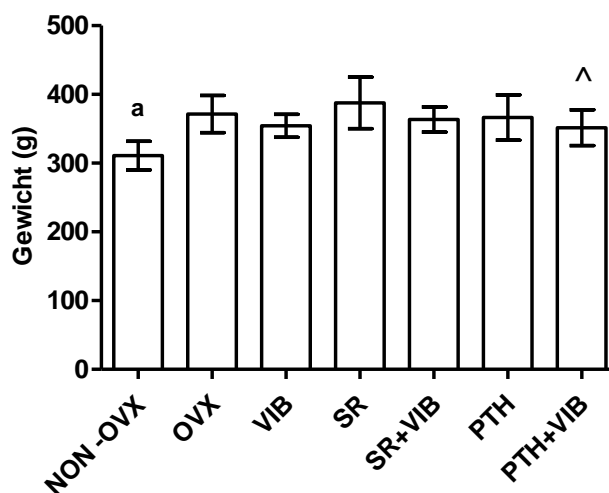


Abbildung 7: Körpergewichte der Versuchstiere am Ende des Versuchs (Woche 14) in Gramm.

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37. Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

a = signifikant zu allen anderen Gruppen, ^ = signifikant zur SR-Gruppe

Abb. 7 zeigt, dass sich die in Abb. 6 dargestellten Gewichtsunterschiede bis zum Versuchsende erhalten haben. In der Detailanalyse zeigt sich, dass zum Zeitpunkt der Tötung die SR-Gruppe ein signifikant höheres mittleres Körpergewicht als die PTH+VIB-Gruppe hatte (siehe auch Tab. 4, im Anhang auf S. 93).

3.2 Gewichte der Uteri

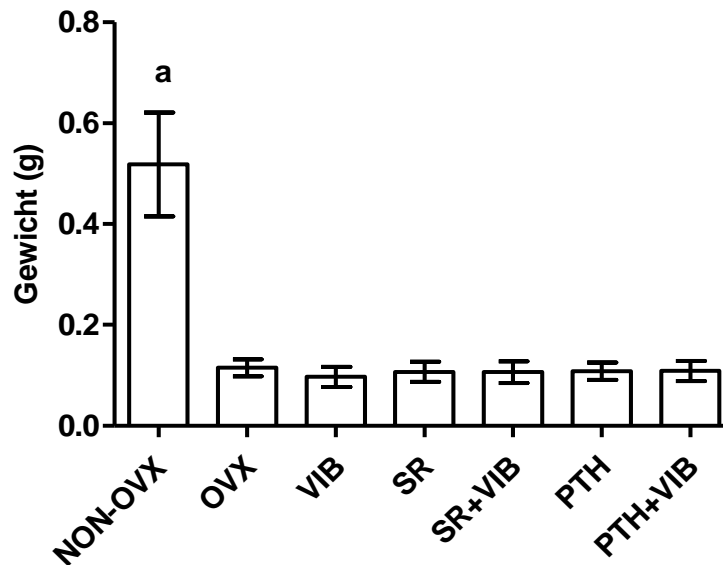


Abbildung 8: Gewichte der Uteri der Versuchstiere am Tag der Obduktion in Gramm.

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37.

Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

a = signifikant zu allen anderen Gruppen

In Abb. 8 sind die Gewichte der Uteri am Tag der Obduktion dargestellt. Es zeigt sich, dass die Gewichte der Uteri der Versuchstiere in der NON-OVX-Gruppe signifikant größer waren, als die Gewichte der Uteri in den Gruppen der ovariectomierten Tiere (siehe auch Tab. 5, im Anhang auf S. 93).

3.3 Gewichte der Muskeln

3.3.1 Gewichte des *M. gastrocnemius*

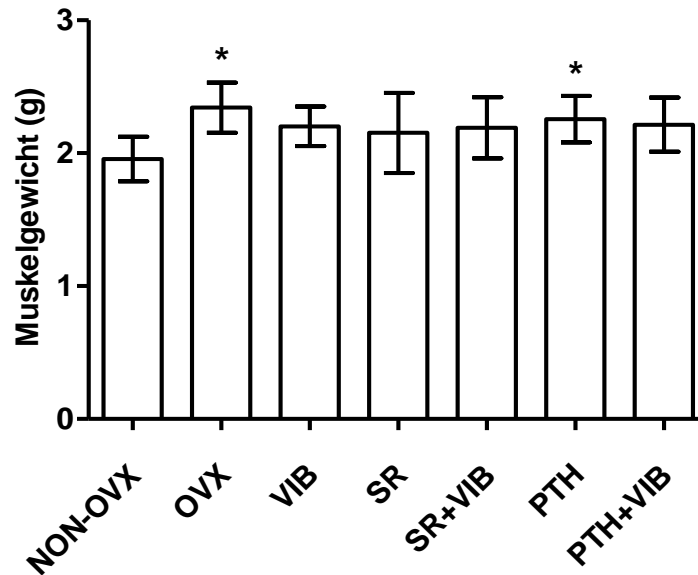


Abbildung 9: Muskelgewichte in Gramm, *M. gastrocnemius*.

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37.
Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

* = signifikant zur NON-OVX-Gruppe

In Abb. 9 sind die Muskelgewichte des *M. gastrocnemius* am Tage der Obduktion dargestellt. Es zeigt sich, dass die Muskelgewichte des *M. gastrocnemius* der ovariectomierten Kontrollgruppe (OVX) und der mit Parathormon therapierten Gruppe (PTH) im Vergleich zur nicht ovariectomierten Kontrollgruppe (NON-OVX) signifikant größer waren (siehe auch Tab. 6, im Anhang auf S. 94).

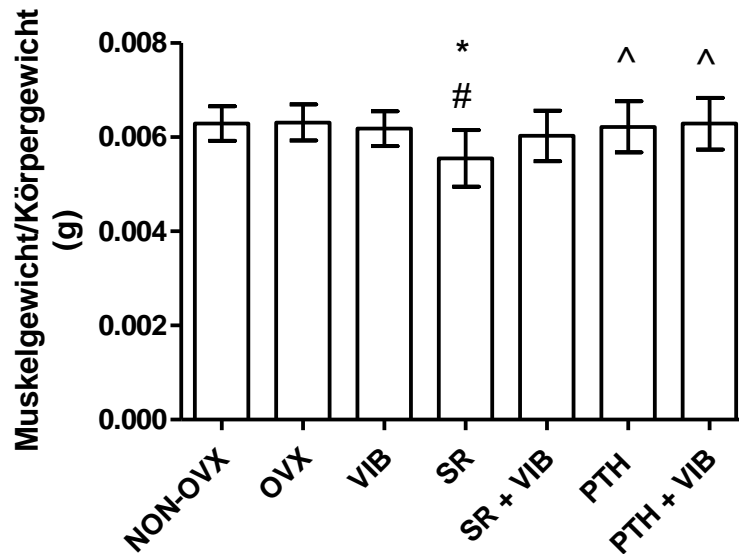


Abbildung 10: Muskelgewichte in Bezug auf das Körpergewicht in Gramm, *M. gastrocnemius*.

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37.
Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

* = signifikant zur NON-OVX-Gruppe; # = signifikant zur OVX-Gruppe;

^ = signifikant zur SR-Gruppe

Abb. 10 zeigt die Muskelgewichte des *M. gastrocnemius* nach der Teilung des Muskelgewichts durch das Körpergewicht der Versuchstiere am Tage der Obduktion. Die in Abb. 9 ersichtlichen Unterschiede zeigen sich nicht mehr. Das Gewicht der *Mm. gastrocnemii* der mit Strontiumranelat therapierten Gruppe (SR) weisen gegenüber der NON-OVX, OVX, PTH und PTH + VIB Gruppe ein signifikant kleineres Gewicht auf (siehe auch Tab. 6, im Anhang auf S. 94).

3.3.2 Gewichte des *M. soleus*

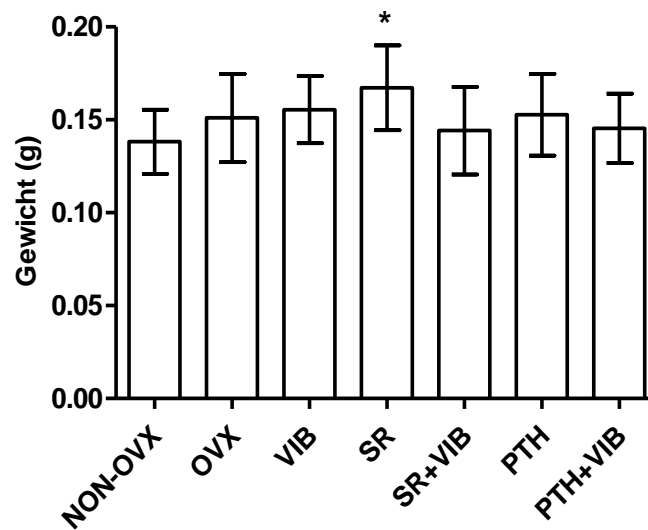


Abbildung 11: Muskelgewichte in Gramm, *M. soleus*.

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37.

Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

* = signifikant zur NON-OVX-Gruppe

Die Abb. 11 stellt die Gewichte des *M. soleus* am Versuchsende dar. Die *Mm. solei* wiegen in der mit Strontiumranelat therapierten Gruppe signifikant mehr als die *Mm. solei* der nicht ovariectomierten Kontrollgruppe (NON-OVX) (siehe auch Tab. 7, im Anhang auf S. 94).

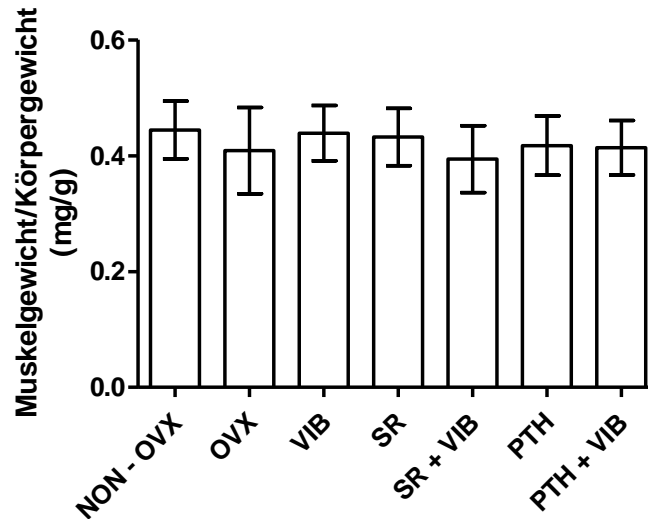


Abbildung 12: Muskelgewicht in Milligramm in Bezug auf das Körpergewicht in Gramm, *M. soleus*.

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37. Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

Abb. 12 zeigt die Muskelgewichte des *M. soleus* im Verhältnis zum Körpergewicht der Versuchstiere am Tage der Obduktion. Die in Abb. 11 ersichtlichen Unterschiede zeigen sich nicht mehr (siehe auch Tab. 7, im Anhang auf S. 94).

3.4 Ergebnisse der ATPase-/Diaphorase-Färbung

3.4.1 *M. gastrocnemius*

3.4.1.1 Ergebnisse der Muskelfaserdurchmesser

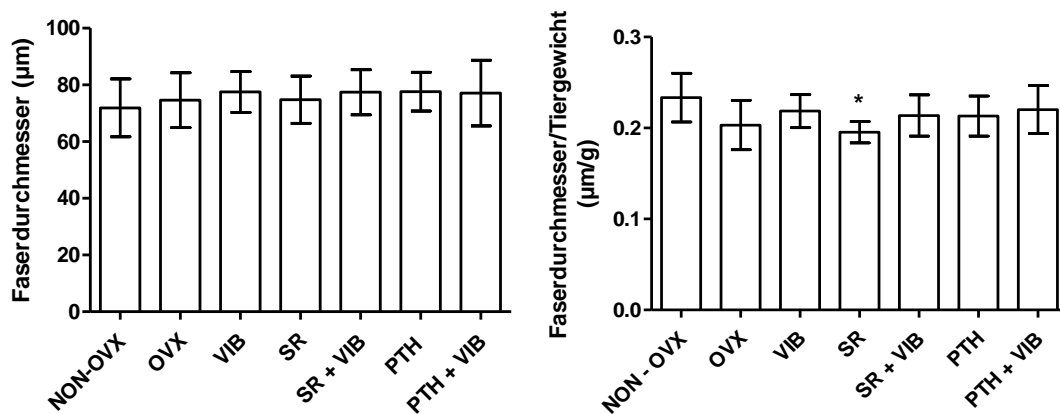


Abbildung 13: Faserdurchmesser in µm (links) und in Bezug auf das Körpergewicht in µm/g (rechts) der **glykolytischen Muskelfaserzellen**, *M. gastrocnemius*.

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37.

Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

* = signifikant zur NON-OVX-Gruppe

In Abb. 13 ist der Faserdurchmesser der glykolytischen Muskelfaserzellen des *M. gastrocnemius* und das Verhältnis der Durchmesser zum Körpergewicht der Versuchstiere dargestellt. Bei der Betrachtung des Durchmessers zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Wird der Durchmesser durch das Körpergewicht geteilt, ergibt sich für die mit Strontiumranelat therapierte Gruppe ein signifikant kleinerer Verhältniswert im Vergleich zu der NON-OVX-Gruppe (siehe auch Tab. 8, im Anhang auf S. 95).

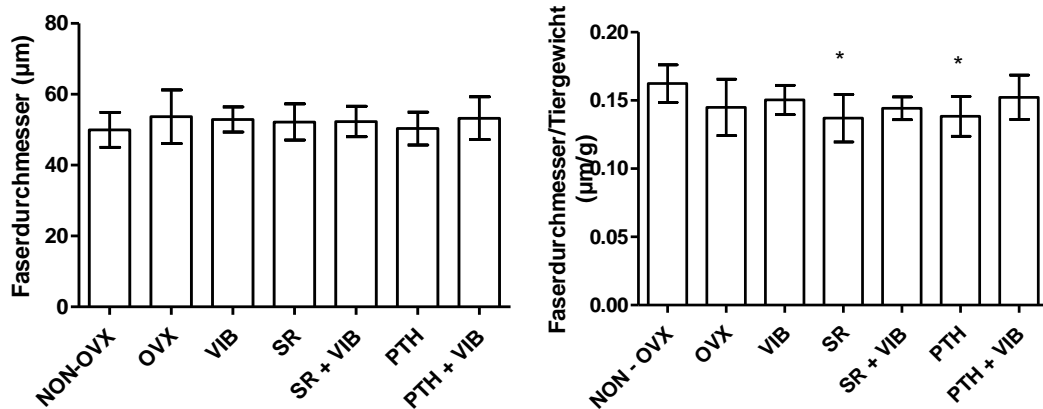


Abbildung 14: Faserdurchmesser in μm (links) und in Bezug auf das Tiergewicht in $\mu\text{m/g}$ (rechts) der **oxidativen Muskelfaserzellen**, *M. gastrocnemius*

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5., S. 37
 Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

* = signifikant zur NON-OVX-Gruppe

Abb. 14 zeigt den Faserdurchmesser der oxidativen Muskelfaserzellen des *M. gastrocnemius* und das Verhältnis der Durchmesser zum Körpergewicht der Versuchstiere. Bei der Betrachtung der Durchmesser der oxidativen Muskelfaserzellen zeigt sich ein ähnliches Bild wie bei den glykolytischen Muskelfaserzellen (siehe Abb. 13). Beim oxidativen Zelltyp ist der Verhältniswert zusätzlich zu der SR-Gruppe auch in der PTH-Gruppe im Vergleich mit der NON-OVX-Gruppe signifikant kleiner (siehe auch Tab. 8, im Anhang auf S. 95).

3.4.1.2 Ergebnisse des Muskelfaserquerschnittes

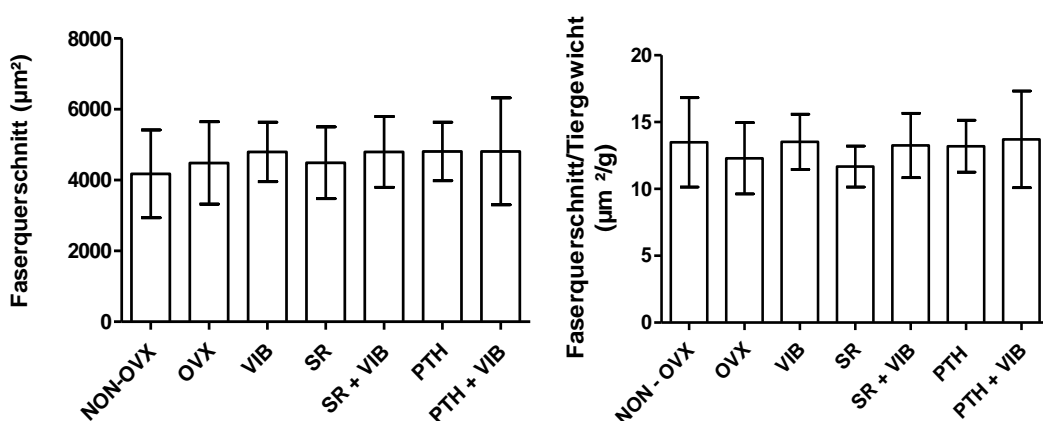


Abbildung 15: Faserquerschnitt in μm^2 (links) und in Bezug auf das Tiergewicht in $\mu\text{m}^2/\text{g}$ (rechts) der **glykolytischen Muskelfaserzellen**, *M. gastrocnemius*.

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37.
 Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

In Abb. 15 ist der Faserquerschnitt der glykolytischen Muskelfaserzellen des *M. gastrocnemius* und das Verhältnis des Faserquerschnitts zum Körpergewicht der Versuchstiere dargestellt. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (siehe auch Tab. 9, im Anhang auf S. 96).

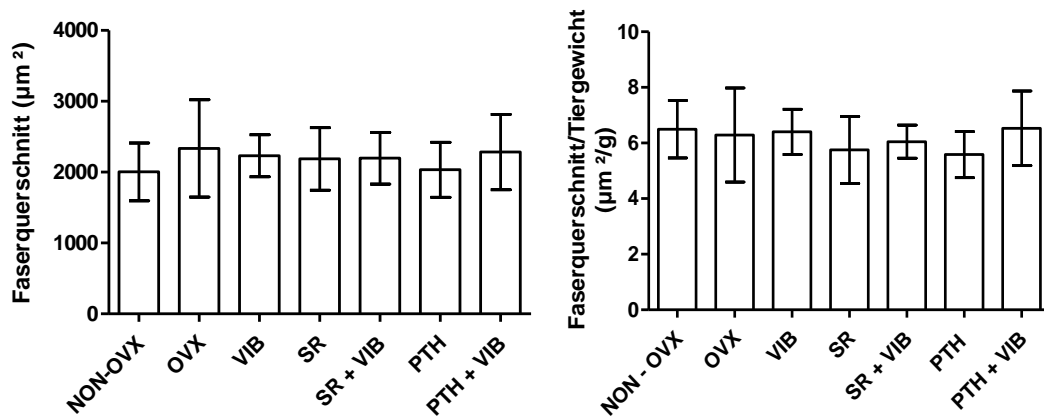


Abbildung 16: Faserquerschnitt in μm^2 (links) und in Bezug auf das Tiergewicht in $\mu\text{m}^2/\text{g}$ (rechts) der **oxidativen Muskelfaserzellen**, *M. gastrocnemius*.

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37. Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

Abb. 16 zeigt, dass sich die Faserquerschnitte der oxidativen Muskelfaserzellen des *M. gastrocnemius* nicht auf signifikanten Niveau unterscheiden. Es zeichnet sich jedoch die Tendenz ab, dass der Querschnitt der Muskelfaserzellen der nicht vibrierten und mit Strontiumranelat therapierten Gruppen sowohl bei den oxidativen als auch bei den glykolytischen Zelltypen kleiner ist (siehe auch Abb. 15; Tab. 9, im Anhang auf S. 96).

3.4.2 *M. soleus*

3.4.2.1 Ergebnisse der Muskelfaserdurchmesser

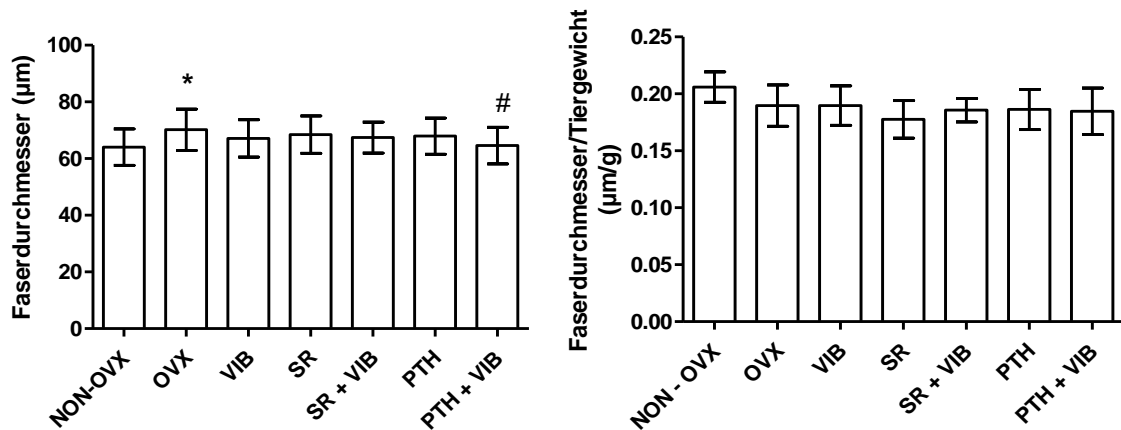


Abbildung 17: Faserdurchmesser in µm (links) und in Bezug auf das Tiergewicht in µm/g (rechts) der oxidativen Muskelfaserzellen, *M. soleus*.

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37.

Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

* = signifikant zur NON-OVX-Gruppe, # = signifikant zur OVX-Gruppe

Abb. 17 stellt den Faserdurchmesser der oxidativen Muskelfaserzellen des *M. soleus* und das Verhältnis der Durchmesser zum Körpergewicht der Versuchstiere dar. Der größte Durchmesser der Muskelfaserzellen zeigt sich in der ovariectomierten Gruppe (OVX). In der nicht ovariectomierten Gruppe (NON-OVX) und in der PTH+VIB-Gruppe zeigen sich die kleinsten Durchmesser. Bezieht man die Werte auf das Tiergewicht lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisen (siehe auch Tab. 10, im Anhang auf S. 97).

3.4.2.2 Ergebnisse des Muskelfaserquerschnittes

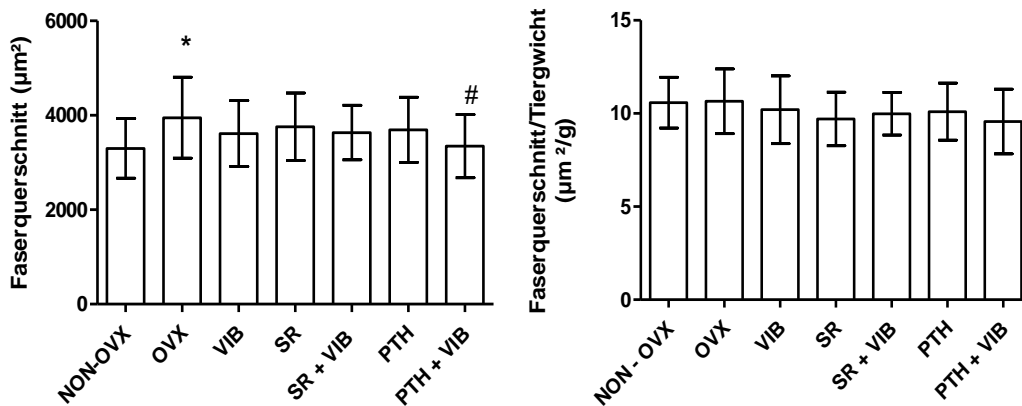


Abbildung 18: Faserquerschnitt in μm^2 (links) und in Bezug auf das Tiergewicht in $\mu\text{m}^2/\text{g}$ (rechts) der **oxidativen Muskelfaserzellen**, *M. soleus*.

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37.

Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

* = signifikant zur NON-OVX-Gruppe, # = signifikant zur OVX-Gruppe

In Abb. 18 ist der Faserquerschnitt der oxidativen Muskelfaserzellen des *M. soleus* und das Verhältnis der Querschnitte zum Körpergewicht der Versuchstiere dargestellt. Der Vergleich der Versuchsgruppen des *M. soleus* zeigt sowohl beim Durchmesser als auch bei der Fläche der oxidativen Muskelfaserzellen signifikante Unterschiede beim Vergleich der Gruppen NON-OVX vs. OVX und OVX vs. PTH + VIB. Der Durchmesser und die Fläche der Muskelfaserzellen der OVX-Gruppe zeigen signifikant höhere Werte als die NON-OVX-Gruppe, wohingegen die PTH+VIB-Gruppe im Vergleich zur OVX-Gruppe signifikant niedrigere Werte aufweist. Bezieht man die Werte auf das Tiergewicht lassen, sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisen (siehe auch Abb. 17; Tab. 10, im Anhang auf S. 97)

3.4.3 *M. longissimus dorsi*

3.4.3.1 Ergebnisse der Muskelfaserdurchmesser

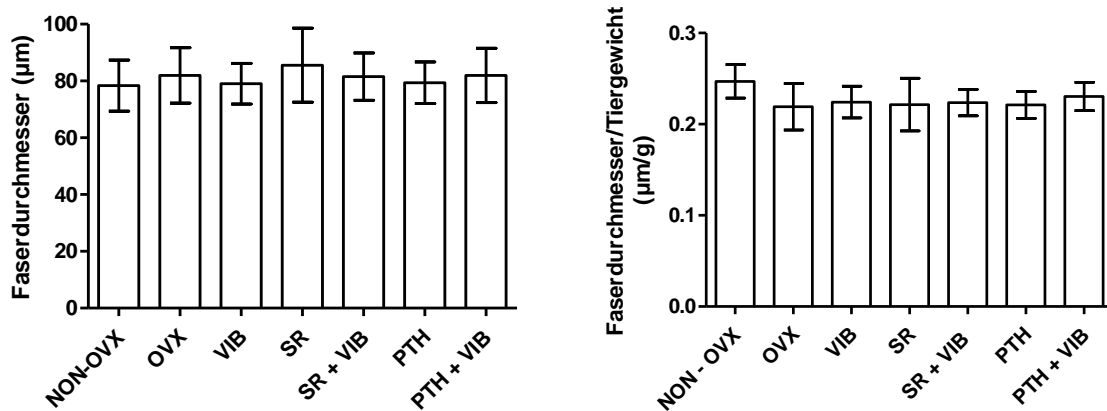


Abbildung 19: Faserdurchmesser in μm (links) und in Bezug auf das Tiergewicht in $\mu\text{m/g}$ (rechts) der **glykolytischen Muskelfaserzellen**, *M. longissimus dorsi*.

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37.

Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

Abb. 19 stellt den Faserdurchmesser der glykolytischen Muskelfaserzellen des *M. longissimus dorsi* und das Verhältnis der Durchmesser zum Körpergewicht der Versuchstiere dar. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe auch Tab. 11, im Anhang auf S. 98).

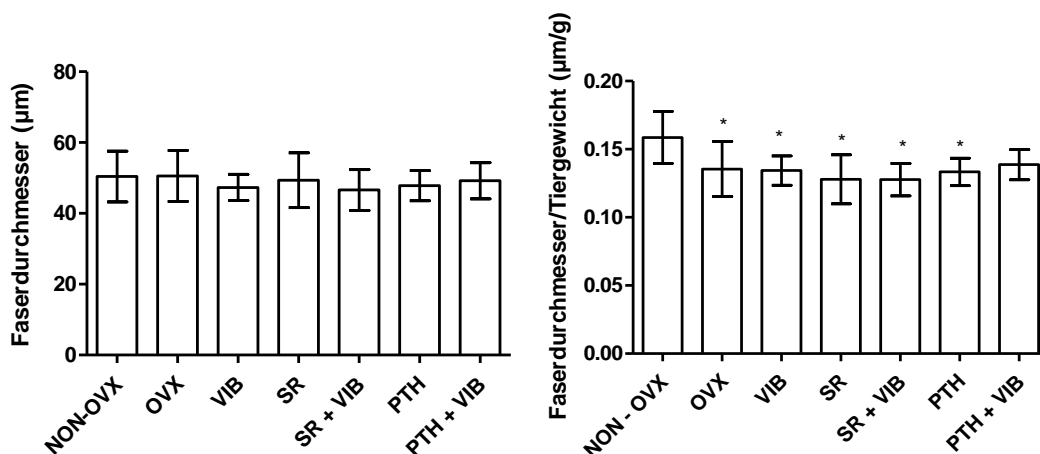


Abbildung 20: Faserdurchmesser in μm (links) und in Bezug auf das Tiergewicht in $\mu\text{m/g}$ (rechts) der **oxidativen Muskelfaserzellen**, *M. longissimus dorsi*.

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37.

Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

* = signifikant zu NON-OVX

Abb. 20 zeigt den Faserdurchmesser der oxidativen Muskelfaserzellen des *M. longissimus dorsi* und das Verhältnis der Durchmesser zum Körpergewicht der Versuchstiere. In der Auswertung der ATPase-/Diaphorase-Färbung des *M. longissimus dorsi* zeigen sich bezüglich der Durchmesser keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Bezieht man den Durchmesser der oxidativen Zellen auf das Tiergewicht, zeigen sich signifikant kleinere Werte in den Versuchsgruppe OVX, VIB, SR, SR + VIB und PTH im Vergleich zu der nicht-ovarektomierten Kontrollgruppe (NON-OVX-Gruppe) (siehe auch Tab. 11, im Anhang auf S. 98).

3.4.3.2 Ergebnisse des Muskelfaserquerschnittes

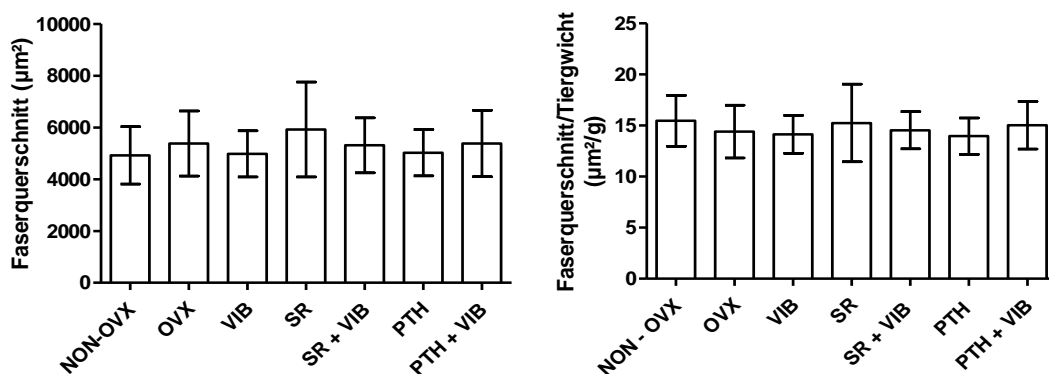


Abbildung 21: Faserquerschnitt in μm^2 (links) und in Bezug auf das Tiergewicht in $\mu\text{m}^2/\text{g}$ (rechts) der **glykolytischen Muskelfaserzellen**, *M. longissimus dorsi*.

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37. Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

Abb. 21 zeigt die Mittelwerte der Faserquerschnitte der glykolytischen Muskelfaserzellen des *M. longissimus dorsi* und das Verhältnis der Faserquerschnitte zum Körpergewicht der Versuchstiere. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe auch Tab. 12, im Anhang auf S. 98).

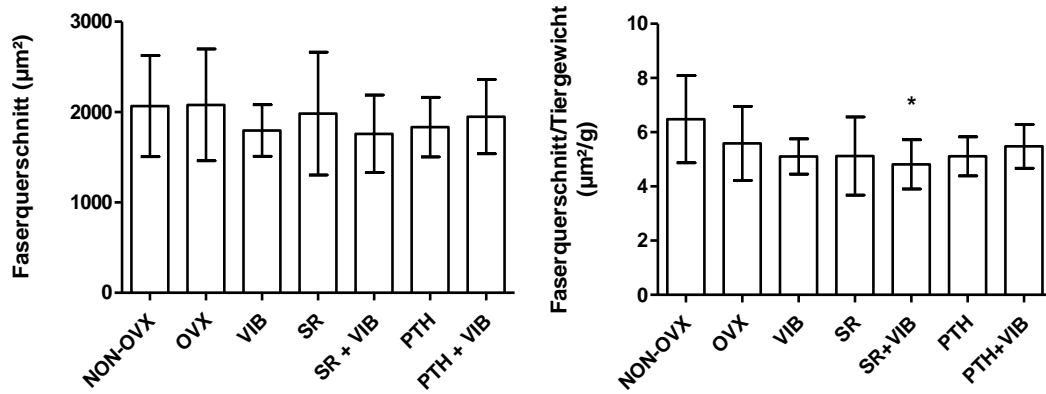


Abbildung 22: Faserquerschnitt in μm^2 (links) und in Bezug auf das Tiergewicht in $\mu\text{m}^2/\text{g}$ (rechts) der **oxidativen Muskelfaserzellen**, *M. longissimus dorsi*.

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37.

Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

*= signifikant zur NON-OVX-Gruppe

In Abb. 22 sind die Mittelwerte der Faserquerschnitte der oxidativen Muskelfaserzellen des *M. longissimus dorsi* und das Verhältnis der Faserquerschnitte zum Körpergewicht der Versuchstiere dargestellt. Ein signifikant kleinerer Wert zeigt sich im Vergleich zu der nicht-ovarektomierten Kontrollgruppe (NON-OVX) nach dem Bezug des Muskelfaserquerschnitts auf das Tiergewicht in der mit Strontiumranelat und Ganzkörpervibration behandelten Versuchsgruppe (SR+VIB) (siehe auch Tab. 12, im Anhang auf S. 98).

Es fällt auf, dass es sowohl bei der Messung der glykolytischen als auch der oxidativen Zellen zu großen Standardabweichungen kommt. In der Tendenz zeigen die Ergebnisse der Flächenmessung der glykolytischen Zellen der SR-Gruppe die größten und die in der NON-OVX-Gruppe die niedrigsten Werte. Bei der Betrachtung des oxidativen Zelltyps lässt sich so eine Tendenz nicht feststellen.

3.4.3.3 Anteil glykolytischer Muskelfaserzellen des *M. longissimus dorsi*

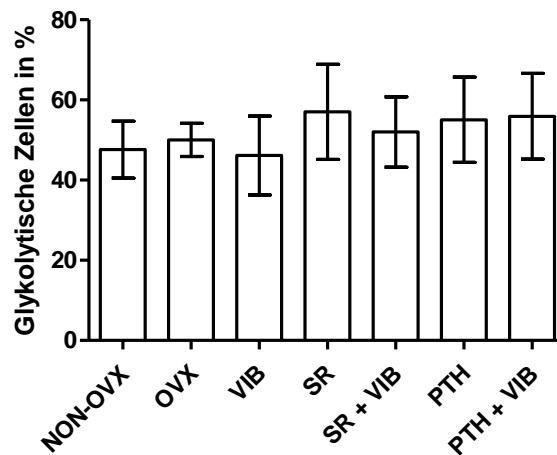


Abbildung 23: Anteil an glykolytischen Muskelfaserzellen in Prozent der Gesamtzahl der Muskelfaserzellen, *M. longissimus dorsi*.

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37. Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

Abb. 23 zeigt, dass bei der Betrachtung des Anteils an glykolytischen Muskelfaserzellen des *M. longissimus dorsi* keine signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen auffallen (siehe auch Tab. 13, im Anhang auf S. 98). Auffällig ist allerdings, dass in der mit Strontiumrelat therapierten Gruppe (SR) der Anteil an glykolytischen Zellen mit 57,04 % am größten ist, wobei es in dieser Gruppe auch die größte Standardabweichung gibt.

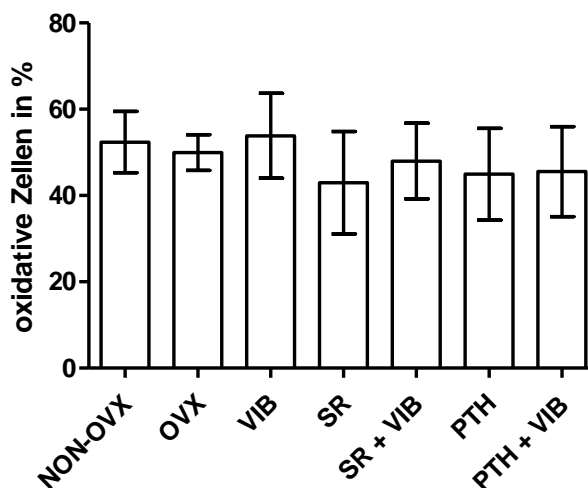


Abbildung 24: Anteil an oxidativen Muskelfaserzellen in Prozent der Gesamtzahl der Muskelfaserzellen, *M. longissimus dorsi*.

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37. Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

In Abb. 24 ist der Anteil an oxidativen Muskelfaserzellen des M. longissimus dorsi dargestellt. Die Ergebnisse zeigen keine signifikanten Unterschiede des Anteils an einem Zelltyp beim Vergleich der Versuchsgruppen (siehe auch Tab. 13, im Anhang auf S. 99).

3.5 Ergebnisse der Amylase-PAS-Färbung

3.5.1 M. gastrocnemius

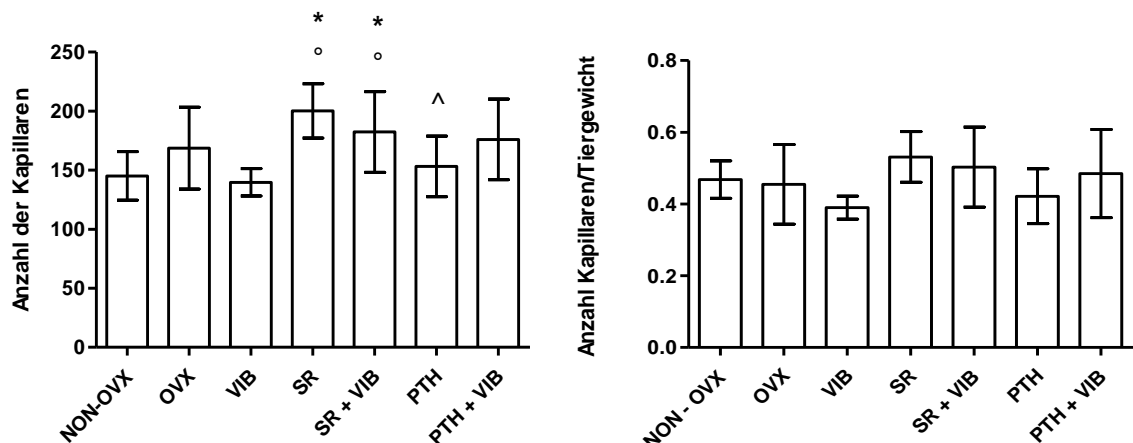


Abbildung 25: Anzahl der Kapillaren (links) und in Bezug auf das Tiergewicht (rechts), *M. gastrocnemius*.

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37.

Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

* = signifikant zur NON-OVX-Gruppe, ° = signifikant zur VIB-Gruppe, ^ = signifikant zur SR-Gruppe

Abb. 25 zeigt, dass die Anzahl an Kapillaren des M. gastrocnemius in den beiden mit Strontiumranelat therapierten Gruppen im Vergleich mit der NON-OVX- und VIB-Gruppe signifikant größer ist. Eine signifikant größere Anzahl an Kapillaren fällt ebenfalls in der SR-Gruppe im Vergleich zu der mit Parathormon therapierten Gruppe auf. Bezieht man die Werte auf das Tiergewicht lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisen. Die SR-Gruppe zeigt jedoch immer noch den größten Wert (siehe auch Tab. 14, im Anhang auf S. 100).

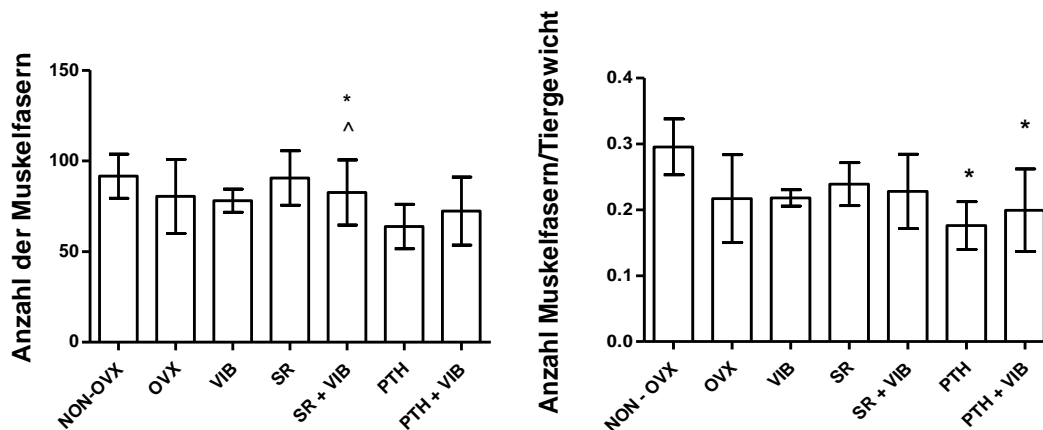


Abbildung 26: Anzahl der Muskelfasern (links) und in Bezug auf das Tiergewicht (rechts), *M. gastrocnemius*.

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37.

Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

* = signifikant zur NON-OVX-Gruppe, ^ = signifikant zur SR-Gruppe

In der Abb. 26 ist die Anzahl der Muskelfasern des *M. gastrocnemius* und das Verhältnis der Anzahl der Muskelfasern zum Tiergewicht dargestellt. Es zeigt sich, dass die mit Parathormon therapierte Gruppe (PTH) im Vergleich zur NON-OVX- und SR-Gruppe eine signifikant geringere Anzahl an Muskelfasern aufweist. Bezieht man die Anzahl der Muskelfasern auf das Tiergewicht, zeigen sich ebenfalls signifikant niedrigere Werte in den beiden mit Parathormon therapierten Gruppen (PTH; PTH+VIB) im Vergleich zur NON-OVX-Gruppe (siehe auch Tab. 14, im Anhang auf S. 100).

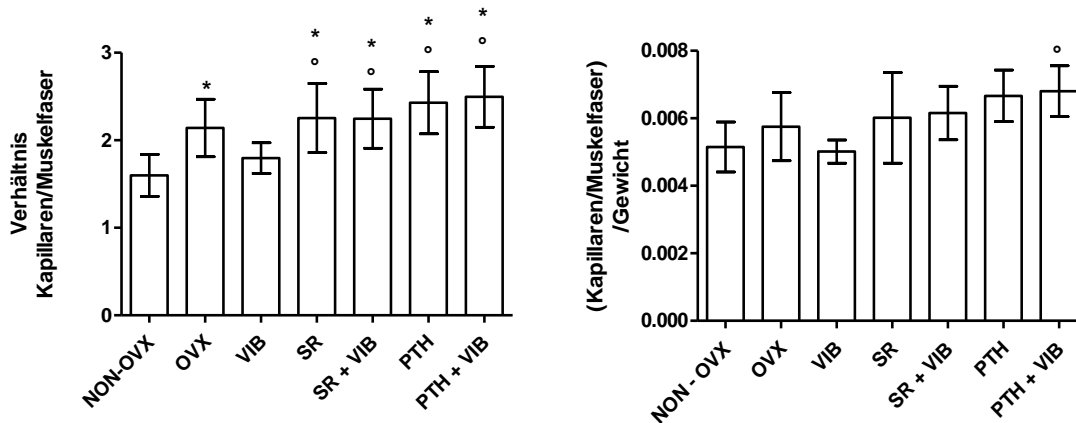


Abbildung 27: Verhältnis von Kapillaren pro Muskelfaser (links) und in Bezug auf das Tiergewicht (rechts), *M. gastrocnemius*.

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37.

Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

* = signifikant zur NON-OVX-Gruppe, ° = signifikant zur VIB-Gruppe

In Abb. 27 ist das Verhältnis von Kapillaren pro Muskelfaser des *M. gastrocnemius* einzeln und in Bezug auf das Tiergewicht dargestellt. Die Detailanalyse zeigt, dass die Anzahl an Kapillaren pro Muskelfaser in der nicht ovariectomierten Kontrollgruppe (NON-OVX) am geringsten ist. Die Werte in den Gruppen OVX, SR, SR+VIB, PTH und PTH+VIB sind gegenüber der NON-OVX-Gruppe signifikant erhöht. Der Wert in der VIB-Gruppe ist der zweitniedrigste in dieser Analyse. Die Werte in den Gruppe SR, SR+VIB, PTH und PTH+VIB sind gegenüber der VIB-Gruppe ebenfalls signifikant erhöht. Betrachtet man die Werte der Analyse des Verhältnisses von Kapillaren zu Muskelfasern in Relation zum Tiergewicht, fällt ein signifikant höherer Wert in der PTH+VIB-Gruppe gegenüber der VIB-Gruppe auf (siehe auch Tab. 14, im Anhang auf S. 100).

3.5.2 M. soleus

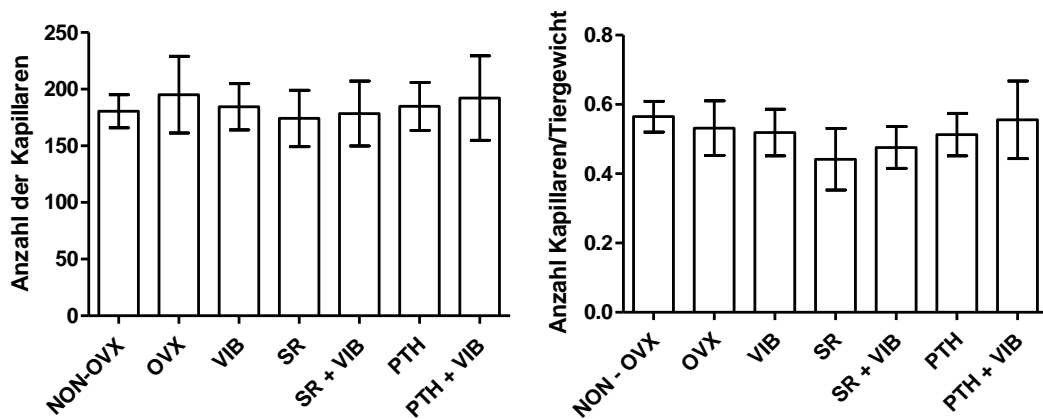


Abbildung 28: Anzahl der Kapillaren (links) und in Bezug auf das Tiergewicht (rechts), *M. soleus*.

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37.

Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

Abb. 28 zeigt, dass sich die Anzahl der Kapillaren des *M. soleus* einzeln betrachtet und in Bezug auf das Tiergewicht nicht auf signifikantem Niveau zwischen den Versuchsgruppen unterscheidet (siehe auch Tab.15, im Anhang auf S. 101).

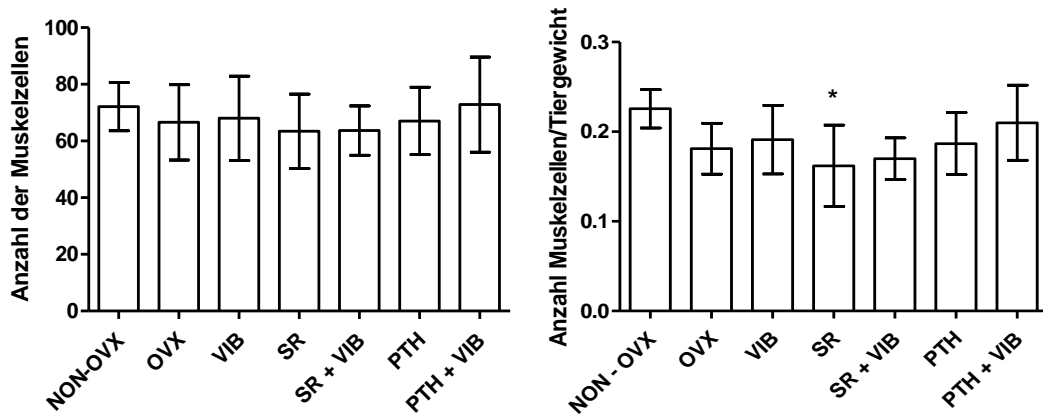


Abbildung 29: Anzahl der Muskelfasern (links) und in Bezug auf das Tiergewicht (rechts), *M. soleus*.

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37.

Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

* = signifikant zu NON-OVX

In der Abb. 29 ist die Anzahl der Muskelfasern des *M. soleus* und das Verhältnis der Anzahl der Muskelfasern zum Tiergewicht dargestellt. Bei der Analyse der Anzahl an Muskelfasern fallen keine signifikanten Unterschiede auf. Im Verhältnis zum Tiergewicht zeigt sich bei

der mit Strontiumranelat therapierten Gruppe (SR) ein signifikant kleinerer Wert gegenüber der NON-OVX-Gruppe (siehe auch Tab. 15, im Anhang auf S. 101).

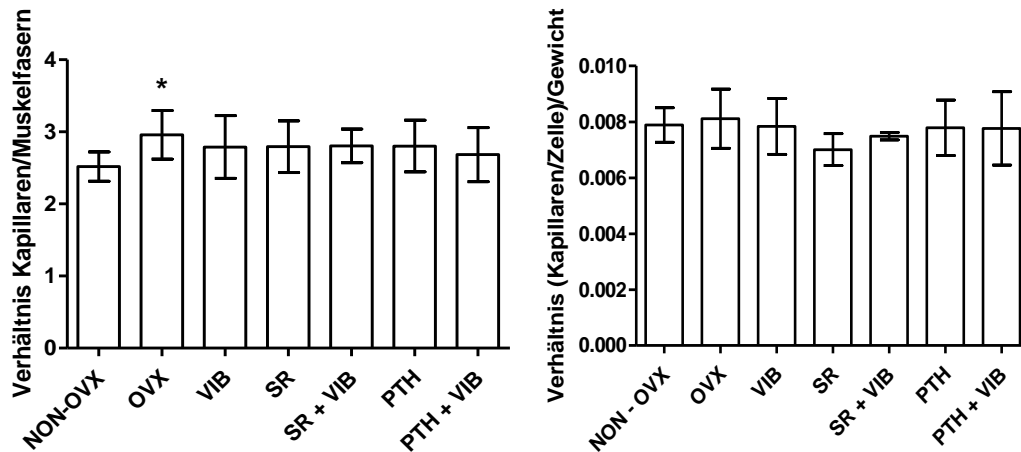


Abbildung 30: Verhältnis von Kapillaren zu Muskelfasern (links) und in Bezug auf das Tiergewicht (rechts), *M. soleus*.

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37.

Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

* = signifikant zu NON-OVX

In Abb. 30 ist das Verhältnis von Kapillaren pro Muskelfaser des *M. soleus* einzeln und in Bezug auf das Tiergewicht dargestellt. Die Detailanalyse zeigt, dass die Kapillardichte beim *M. soleus* in der ovariectomierten Gruppe (OVX) signifikant größer ist als in der nicht-ovariectomierten Gruppe (NON-OVX). Setzt man die Ergebnisse ins Verhältnis zum Tiergewicht, zeigt sich in der OVX-Gruppe noch immer der größte Wert, jedoch ist der Unterschied zu den anderen Gruppen nicht mehr signifikant (siehe auch Tab. 15, im Anhang auf S. 101).

3.5.3 *M. longissimus dorsi*

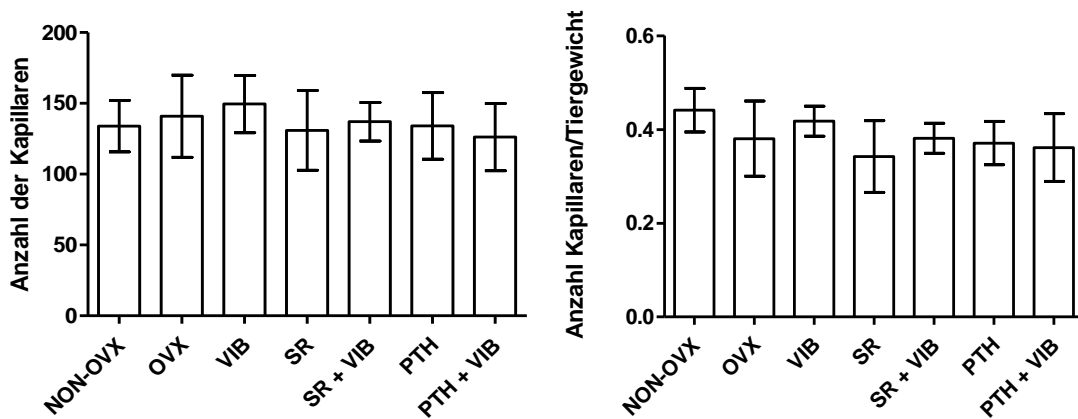


Abbildung 31: Anzahl der Kapillaren (links) und in Bezug auf das Tiergewicht (rechts), *M. longissimus dorsi*.

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37.

Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

Abb. 31 zeigt, dass sich die Anzahl der Kapillaren des *M. longissimus dorsi* einzeln betrachtet und in Bezug auf das Tiergewicht nicht auf signifikantem Niveau zwischen den Versuchsgruppen unterscheidet (siehe auch Tab. 16, im Anhang auf S. 102).

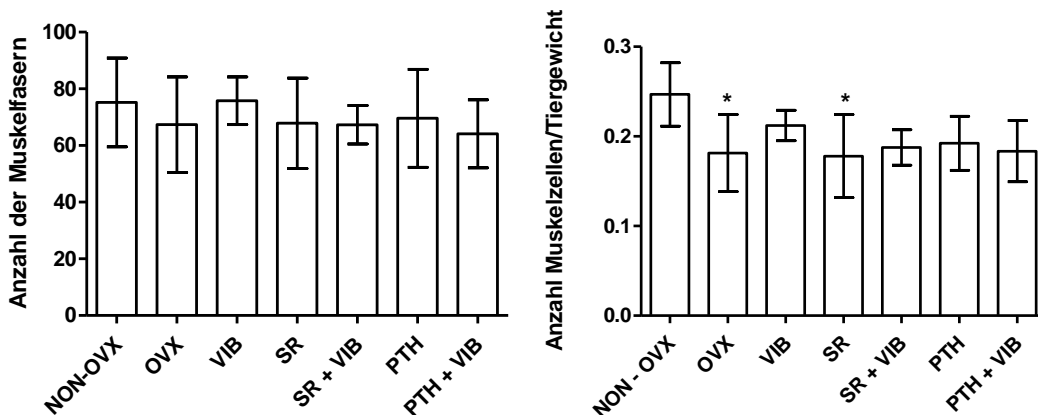


Abbildung 32: Anzahl der Muskelfasern (links) und in Bezug auf das Tiergewicht (rechts), *M. longissimus dorsi*.

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37.

Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

* = signifikant zu NON-OVX

In Abb. 32 ist die Anzahl der Muskelfasern des *M. longissimus dorsi* und das Verhältnis der Anzahl Muskelfasern zum Tiergewicht dargestellt. Der höchste Wert der Anzahl an Mus-

kelfasern im Verhältnis zum Tiergewicht konnte in der nicht-ovarektomierten Kontrollgruppe (NON-OVX) errechnet werden. Im Vergleich zur NON-OVX-Gruppe zeigen sich in der OVX- und der SR-Gruppe signifikant kleinere Werte (siehe auch Tab. 16, im Anhang auf S. 102).

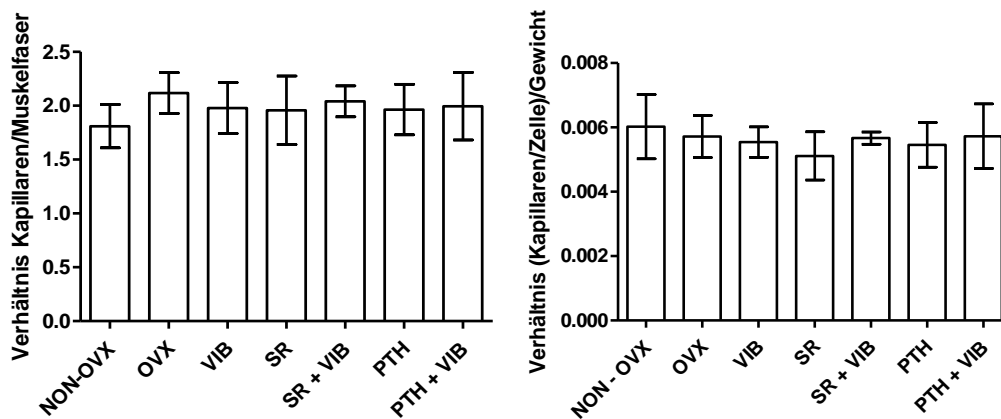


Abbildung 33: Verhältnis Kapillaren zu Muskelfasern (links) und in Bezug auf das Tiergewicht (rechts), *M. longissimus dorsi*.

Kennzeichnung der Säulen auf der Abszisse wie in Abb. 5, S. 37.

Dargestellt sind die Mittelwerte mit Standardabweichungen.

In Abb. 33 ist das Verhältnis von Kapillaren pro Muskelfaser des *M. longissimus dorsi* einzeln und in Bezug auf das Tiergewicht dargestellt. Die Detailanalyse zeigt keine signifikanten Unterschiede in der Kapillardichte zwischen den Versuchsgruppen (siehe auch Tab. 16, im Anhang auf S. 102).

4 Diskussion

4.1 Die ovariectomierte Ratte als Versuchsmodell

In der vorliegenden Studie zur Untersuchung des Effektes der Ganzkörpervibration und der Medikamente Strontiumranelat und Parathormon auf die Muskulatur bei Osteoporose wurden ovariectomierte Ratten als Versuchstiere genutzt. Dieses Modell ist das am häufigsten verwendete und ein bewährtes Tiermodell in Studien zur postmenopausalen Osteoporose. Ratten sind im Gegensatz zu Affen, Hunden, Schafen oder Schweinen leicht verfügbar und einfach zu halten (Barlet et al. 1994).

Vier Wochen nach der Ovariectomie ließ sich in der Studie von Omi und Ezawa ein signifikanter Rückgang der Knochendichte an der proximalen Tibiametaphyse messen (Omi und Ezawa 1995). Ovariectomie scheint die Muskulatur der Ratten in vergleichbarer Weise zu beeinflussen, wie es auch beim Menschen zu beobachten ist. Es kommt zu einer Sarkopenie (Aydin et al. 2013; Tagliaferri et al. 2015). Im Rattentiermodell konnte gezeigt werden, dass sich die Osteoporose der Ratten durch Pharmaka, welche auch beim Menschen eingesetzt werden, beeinflussen lässt (Kalu 1991).

Am Ende unserer Untersuchung konnte bei den ovariectomierten Versuchsgruppen ein signifikant höheres Körpergewicht gegenüber der nicht ovariectomierten Kontrollgruppe 1 beobachtet werden. Da die verwendeten Versuchstiere zu Beginn des Versuchs noch nicht ausgewachsen waren, lässt sich die Gewichtszunahme aller Tiere einerseits durch Wachstum erklären (Berg und Harmison 1957). Diese Resultate decken sich sowohl mit denen aus früheren Versuchen unserer Arbeitsgruppe als auch mit denen der Literatur (Komrakova et al. 2010; Thompson et al. 1995). Die vermehrte Gewichtszunahme lässt sich andererseits auf das Fehlen von Östrogen zurückführen. In der Studie von Thompson et al. wurde der Gewichtszuwachs der Ratten auf einen erhöhten Fettanteil zurückgeführt. In einer anderen Studie konnte andererseits eine Zunahme der fettfreien Masse der Ratten infolge der Ovariectomie festgestellt werden (Toth et al. 2001). Izumo et al. zeigten, dass ovariectomierte Tiere weniger körperlich aktiv sind, da Östrogene einen relevanten Einfluss auf die zirkadiane körperliche Bewegung der Ratten nehmen (Izumo et al. 2012).

Im Vergleich zu der PTH+VIB-Gruppe wiesen die Tiere der SR-Gruppe am Ende unserer Untersuchung ein signifikant höheres Gewicht auf. Der SR-Gruppe wurde das Medikament Protelos verabreicht. Protelos enthält neben Strontiumranelat noch Aspartam, Maltodextrin

und Mannitol. Diese Zusatzstoffe könnten die Ursache für eine erhöhte Kalorienaufnahme und ein daraus resultierendes erhöhtes Körpergewicht sein (Komrakova et al. 2016).

Zum Zeitpunkt der Dekapitation wiesen alle ovariectomierten Versuchsgruppen im Vergleich zu der NON-OVX-Gruppe ein signifikant niedrigeres Uterusgewicht auf. Dieses Resultat bestätigt den Erfolg der Ovariectomie. Infolge des Östrogenmangels kommt es zu einer Verkümmernng des Uterus.

Im Allgemeinen kann festgestellt werden, dass die Muskelgewichte bei allen OVX-Tieren im Vergleich zu den NON-OVX-Tieren höher sind. Dieses Ergebnis könnte wiederum auf den oben beschriebenen Effekt der Gewichtszunahme aufgrund eines Östrogenmangels zurückgeführt werden. Signifikant höhere Werte können beim *M. soleus* in der SR-Gruppe und beim *M. gastrocnemius* in der OVX- sowie der PTH-Gruppe gemessen werden. Die Muskelgewichte der Tiere in den einzelnen Versuchsgruppen wurden um die Tiergewichte der jeweiligen Versuchsgruppen korrigiert, um den Einfluss unterschiedlich schwerer und größerer Tiere zu eliminieren. Nach der Korrektur kann beim *M. gastrocnemius* in der SR-Gruppe der niedrigste Wert gemessen werden, welcher gegenüber der NON-OVX, OVX-Gruppe, PTH-Gruppe und PTH+VIB-Gruppe signifikant erniedrigt ist. Beim *M. soleus* zeigen sich nach der Korrektur keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Daraus kann geschlossen werden, dass die Größe und somit das Gewicht der Muskeln lediglich von dem Gewicht der Tiere abhängig sind. Ob das geringere Gewicht des *M. gastrocnemius* in der mit Strontiumranelat therapierten Versuchsgruppe auf das Strontiumranelat zurückzuführen oder durch einen bisher nicht untersuchten anderen Faktor bedingt ist, lässt sich mit unserer Studie nicht beantworten.

Bei der Betrachtung des Muskelfaserdurchmessers des *M. gastrocnemius* zeigt sich jedoch ein ähnliches Ergebnis mit signifikant erniedrigten Werten in der SR-Gruppe, sowohl vor als auch nach der Korrektur. Wie bei der Auswertung der Muskelgewichte wurden auch bei den weiteren Untersuchungen der Muskelfasern die gemessenen Werte um die Tiergewichte der zugehörigen Gruppe korrigiert. Die Unterschiede in den Mittelwerten zeigen sich nach dieser Korrektur vor allem bei der Betrachtung des *M. gastrocnemius* deutlicher, was auch in unseren vorherigen Studien beobachtet wurde (Komrakova et al. 2013; Sehmisch et al. 2008).

4.2 Effekt der Ovariectomie auf die Muskelstruktur

Bezüglich des Muskelfaserquerschnitts und des Muskelfaserdurchmessers wäre infolge des Östrogenmangels eine Atrophie der Muskelfasern und insbesondere der oxidativen Muskelfasern zu erwarten gewesen (Rogers und Evans 1993). Bei allen drei untersuchten Muskeln lassen sich zwar Tendenzen zu einem geringeren Faserdurchmesser und Faserquerschnitt in den OVX- im Vergleich zu den NON-OVX-Gruppen nach Berücksichtigung der Tiergewichte, sowohl bei dem glykolytischen als auch dem oxidativen Fasertyp, erkennen. Ein signifikantes Niveau wird jedoch nur beim Durchmesser der oxidativen Muskelfasern des *M. longissimus dorsi* erreicht. In der Analyse dieser speziellen Muskelfasergruppe fallen in fast allen anderen Gruppen ebenfalls signifikant niedrigere Werte auf. Jedoch wäre auch eine besonders starke Atrophie der oxidativen Muskelfaserzellen des *M. longissimus dorsi* infolge des Östrogenmangels möglich. Bei der Betrachtung der Muskelfaserquerschnittsfläche zeigt sich in der Tendenz ein ähnliches Ergebnis. Ein signifikant niedrigerer Wert wird jedoch nur in der SR+VIB-Gruppe erreicht.

Betrachtet man die Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses des Östrogenmangels auf die Kapillardichte, fällt in einigen Versuchsgruppen ein höheres Verhältnis von Kapillaren zu Muskelfasern im Vergleich zur Kontrollgruppe NON-OVX auf. Die größten Unterschiede in der Kapillardichte präsentieren sich beim *M. gastrocnemius*. Verglichen mit der NON-OVX-Kontrollgruppe zeigt sich ein signifikant höheres Verhältnis in der OVX-, SR-, SR+VIB-, PTH- und PTH+VIB-Gruppe. Nach der Gewichtskorrektur sind nicht mehr so deutliche Unterschiede zu erkennen, und ein signifikant höheres Verhältnis stellt sich nur noch in der PTH+VIB-Gruppe, verglichen mit der VIB-Gruppe, dar. In der OVX-Gruppe ist die Kapillardichte im Vergleich zur NON-OVX- und VIB-Gruppe geringfügig erhöht. Dieser Befund bei *M. gastrocnemius* und *M. soleus* bleibt in der OVX-Gruppe sowohl vor als auch nach der Korrektur um das Körpergewicht im Vergleich zur NON-OVX-Gruppe erhalten. Dieses Resultat widerspricht der Erkenntnis des angioproliferativen Effekts von Östrogen auf die Skelettmuskulatur (Wend et al. 2012).

Betrachtet man die Unterschiede in der Kapillardichte, fallen beim *M. soleus* geringere Unterschiede als beim *M. gastrocnemius* auf. Das Verhältnis von Kapillaren pro Muskelfaser ist beim *M. soleus* in der OVX-Gruppe signifikant größer als bei der NON-OVX-Gruppe. Setzt man die Ergebnisse des Verhältnisses von Kapillaren zu Muskelfasern in Relation zum Tiergewicht, zeigt sich bei der OVX-Gruppe noch immer der höchste Wert, welcher jedoch nicht mehr signifikant gegenüber einem der anderen Gruppen erhöht ist.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden in unserer Forschungsgruppe für weitere Analysen verwendet und so zeigte sich in der Korrelationsanalyse, dass eine signifikante Korrelation zwischen dem Körpergewicht und der Kapillardichte besteht (Komrakova et al. 2016). Dieses Ergebnis könnte die erhöhte Kapillardichte der ovariectomierten, schwereren Ratten im Vergleich zur NON-OVX-Gruppe erklären. Ein signifikantes Niveau hinsichtlich einer erhöhten Kapillardichte der ovariectomierten Versuchstiere wird nur beim *M. gastrocnemius* und dem *M. soleus* erreicht. Allerdings bestehen diese signifikanten Unterschiede nicht mehr nach der Korrektur des Werte um das Körpergewicht. Folglich lässt sich die erhöhte Kapillardichte durch ein erhöhtes Körpergewicht erklären.

Der Vergleich der Versuchsgruppen hinsichtlich Anzahl der Kapillaren und Kapillardichte zeigt beim *M. longissimus dorsi* keinen signifikanten Unterschied.

4.3 Parathormon (PTH)

Parathormon wird zur Therapie der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern mit hohem Frakturrisiko eingesetzt. In Studien am Rattenmodell konnte durch Parathormon eine Förderung der Frakturheilung nachgewiesen werden (Komrakova et al. 2010; Nozaka et al. 2008). Sowohl bei ovariectomierten Ratten als auch in klinischen Studien mit postmenopausalen Frauen wurde unter einer Therapie mit täglicher subkutaner Injektion von Teriparatid, einem rekombinanten Fragment des humanen Parathormon, eine Verbesserung der Knochenstruktur und eine signifikante Senkung des Frakturrisikos für Wirbelkörperfrakturen und nicht-vertebrale Frakturen festgestellt (Kimmel et al. 1993; Miyauchi et al. 2008; Neer et al. 2001). An Tibia und Wirbelkörpern konnte in unserer Studie erneut bestätigt werden, dass die Therapie mit PTH zu einer qualitativen Verbesserung von osteoporotischer Knochenstruktur führt (Hoffmann et al. 2017).

In der Muskulatur führt Parathormon zu einem Anstieg der Kalziumkonzentration, was auf den Metabolismus und die Struktur der Muskelzellen schädliche Auswirkungen haben könnte (Baczynski et al. 1985; Visser et al. 2003). In zwei vorausgegangenen Studien konnte durch die intermittierende Gabe von Parathormon bei gesunden weiblichen und männlichen Ratten sowie kastrierten Ratten kein Effekt auf das Muskelgewicht und die Größe der Muskelfasern nachgewiesen werden (Komrakova et al. 2010; Komrakova et al. 2011). In der vorliegenden Arbeit konnte beim *M. gastrocnemius* und *M. longissimus dorsi* in der PTH-Gruppe ein signifikant kleinerer Durchmesser der Muskelfasern des oxidativen Zelltyps nach Bezug der Werte auf das Tiergewicht gemessen werden, was für einen negativen Effekt des Parathormons auf die oxidativen Muskelfasern sprechen könnte. Auf den Querschnitt

der Muskelfasern der drei untersuchten Muskeln konnte kein Effekt durch die PTH-Gabe festgestellt werden.

In einer vorherigen Studie unserer Arbeitsgruppe wurde über eine erhöhte Kapillardichte des M. gastrocnemius und des M. soleus während der Heilung einer Tibiafraktur in der mit Parathormon therapierten Versuchsgruppe berichtet (Komrakova et al. 2011). Dieser Effekt kann in dieser Studie ebenfalls teilweise aufgezeigt werden, da die Kapillardichte des M. gastrocnemius sowohl in der PTH-Gruppe als auch in der PTH+VIB-Gruppe im Vergleich zur NON-OVX- und VIB-Gruppe signifikant erhöht ist. Nachdem diese Ergebnisse auf das Tiergewicht bezogen wurden, lässt sich ein auf das Signifikanzniveau erhöhter Wert nur noch in der PTH+VIB-Gruppe aufzeigen. In den beiden anderen untersuchten Muskeln, dem M. soleus und dem M. longissimus dorsi, lässt sich kein Einfluss der PTH-Therapie auf die Kapillardichte dokumentieren.

Es ist bekannt, dass in Muskulatur verpflanztes Nebenschilddrüsengewebe in der Lage ist, Re-Vaskularisation zu induzieren (Wells et al. 1977). In einer klinischen Studie mit postmenopausalen Frauen mit Osteoporose konnten nach 18-monatiger PTH-Therapie erhöhte Serumspiegel für Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) festgestellt werden (Pepe et al. 2017). Eine Erklärung dafür, dass die Veränderungen nur im M. gastrocnemius aufgetreten sind, könnte die im Bereich der Tibia zuvor durchgeführte Osteotomie liefern. Die Verletzung des Knochens, des Weichteilgewebes und der umliegenden Gefäßstrukturen führt zu einer Inflammationsreaktion. Dem freigesetzten Wundsekret und Prostaglandinen werden angiogene Wirkungen zugesprochen (Folkman und Klagsbrun 1987). Jedoch wurden die Tiere dieser Untersuchung in allen Gruppen der bilateralen Osteotomie unterzogen, weshalb sich die erhöhte Kapillardichte in der PTH-Gruppe nicht ausschließlich durch eine Inflammationsreaktion erklären lässt. Die PTH-Therapie könnte als der entscheidende Faktor angesehen werden. Wie oben bereits beschrieben, nahm der Durchmesser und der Querschnitt der Muskelfasern des M. gastrocnemius in der PTH-Gruppe ab. Hieraus könnte die erhöhte Kapillardichte ebenfalls resultieren. Ein Anstieg der Kapillardichte bei Abnahme der Fasergröße wurde bereits in einer anderen Arbeit beschrieben (Andersen 1975).

4.4 Strontiumranelat (SR)

Strontiumranelat ist ein Medikament, welches sowohl den Knochenaufbau fördert als auch den Knochenabbau hemmt. Die Förderung des Knochenaufbaues lässt sich durch eine Steigerung der Osteoblastenreplikation und durch vermehrte Synthese osteoblastärer Proteine

erklären (Marie 2006a; Canalis et al. 1996). Zum Einfluss von Strontiumranelat auf die Muskulatur ist bisher wenig bekannt. Strontiumranelat ist trotz seiner Therapiebeschränkung auf bestimmte Patientengruppen eine wichtige Alternative im Therapiemanagement der Osteoporose (siehe S. 25). Es zeichnet sich durch einem günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis unter der Voraussetzung, dass die neue Indikation und Kontraindikation beachtet werden, aus (Reginster et al. 2015).

In unserer Studie ist die Anzahl der Kapillaren des *M. gastrocnemius* in beiden Versuchsgruppen, welche mit Strontiumranelat (SR und SR + VIB) therapiert wurden, signifikant zur NON-OVX-Gruppe und der VIB-Gruppe erhöht. In der Gruppe mit PTH-Therapie zeigte sich eine signifikant niedrigere Anzahl an Kapillaren im Vergleich zu SR-Gruppe. Bezieht man die Anzahl der Kapillaren auf das Tiergewicht, bestehen keine signifikanten Unterschiede. Die SR-Gruppe weist jedoch den größten Wert auf. Die Kapillardichte des *M. gastrocnemius* ist ebenfalls im Vergleich zu der Kontrollgruppe (NON-OVX) und zur VIB-Gruppe in den mit Strontiumranelat therapierten Gruppen signifikant erhöht. Nach der Korrektur um das Körpergewicht besteht jedoch kein Signifikanzniveau mehr. Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden in unserer Forschungsgruppe für weitere Analysen verwendet und so zeigte sich in der Korrelationsanalyse, dass eine signifikante Korrelation zwischen Körpergewicht und Kapillardichte besteht (Komrakova et al. 2016). Die Gewichtsanalyse zeigte, dass die mit Strontiumranelat therapierten Tiere signifikant schwerer sind (siehe auch 4.1). Eine erhöhte Kapillardichte der mit Strontiumranelat therapierten Gruppe, resultiert hiernach aus dem erhöhten Körpergewicht der mit Strontiumranelat therapierten Tiere.

In der Literatur finden sich keine Studien, die sich konkret mit diesem Thema beschäftigen. Lediglich die Nebenwirkungen einer erhöhten Inzidenz von Myokardinfarkten und venösen Thromboembolien lassen einen Einfluss auf das kardiovaskuläre System möglich erscheinen (EMA 2013). Jedoch gibt es auch Studien, wie die von Cooper et al., welche kein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte oder kardiovaskulären Tod bei mit Strontiumranelat therapierten postmenopausalen Frauen feststellen konnten (Cooper et al. 2014). Bei der Betrachtung des *M. soleus* und des *M. longissimus dorsi* lässt sich in den SR-Gruppen kein Einfluss auf die Kapillardichte erkennen.

Ein signifikanter Effekt der Therapie mit Strontiumranelat auf den Muskelfaserdurchmesser stellt sich in unserer Studie beim *M. gastrocnemius* dar. Der Muskelfaserdurchmesser ist in Bezug auf das Tiergewicht im Vergleich zur Kontrollgruppe NON-OVX in der mit Strontiumranelat therapierten Gruppe sowohl bei dem glykolytischen als auch bei dem oxidativen

Zelltyp signifikant kleiner. Bei der Betrachtung des Muskelfaserquerschnitts des M. gastrocnemius ist die Tendenz eines geringeren Querschnitts ebenfalls sichtbar, jedoch nicht mehr auf signifikantem Niveau. Der Faserdurchmesser des oxidativen Zelltyps des M. longissimus dorsi ist in beiden mit Strontiumranelat therapierten Gruppen signifikant gegenüber NON-OVX erniedrigt. Ein signifikant geringerer Durchmesser im Vergleich zur NON-OVX kann in dieser Analyse ebenfalls in der OVX-, VIB- und SR+ VIB-Gruppe festgestellt werden. Wie bereits oben erwähnt, ist sind die mit Strontiumranelat therapierten Tiere schwerer, weshalb sich nach dem Bezug des Wertes auf das Körpergewicht ein kleinerer Werte im Vergleich zu den etwas leichteren Vergleichsgruppen entsteht. Es lassen sich also alle erniedrigten Werte durch das erhöhte Körpergewicht dieser Versuchsgruppe erklären.

Zum jetzigen Zeitpunkt lässt sich kein eindeutiger Effekt von Strontiumranelat auf die Muskulatur auf der Grundlage dieser Untersuchung und unter dem Aspekt des Fehlens von weiteren Studien zu diesem Thema beschreiben.

Eine Therapie mit Strontiumranelat konnte in klinischen Studien die Knochendichte verbessern und das Risiko für vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen signifikant senken (Meunier et al. 2004; Reginster et al. 2005). Durch Strontiumranelat zeigte sich in Tierversuchen ebenfalls eine Verbesserung der Knochenheilung nach Frakturen (Li et al. 2010; Ozturan et al. 2011; Komrakova et al. 2015). Neben dem positiven Einfluss von Strontiumranelat auf den Knochen konnte in einer Studie zur Gonarthrose am Menschen die Abnahme der Gelenkspalthöhe durch die tägliche Einnahme von 2 g Strontiumranelat signifikant verringert werden (Roubille et al. 2015). Die französische Firma Servier hat jedoch angekündigt die Produktion und den Vertrieb von Strontiumranelat (Protelos®) zum 31. August 2017 weltweit einzustellen. Als Alternative mit ähnlicher Wirkung steht das rezeptfreie Nahrungsergänzungsmittel Strontiumcitrat zur Verfügung.

4.5 Ganzkörpervibration (VIB)

In einer vorangegangenen Studie konnte gezeigt werden, dass eine tägliche Ganzkörpervibration mit einer Frequenz von 90 Hz bei ovariectomierten Ratten zu einer Vergrößerung des Muskelquerschnittes bei allen untersuchten Muskeln und allen Muskelfasertypen führt (Stuermer et al. 2010). In der vorliegenden Arbeit wurde eine Frequenz von 70 Hz verwendet. Dieses Vibrationsregime wurde aufgrund der positiven Wirkung auf die Frakturheilung durch Ganzkörpervibration mit 70 Hz in Kombination mit Raloxifen und Estradiol in der Studie von Stuermer et al. verwendet (Stuermer et al. 2014). Die glykolytischen Muskelfa-

sern des M. gastrocnemius weisen als einzige Gruppe eine nicht signifikante, leichte Steigerung des Durchmessers und der Querschnittsfläche durch alleinige Ganzkörpervibration auf. Bei den anderen Muskeln (M. soleus und M. longissimus dorsi) und dem oxidativen Muskelfasertyp kommt es zu einer Abnahme der Parameter durch die Ganzkörpervibration. Eine Erklärung hierfür könnten die unterschiedlichen Funktionen der verschiedenen Muskeln liefern. Der M. gastrocnemius spielt eine wichtige Rolle für die Kraft zur Fortbewegung, wohingegen der M. soleus in erster Linie für Haltearbeit ausgelegt ist (Shorey et al. 1993). In einer anderen Studie unserer Arbeitsgruppe konnten positive Effekte auf die Muskulatur im osteoporotischen Rattenmodell eher bei niedrigen Frequenzen (35 Hz und 50m Hz) festgestellt werden (Komrakova et al. 2013).

Im Rahmen des Alterungsprozesses kommt es allgemein zu einer Abnahme der Kapillardichte (Wang et al. 2014). Sarkopenie wird ebenfalls mit einer geringeren Kapillarisation der Skelettmuskulatur verbunden (Prior et al. 2016). Kaneguchi et al. konnten durch Ganzkörpervibration bei entlasteter hinterer Extremität bei Ratten ein signifikant größeres Verhältnis von Kapillaren zu Muskelfasern im M. soleus, im Vergleich zur Kontrollgruppe, messen (Kaneguchi et al. 2014). Im Gegensatz dazu zeigte sich in einer anderen Studie mit gesunden Mäusen ein negativer Effekt der Ganzkörpervibration auf das Verhältnis von Kapillaren zu Muskelfasern im M. soleus (Murfee et al. 2005). In einer vorherigen Untersuchung unserer Arbeitsgruppe konnte durch Ganzkörpervibration über 5 Wochen mit unterschiedlichen Vibrationsfrequenzen (35, 50, 70 und 90 Hz 15min/Tag) keine Veränderung der Kapillardichte festgestellt werden (Komrakova et al. 2013). Demgegenüber steht eine Studie, welche Bewegung als einen starken Stimulus für die Erhöhung der Kapillarität durch die Förderung des Gefäßumbaus sieht (Prior et al. 2003). In einer früheren Studie unserer Arbeitsgruppe konnte eine erhöhte Kapillardichte durch ein VIB-Training (90 Hz, 15 min/Tag, über 5 Wochen) festgestellt werden (Stuermer et al. 2010).

In der vorliegenden Untersuchung lässt sich durch die VIB mit 70 Hz in Bezug auf die Kapillardichte bei den unterschiedlichen Muskeln keine klare Wirkung erkennen. In der Tendenz wird die Kapillardichte durch Vibration beim M. gastrocnemius eher gesenkt. Beim M. soleus und M. longissimus dorsi ergeben sich so geringe Unterschiede, dass hier von keinem Effekt gesprochen werden kann.

Letztlich sollten die Ergebnisse der Auswirkungen von Ganzkörpervibration auf die Muskulatur immer im Zusammenhang mit dem Einfluss der Therapie auf den Knochen gewertet

werden. In einer vorherigen Studie unserer Arbeitsgruppe zeigte sich, dass das gleiche Vibrationsregime, welches in dieser Untersuchung verwendet wurde, zu einer Verstärkung der Wirkung von Östradiol und Raloxifen im Sinne einer signifikanten Erhöhung des Volumens der Spongiosa und des kortikalen Knochens nach einer Osteotomie der Tibia bei osteopenen Ratten führte (Stuermer et al. 2014). In einer Studie von Oxlund et al. wurde an ovariectomierten Ratten der Einfluss von Ganzkörpervibration über 90 Tage mit 17 Hz, 30 Hz und 45 Hz für 30 Minuten pro Tag auf die Knochenbildungsrate und die Muskelmasse untersucht. Es konnte ein positiver Effekt auf die periostale Knochenbildung bei den genutzten Frequenzen mit einem Maximum bei 45 Hz festgestellt werden. Die Muskelmasse des M. extensor digitorum longus, M. gastrocnemius, M. soleus und M. tibialis anterior blieb durch die Ganzkörpervibration unbeeinflusst (Oxlund et al. 2003).

Einen ähnlichen positiven Einfluss auf die Knochenresorption und Knochenbildung konnte im Mausmodell bei einer Vibration mit 45 Hz von nur 15 Minuten täglich über 3 Wochen durch Xie et al. aufgezeigt werden (Xie et al. 2006). In einem späteren Versuch über 6 Wochen stellten Xie et al. eine Vergrößerung der Muskelfaserquerschnittsfläche des M. soleus bei einmal täglicher 15-minütiger Vibration bei 45 Hz fest (Xie et al. 2008).

In unserer Studie wurden neben der Muskulatur auch noch die Tibiae, die Femora und die Wirbelkörper der Ratten analysiert. Am Femur führte die Ganzkörpervibration zu einer qualitativen Verbesserung der Knochenstruktur (Hoffmann et al. 2017). An Tibia und Wirbelkörper konnte durch alleinige VIB keine signifikanten Verbesserungen der Knochenstrukturen festgestellt werden. Es wurde jedoch erneut bestätigt, dass die Therapie mit Parathormon zu einer qualitativen Verbesserung osteoporotischer Knochenstruktur führt, welche der Therapie mit Strontiumranelat überlegen ist (Hoffmann et al. 2017).

4.6 Kombination von Strontiumranelat und Parathormon mit Ganzkörpervibration

Ein Ziel dieser Arbeit war unter anderem, zu prüfen, ob eine Kombination aus medikamentöser Therapie und Ganzkörpervibration einen synergistischen Effekt auf die Muskulatur der osteopenen Ratte hat. Die Analyse der Ergebnisse zeigt, dass die Kombination der Medikamente mit VIB das Muskelgewicht des M. gastrocnemius in der Tendenz bei beiden kombinierten Gruppen (PTH+VIB; SR+VIB) steigert. Beim M. soleus kann ein entgegengesetzter Effekt beobachtet werden. Ähnlich verhalten sich die Werte bei der Betrachtung des Faserdurchmessers und Faserquerschnitts beim M. gastrocnemius. Hier zeigt sich eine nicht sig-

nifikante leichte Steigerung der Parameter in den mit VIB kombinierten Gruppen im Vergleich zur Monotherapie mit PTH oder SR, wobei die PTH-Gruppe leicht überlegen ist. Die Muskelfasergröße beim *M. longissimus dorsi* wird durch die Kombination mit VIB in der SR-Gruppe hingegen geringer. Bei den PTH-Gruppen können wiederum leicht gesteigerte Werte gemessen werden. Im Hinblick auf die Kapillardichte werden inhomogene Ergebnisse mit einer minimalen Steigerung durch die ergänzende Vibration ersichtlich. Die Kapillardichte wird beim *M. gastrocnemius* durch eine Kombinationstherapie aus PTH+VIB gesteigert. Vibration alleine führt allerdings eher zu einem Rückgang der Kapillardichte. Diese Resultate könnten für einen positiv synergistischen Effekt einer Kombination aus PTH+VIB in Bezug auf die Kapillardichte und die Muskelgröße sprechen (vgl. 4.2; 4.4).

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, welchen Einfluss die Behandlungen - Strontiumranelat, Parathormon und vertikale Ganzkörpervibration mit 70 Hertz einzeln und die Kombination aus Parathormon oder Strontiumranelat mit Ganzkörpervibration - auf die Skelettmuskulatur von ovariectomierten Ratten haben. Dazu wurden drei Monate alte weibliche Sprague-Dawley Ratten in sieben Versuchsgruppen mit jeweils 10-11 Tieren eingeteilt und mit Ausnahme der Kontrollgruppe 1 ovariectomiert. Als Kontrollgruppen dienten zwei Versuchsgruppen, wobei die eine nicht ovariectomiert und nicht therapiert (Kontrollgruppe 1; NON-OVX) und die andere lediglich ovariectomiert (Kontrollgruppe 2; OVX) wurde. Drei Gruppen erhielten in einer Monotherapie Parathormon, Strontiumranelat oder Ganzkörpervibration. Zwei Versuchsgruppen wurden einer Kombinationstherapie unterzogen, welche aus Parathormon und Ganzkörpervibration oder Strontiumranelat und Ganzkörpervibration bestand. Acht Wochen nach der Ovariectomie erfolgte eine bilaterale Osteotomie der Tibiae mit Osteosynthese für eine Paralleluntersuchung zum Thema Knochenheilung. Die medikamentöse Therapie begann ab dem Tag der Osteotomie und die Ganzkörpervibration fünf Tage später. Die Medikamente Strontiumranelat (Präparat Protelos in einer Dosis von 600-625 mg/kg KG/Tag im Futter) und Parathormon (Präparat Teriparatide in einer Dosis 40 µg/kg KG fünfmal pro Woche subkutan) wurden über einen Zeitraum von 42 Tagen verabreicht. Die Ganzkörpervibration wurde über einen Zeitraum von 37 Tagen zweimal täglich zur selben Zeit über 15 Minuten bei einer Amplitude von 0,5 mm mit einer Frequenz von 70 Hertz durchgeführt. Die Untersuchung wurde am Ende der 14. Woche nach Ovariectomie durch Dekapitation beendet. Danach wurden Proben des M. gastrocnemius, M. longissimus dorsi und M. soleus entnommen, gewogen und histologisch untersucht. Die Analyse der histologischen Schnitte diente zur Bestimmung des Muskelfaserdurchmessers, des Muskelfaserquerschnittes sowie des Verhältnisses von Kapillaren zu Muskelfasern. Als weitere Parameter wurden die Körpergewichte, die Gewicht der einzelnen untersuchten Muskeln und die Uterusgewichte analysiert.

Die Zunahme an Körpergewicht infolge von Östrogenmangel konnte diese Studie bestätigen. Die Muskelfasergröße zeigte sich durch den Östrogenmangel wenig beeinflusst. Lediglich der M. soleus wies in der OVX-Gruppe einen signifikant größeren Querschnitt und Durchmesser auf. Dieser Unterschied war jedoch, nachdem die Ergebnisse ins Verhältnis zum Körpergewicht gesetzt worden waren, nicht mehr feststellbar. Parathormon alleine beeinflusste die Muskelfasergröße wenig. In Bezug auf die Kapillardichte ließ sich beim M.

gastrocnemius durch Kombination von Parathormon und Ganzkörpervibration (PTH+VIB) ein positiver Effekt aufzeigen. Strontiumranelat führte beim M. gastrocnemius zu einer Steigerung der Anzahl der Kapillaren und zu einem geringeren Querschnitt und Durchmesser der Muskelfasern. Diese Effekte lassen sich jedoch durch das größere Gewicht in der mit Strontiumranelat therapierten Gruppe erklären. Dieses Arzneimittel wurde aber inzwischen vom Markt genommen und wird deshalb wahrscheinlich in der therapeutischen Anwendung keine Bedeutung mehr haben. Ganzkörpervibration alleine zeigte auf Kapillardichte und Muskelfasergröße keine Auswirkungen. Die Resultate der Kombinationstherapie von Parathormon und Ganzkörpervibration könnten für einen positiv synergistischen Effekt in Bezug auf die Kapillardichte und die Muskelgröße sprechen. Eine Kombination aus Parathormon und Ganzkörpervibration kann somit auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Studie für die Muskulatur als positiv herausgestellt werden. Die Ganzkörpervibrationstherapie könnte aufgrund der einfachen Anwendbarkeit in Zukunft eine größere Rolle bei Prävention und Therapie der Sarkopenie spielen. Jedoch gilt es, in weiteren Studien ein optimales Therapieregime zu finden, dass sich sowohl für die Muskulatur als auch die Knochenstruktur als förderlich herausstellt.

6 Literaturverzeichnis

- Abercromby AFJ, Amonette WE, Layne CS, McFarlin BK, Hinman MR, Paloski WH (2007): Variation in neuromuscular responses during acute whole-body vibration exercise. *Med Sci Sports Exerc* 39, 1642–1650
- Andersen P (1975): Capillary density in skeletal muscle of man. *Acta Physiol Scand* 95, 203–205
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2014): Neue eingeschränkte Indikation und Empfehlungen zu Kontrollen bei der Einnahme von Protelos(Strontiumranelat). <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2014/20140310.pdf>, abgerufen am: 02.02.2017
- Aydin A, Kenar H, Atmaca H, Alici T, Gacar G, Muezzinoglu US, Karaoz E (2013): The short- and long- term effects of estrogen deficiency on apoptosis in musculoskeletal tissues: an experimental animal model study. *Arch Iran Med* 16, 271–276
- Baczynski R, Massry SG, Magott M, el-Belbessi S, Kohan R, Brautbar N (1985): Effect of parathyroid hormone on energy metabolism of skeletal muscle. *Kidney Int* 28, 722–727
- Barlet JP, Coxam V, Davicco MJ, Gaumet N (1994): Animal models of post-menopausal osteoporosis. *Reprod Nutr Dev* 34, 221–236
- Baron R, Tsouderos Y (2002): In vitro effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *Eur J Pharmacol* 450, 11–17
- Bartl R: Osteoporose: Prävention, Diagnostik, Therapie (Thieme Electronic Book Library), 4. Auflage; Thieme, Stuttgart 2011
- Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, Lindeman RD (1998): Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147, 755–763
- Bautmans I, van Hees E, Lemper J-C, Mets T (2005): The feasibility of Whole Body Vibration in institutionalised elderly persons and its influence on muscle performance, balance and mobility: a randomised controlled trial. *BMC Geriatr* 5, 17

- Bean JF, Kiely DK, LaRose S, Alian J, Frontera WR (2007): Is stair climb power a clinically relevant measure of leg power impairments in at-risk older adults? *Arch Phys Med Rehabil* 88, 604–609
- Beudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, Petermans J, Reginster J-Y, Bruyere O (2014): The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 99, 4336–4345
- Berg BN, Harmison CR (1957): Growth, disease, and aging in the rat. *J Gerontol* 12, 370–377
- Bhasin S, Cress E, Espeland MA, Evans WJ, Ferrucci L, Fried LP, Gill TM, Pahor M, Studenski S, Guralnik J, et al. (2008): Functional outcomes for clinical trials in frail older persons: time to be moving. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 63, 160–164
- Bhat M, Ismail A (2015): Vitamin D treatment protects against and reverses oxidative stress induced muscle proteolysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 152, 171–179
- Blake AJ, Morgan K, Bendall MJ, Dallosso H, Ebrahim SB, Arie TH, Fentem PH, Bassey EJ (1988): Falls by elderly people at home: prevalence and associated factors. *Age Ageing* 17, 365–372
- Bleibler F, Benzinger P, Lehnert T, Becker C, König H-H (2014): Frakturkosten im deutschen Krankenhaussektor--Welche Rolle spielt die Osteoporose? *Gesundheitswesen* 76, 163–168
- Bogaerts A, Delecluse C, Claessens AL, Coudyzer W, Boonen S, Verschueren SMP (2007): Impact of whole-body vibration training versus fitness training on muscle strength and muscle mass in older men: a 1-year randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 62, 630–635
- Brotto M, Abreu EL (2012): Sarcopenia: pharmacology of today and tomorrow. *J Pharmacol Exp Ther* 343, 540–546
- Bruyere O, Wuidart M-A, Di Palma E, Gourlay M, Ethgen O, Richy F, Reginster J-Y (2005): Controlled whole body vibration to decrease fall risk and improve health-related quality of life of nursing home residents. *Arch Phys Med Rehabil* 86, 303–307
- Burr DB (1997): Muscle strength, bone mass, and age-related bone loss. *J Bone Miner Res* 12, 1547–1551

- Burton LA, Sumukadas D (2010): Optimal management of sarcopenia. *Clin Interv Aging* 5, 217–228
- Canalis E, Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ (1996): The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone* 18, 517–523
- Cao L, Chen S, Zou C, Ding X, Gao L, Liao Z, Liu G, Malmstrom TK, Morley JE, Flaherty JH et al. (2014): A pilot study of the SARC-F scale on screening sarcopenia and physical disability in the Chinese older people. *J Nutr Health Aging* 18, 277–283
- Cederholm T, Morley JE (2015): Sarcopenia: the new definitions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 18, 1–4
- Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Simonsick EM, Harris TB, Penninx BW, Brach JS, Tylavsky FA, Satterfield S, Bauer DC et al. (2009): Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 57, 251–259
- Chapman IM, Visvanathan R, Hammond AJ, Morley JE, Field JBF, Tai K, Belobrajdic DP, Chen RYT, Horowitz M (2009): Effect of testosterone and a nutritional supplement, alone and in combination, on hospital admissions in undernourished older men and women. *Am J Clin Nutr* 89, 880–889
- Chen GX, Zheng S, Qin S, Zhong ZM, Wu XH, Huang ZP, Li W, Ding R-T, Yu H, Chen JT (2014): Effect of low-magnitude whole-body vibration combined with alendronate in ovariectomized rats: a random controlled osteoporosis prevention study. *PLoS ONE* 9, 96-181
- Chien MY, Huang TY, Wu YT (2008): Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. *J Am Geriatr Soc* 56, 1710–1715
- Cooper C, Fox KM, Borer JS (2014): Ischaemic cardiac events and use of strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis: a nested case-control study in the CPRD. *Osteoporos Int* 25, 737–745
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel J-P, Rolland Y, Schneider SM et al. (2010): Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 39, 412–423

- Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, Chen L-K, Fielding RA, Martin FC, Michel J-P et al. (2014): Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing* 43, 748–759
- Dam T-T, Peters KW, Fragala M, Cawthon PM, Harris TB, McLean R, Shardell M, Alley DE, Kenny A, Ferrucci L et al. (2014): An evidence-based comparison of operational criteria for the presence of sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 69, 584–590
- Deeks ED, Dhillon S (2010): Strontium ranelate: a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 70, 733–759
- Dirks AJ, Leeuwenburgh C (2005): The role of apoptosis in age-related skeletal muscle atrophy. *Sports Med* 35, 473–483
- Dobnig H, Turner RT (1997): The effects of programmed administration of human parathyroid hormone fragment (1-34) on bone histomorphometry and serum chemistry in rats. *Endocrinology* 138, 4607–4612
- Dobnig H, Sipos A, Jiang Y, Fahrleitner-Pammer A, Ste-Marie L-G, Gallagher JC, Pavo I, Wang J, Eriksen EF (2005): Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 3970–3977
- Doherty TJ (2003): Invited review: Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* 95, 1717–1727
- Drey M, Krieger B, Sieber CC, Bauer JM, Hettwer S, Bertsch T (2014): Motoneuron loss is associated with sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 15, 435–439
- DVO: DVO Leitlinie Osteoporose 2014: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen 2014
- Eimer C: Einfluss der vertikalen Ganzkörpervibration in Kombination mit Strontiumranelat und Parathormon auf das osteoporotische Rattenfemur. Med. Diss. Göttingen 2014
- EMA 2013: Recommendation to restrict the use of Protelos / Osseor (strontium ranelate). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/04/WC500142507.pdf, abgerufen am: 27.08.2013
- Enns DL, Tiidus PM (2008): Estrogen influences satellite cell activation and proliferation following downhill running in rats. *J Appl Physiol* 104, 347–353

- Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, van Abellan Kan G, Andrieu S, Bauer J, Breuille D et al. (2011): Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 12, 249–256
- Flieger J, Karachalios T, Khaldi L, Raptou P, Lyritis G (1998): Mechanical stimulation in the form of vibration prevents postmenopausal bone loss in ovariectomized rats. *Calcif Tissue Int* 63, 510–514
- Folkman J, Klagsbrun M (1987): Angiogenic factors. *Science* 235, 442–447
- Frost HM (2000): The Utah paradigm of skeletal physiology: an overview of its insights for bone, cartilage and collagenous tissue organs. *J Bone Miner Metab* 18, 305–316
- Gemne G (1997): Diagnostics of hand-arm system disorders in workers who use vibrating tools. *Occup Environ Med* 54, 90–95
- Goodship AE, Cunningham JL, Oganov V, Darling J, Miles AW, Owen GW (1998): Bone loss during long term space flight is prevented by the application of a short term impulsive mechanical stimulus. *Acta Astronaut* 43, 65–75
- Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, Scherr PA, Wallace RB (1994): A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 49, 94
- Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir GV, Studenski S, Berkman LF, Wallace RB (2000): Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 55, 31
- Habermann B, Kafchitsas K, Olender G, Augat P, Kurth A (2010): Strontium ranelate enhances callus strength more than PTH 1-34 in an osteoporotic rat model of fracture healing. *Calcif Tissue Int* 86, 82–89
- Hadji P, Klein S, Gothe H, Häussler B, Kless T, Schmidt T, Steinle T, Verheyen F, Linder R (2013): The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztebl Int* 110, 52–57

- Haussler B, Gothe H, Gol D, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D (2007): Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany--the BoneEVA Study. *Osteoporos Int* 18, 77–84
- Herold G: Innere Medizin. Gerd Herold (Verlag), Köln 2016
- Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, Kendler DL, McClung MR, Miller PD, Olszynski WP et al. (2005): Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 26, 688–703
- Hoffmann DB, Sehmisch S, Hofmann AM, Eimer C, Komrakova M, Saul D, Wassmann M, Sturmer KM, Tezval M (2017): Comparison of parathyroid hormone and strontium ranelate in combination with whole-body vibration in a rat model of osteoporosis. *J Bone Miner Metab*, 31–39
- Hofmann AM: Der Einfluss von Parathormon, Strontiumranelat und Ganzkörpervibration auf den osteoporotischen Lendenwirbelkörper der ovariectomierten Ratte. Med. Diss. Göttingen 2017
- Hoppeler H (1986): Exercise-induced ultrastructural changes in skeletal muscle. *Int J Sports Med* 7, 187–204
- Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA (2007): Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc* 55, 780–791
- Izumo N, Ishibashi Y, Ohba M, Morikawa T, Manabe T (2012): Decreased voluntary activity and amygdala levels of serotonin and dopamine in ovariectomized rats. *Behav Brain Res* 227, 1–6
- Janda V: Manuelle Muskelfunktionsdiagnostik. 4., überarb. und erw. Auflage; Elsevier, Urban & Fischer, München 2009
- Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R (2000): Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* 89, 465–471
- Janssen I, Heymsfield SB, Ross R (2002): Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 50, 889–896

- Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R (2004): Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol* 159, 413–421
- Judex S, Gupta S, Rubin C (2009): Regulation of mechanical signals in bone. *Orthod Craniofac Res* 12, 94–104
- Junqueira LCU, Carneiro J, Gratzl M: *Histologie*. 6. Auflage; Springer, Heidelberg 2005
- Kalu DN (1991): The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. *Bone Miner* 15, 175–191
- Kaneguchi A, Ozawa J, Kawamata S, Kurose T, Yamaoka K (2014): Intermittent whole-body vibration attenuates a reduction in the number of the capillaries in unloaded rat skeletal muscle. *BMC Musculoskelet Disord* 15, 315
- Kemmler W, Stengel S von (2012): Alternative Exercise Technologies to Fight against Sarcopenia at Old Age: A Series of Studies and Review. *J Aging Res* 2012, 109013
- Kern H, Kovarik J, Franz C, Vogelauer M, Löfler S, Sarabon N, Grim-Stieger M, Biral D, Adami N, Carraro U et al. (2010): Effects of 8 weeks of vibration training at different frequencies (1 or 15 Hz) in senior sportsmen on torque and force development and of 1 year of training on muscle fibers. *Neurol Res* 32, 26–31
- Kimmel DB, Bozzato RP, Kronis KA, Coble T, Sindrey D, Kwong P, Recker RR (1993): The effect of recombinant human (1-84) or synthetic human (1-34) parathyroid hormone on the skeleton of adult osteopenic ovariectomized rats. *Endocrinology* 132, 1577–1584
- Kim TN, Choi KM (2013): Sarcopenia: definition, epidemiology, and pathophysiology. *J Bone Metab* 20, 1–10
- Kim TN, Park MS, Lim KI, Choi HY, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ, Song W, Choi H, Baik SH et al. (2013): Relationships between sarcopenic obesity and insulin resistance, inflammation, and vitamin D status: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 78, 525–532
- Klarner A, Stengel S von, Kemmler W, Kladny B, Kalender W (2011): Effekte unterschiedlicher Ganzkörpervibrationssysteme auf die neuromuskuläre Leistungsfähigkeit und die Körperzusammensetzung postmenopausaler Frauen. *Dtsch Med Wochenschr* 136, 2133–2139

- Komrakova M, Stuermer EK, Werner C, Wicke M, Kolios L, Sehmisch S, Tezval M, Daub F, Martens T, Witzhausen P et al. (2010): Effect of human parathyroid hormone hPTH (1-34) applied at different regimes on fracture healing and muscle in ovariectomized and healthy rats. *Bone* 47, 480–492
- Komrakova M, Krischek C, Wicke M, Sehmisch S, Tezval M, Rohrberg M, Brandsch T, Stuermer KM, Stuermer EK (2011): Influence of intermittent administration of parathyroid hormone on muscle tissue and bone healing in orchietomized rats or controls. *J Endocrinol* 209, 9–19
- Komrakova M, Sehmisch S, Tezval M, Ammon J, Lieberwirth P, Sauerhoff C, Trautmann L, Wicke M, Dullin C, Stuermer KM et al. (2013): Identification of a Vibration Regime Favorable for Bone Healing and Muscle in Estrogen-Deficient Rats. *Calcif Tissue Int* 92, 509–520
- Komrakova M, Weidemann A, Dullin C, Ebert J, Tezval M, Stuermer KM, Sehmisch S (2015): The Impact of Strontium Ranelate on Metaphyseal Bone Healing in Ovariectomized Rats. *Calcif Tissue Int* 97, 391–401
- Komrakova M, Hoffmann DB, Nuehnen V, Stueber H, Wassmann M, Wicke M, Tezval M, Stuermer KM, Sehmisch S (2016): The Effect of Vibration Treatments Combined with Teriparatide or Strontium Ranelate on Bone Healing and Muscle in Ovariectomized Rats. *Calcif Tissue Int* 99, 408–422
- Lai C-L, Tseng S-Y, Chen C-N, Liao W-C, Wang C-H, Lee M-C, Hsu P-S (2013): Effect of 6 months of whole body vibration on lumbar spine bone density in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Clin Interv Aging* 8, 1603–1609
- Lau RW, Liao L-R, Yu F, Teo T, Chung RC, Pang MY (2011): The effects of whole body vibration therapy on bone mineral density and leg muscle strength in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 25, 975–988
- Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, Corsi AM, Rantanen T, Guralnik JM, Ferrucci L (2003): Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* 95, 1851–1860
- Lexell J (1995): Human Aging, Muscle Mass, and Fiber Type Composition. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 50A, 11–16

- Li YF, Luo E, Feng G, Zhu SS, Li JH, Hu J (2010): Systemic treatment with strontium ranelate promotes tibial fracture healing in ovariectomized rats. *Osteoporos Int* 21, 1889–1897
- Lin JT, Lane JM (2004): Osteoporosis: a review. *Clin Orthop Relat Res* 425, 126–134
- Lüllmann-Rauch R: Taschenlehrbuch Histologie, 4. Auflage. Thieme, Stuttgart 2012
- Lynch MA, Brodt MD, Stephens AL, Civitelli R, Silva MJ (2011): Low-magnitude whole-body vibration does not enhance the anabolic skeletal effects of intermittent PTH in adult mice. *J Orthop Res* 29, 465–472
- Ma YL, Cain RL, Halladay DL, Yang X, Zeng Q, Miles RR, Chandrasekhar S, Martin TJ, Onyia JE (2001): Catabolic Effects of Continuous Human PTH (1-38) in Vivo Is Associated with Sustained Stimulation of RANKL and Inhibition of Osteoprotegerin and Gene-Associated Bone Formation. *Endocrinology* 142, 4047–4054
- Malmstrom TK, Morley JE (2013): SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 14, 531–532
- Manolagas SC (2000): Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 21, 115–137
- Marie PJ (2006a): Strontium ranelate: a dual mode of action rebalancing bone turnover in favour of bone formation. *Curr Opin Rheumatol* 18, 11–15
- Marie PJ (2006b): Strontium ranelate: a physiological approach for optimizing bone formation and resorption. *Bone* 38, 10–14
- Mathias S, Nayak US, Isaacs B (1986): Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. *Arch Phys Med Rehabil* 67, 387–389
- Metter EJ, Conwit R, Tobin J, Fozard JL (1997): Age-associated loss of power and strength in the upper extremities in women and men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 52, 67–76
- Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel E-M, Pors-Nielsen S et al. (2004): The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 350, 459–468

- Mijnarends DM, Meijers JMM, Halfens RJG, ter Borg S, Luiking YC, Verlaan S, Schoberer D, Cruz Jentoft AJ, van Loon, Luc J C, Schols, Jos M G A (2013): Validity and reliability of tools to measure muscle mass, strength, and physical performance in community-dwelling older people: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 14, 170–178
- Miyauchi A, Matsumoto T, Shigeta H, Tsujimoto M, Thiebaud D, Nakamura T (2008): Effect of teriparatide on bone mineral density and biochemical markers in Japanese women with postmenopausal osteoporosis: a 6-month dose-response study. *J Bone Miner Metab* 26, 624–634
- Montero-Fernandez N, Serra-Rexach JA (2013): Role of exercise on sarcopenia in the elderly. *Eur J Phys Rehabil Med* 49, 131–143
- Morley JE (2012): Sarcopenia in the elderly. *Fam Pract* 29, i44-i48
- Morley JE (2016): Pharmacologic Options for the Treatment of Sarcopenia. *Calcif Tissue Int* 98, 319–333
- Morley JE, Perry HM3 (2003): Androgens and women at the menopause and beyond. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 58, 409–416
- Morley JE, Malmstrom TK (2014): Can sarcopenia be diagnosed without measurements? *European Geriatric Medicine* 5, 291–293
- Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS (2001): Sarcopenia. *J Lab Clin Med* 137, 231–243
- Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, Cederholm T, Coats AJS, Cummings SR, Evans WJ et al. (2011): Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *J Am Med Dir Assoc* 12, 403–409
- Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, Elamin MB, Alkatib AA, Fatourehchi MM, Almandoz JP, Mullan RJ, Lane MA, Liu H et al. (2011): Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 96, 2997–3006
- Murfee WL, La Hammett, Evans C, Xie L, Squire M, Rubin C, Judex S, Skalak TC (2005): High-frequency, low-magnitude vibrations suppress the number of blood vessels per muscle fiber in mouse soleus muscle. *J Appl Physiol* 98, 2376–2380
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK et al. (2001): Effect of parathyroid hormone (1-

- 34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 344, 1434–1441
- Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick E, Goodpaster B, Nevitt M, Kritchevsky SB, Tyllavsky FA, Rubin SM, Harris TB (2003): Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc* 51, 1602–1609
- Nozaka K, Miyakoshi N, Kasukawa Y, Maekawa S, Noguchi H, Shimada Y (2008): Intermittent administration of human parathyroid hormone enhances bone formation and union at the site of cancellous bone osteotomy in normal and ovariectomized rats. *Bone* 42, 90–97
- Nühren VP: Der Einfluss von vertikaler Ganzkörpervibration in Kombination mit Strontiumranelat und Teriparatid auf die metaphysäre Frakturheilung der osteopenen Rattentibia. Med. Diss. Göttingen 2017
- Omi N, Ezawa I (1995): The effect of ovariectomy on bone metabolism in rats. *Bone* 17, 163–168
- Oxlund BS, Ortoft G, Andreassen TT, Oxlund H (2003): Low-intensity, high-frequency vibration appears to prevent the decrease in strength of the femur and tibia associated with ovariectomy of adult rats. *Bone* 32, 69–77
- Ozturan KE, Demir B, Yucel I, Cakıcı H, Yilmaz F, Haberal A (2011): Effect of strontium ranelate on fracture healing in the osteoporotic rats. *J Orthop Res* 29, 138–142
- Pacifici R (1998): Cytokines, estrogen, and postmenopausal osteoporosis--the second decade. *Endocrinology* 139, 2659–2661
- Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, Blair S, Bonds DE, Church TS, Espeland MA, Fielding RA, Gill TM, Groessl EJ et al. (2014): Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA* 311, 2387–2396
- Pepe J, Cipriani C, Cantatore FP, Fabbri A, Pola E, Vinicola V, Raimo O, Biamonte F, Pascone R, Ferrara C et al. (2017): The effect of parathyroid hormone (1-84) treatment on serum bone morphogenetic protein 4 and vascular endothelial growth factor in postmenopausal women with established osteoporosis. *J Endocrinol Invest*, 663–667

- Phillips SK, Rook KM, Siddle NC, Bruce SA, Woledge RC (1993): Muscle weakness in women occurs at an earlier age than in men, but strength is preserved by hormone replacement therapy. *Clin Sci (Lond)* 84, 95–98
- Prior BM, Lloyd PG, Yang HT, Terjung RL (2003): Exercise-induced vascular remodeling. *Exerc Sport Sci Rev* 31, 26–33
- Prior SJ, Ryan AS, Blumenthal JB, Watson JM, Katzell LI, Goldberg AP (2016): Sarcopenia Is Associated With Lower Skeletal Muscle Capillarization and Exercise Capacity in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 71, 1096–1101
- Reginster JY, Seeman E, Vernejoul MC de, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S et al. (2005): Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 2816–2822
- Reginster JY, Brandi ML, Cannata-Andia J, Cooper C, Cortet B, Feron JM, Genant H, Palacios S, Ringe JD, Rizzoli R (2015): The position of strontium ranelate in today's management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 26, 1667–1671
- Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, van Loon, Luc J C, Walrand S, Kanis JA, Cooper C, Brandi M-L, Diez-Perez A, Reginster J-Y (2014): The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas* 79, 122–132
- Roberts HC, Dodds R, Sayer AA (2015): Current Clinical Care of Older Adults With Sarcopenia. *J Clin Densitom* 18, 493–498
- Robinson S, Cooper C, Aihie Sayer A (2012): Nutrition and sarcopenia: a review of the evidence and implications for preventive strategies. *J Aging Res* 2012, Article ID 510801, 6 pages
- Roelants M, Delecluse C, Verschueren SM (2004): Whole-body-vibration training increases knee-extension strength and speed of movement in older women. *J Am Geriatr Soc* 52, 901–908
- Rogers MA, Evans WJ (1993): Changes in skeletal muscle with aging: effects of exercise training. *Exerc Sport Sci Rev* 21, 65–102

- Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cournot M, Nourhashemi F, Reynish W, Riviere D, Vellas B, Grandjean H (2003): Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc* 51, 1120–1124
- Rolland Y, Czerwinski S, van Abellan Kan G, Morley JE, Cesari M, Onder G, Woo J, Baumgartner R, Pillard F, Boirie Y et al. (2008): Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging* 12, 433–450
- Ronkainen PHA, Kovanen V, Alen M, Pollanen E, Palonen E-M, Ankarberg-Lindgren C, Hamalainen E, Turpeinen U, Kujala UM, Puolakka J et al. (2009): Postmenopausal hormone replacement therapy modifies skeletal muscle composition and function: A study with monozygotic twin pairs. *Journal of Applied Physiology* 107, 25–33
- Rosenberg IR (1989): Summary comments. *Am J Clin Nutr* 50, 1231–3
- Roubille C, Martel-Pelletier J, Raynauld J-P, Abram F, Dorais M, Delorme P, Pelletier J-P (2015): Meniscal extrusion promotes knee osteoarthritis structural progression: protective effect of strontium ranelate treatment in a phase III clinical trial. *Arthritis Res Ther* 17, 82
- Rozenberg S, Vandromme J, Antoine C (2013): Postmenopausal hormone therapy: Risks and benefits. *Nat Rev Endocrinol* 9, 216–227
- Ruan XY, Jin FY, Liu YL, Peng ZL, Sun YG (2008): Effects of vibration therapy on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *Chin Med J (Engl)* 121, 1155–1158
- Sakuma K, Yamaguchi A (2012): Sarcopenia and age-related endocrine function. *Int J Endocrinol* 2012, 127362
- Samson MM, Meeuwse IB, Crowe A, Dessens JA, Duursma SA, Verhaar HJ (2000): Relationships between physical performance measures, age, height and body weight in healthy adults. *Age Ageing* 29, 235–242
- Schneider SM, Al-Jaouni R, Filippi J, Wiroth J-B, Zeanandin G, Arab K, Hébuterne X (2008): Sarcopenia is prevalent in patients with Crohn's disease in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis* 14, 1562–1568
- Scott D, Blizzard L, Fell J, Ding C, Winzenberg T, Jones G (2010): A prospective study of the associations between 25-hydroxy-vitamin D, sarcopenia progression and physical activity in older adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 73, 581–587

- Sehmisch S, Hammer F, Christoffel J, Seidlova-Wuttke D, Tezval M, Wuttke W, Stuermer KM, Stuermer EK (2008): Comparison of the phytohormones genistein, resveratrol and 8-prenylnaringenin as agents for preventing osteoporosis. *Planta Med* 74, 794–801
- Sehmisch S, Galal R, Kolios L, Tezval M, Dullin C, Zimmer S, Stuermer KM, Stuermer EK (2009): Effects of low-magnitude, high-frequency mechanical stimulation in the rat osteopenia model. *Osteoporos Int* 20, 1999–2008
- Shorey CD, Everitt AV, Armstrong RA, La Manning (1993): Morphometric analysis of the muscle fibres of the soleus muscle of the ageing rat: long-term effect of hypophysectomy and food restriction. *Gerontology* 39, 80–92
- Sjöblom S, Suuronen J, Rikkonen T, Honkanen R, Kröger H, Sirola J (2013): Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia. *Maturitas* 75, 175–180
- Smith EL, Gilligan C (1991): Physical activity effects on bone metabolism. *Calcif Tissue Int* 49, 50–54
- Statistisches Bundesamt (2015): Bevölkerung Deutschlands bis 2060; 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204159004.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 07.01.2016
- Stenholm S, Rantanen T, Heliövaara M, Koskinen S (2008): The mediating role of C-reactive protein and handgrip strength between obesity and walking limitation. *J Am Geriatr Soc* 56, 462–469
- Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, Ferrucci L, Guralnik JM, Fragala MS, Kenny AM et al. (2014): The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 69, 547–558
- Stuermer EK, Komrakova M, Werner C, Wicke M, Kolios L, Sehmisch S, Tezval M, Utesch C, Mangal O, Zimmer S et al. (2010): Musculoskeletal response to whole-body vibration during fracture healing in intact and ovariectomized rats. *Calcif Tissue Int* 87, 168–180

- Stuermer EK, Komrakova M, Sehmisch S, Tezval M, Dullin C, Schaefer N, Hallecker J, Stuermer KM (2014): Whole body vibration during fracture healing intensifies the effects of estradiol and raloxifene in estrogen-deficient rats. *Bone* 64, 187–194
- Tagliaferri C, Salles J, Landrier JF, Giraudet C, Patrac V, Lebecque P, Davicco MJ, Chanet A, Pouyet C, Dhaussy A et al. (2015): Increased body fat mass and tissue lipotoxicity associated with ovariectomy or high-fat diet differentially affects bone and skeletal muscle metabolism in rats. *Eur J Nutr* 54, 1139–1149
- Tezval M, Biblis M, Sehmisch S, Schmelz U, Kolios L, Rack T, Stuermer KM, Stuermer EK (2011): Improvement of femoral bone quality after low-magnitude, high-frequency mechanical stimulation in the ovariectomized rat as an osteopenia model. *Calcif Tissue Int* 88, 33–40
- Thomas DR (2010): Sarcopenia. *Clin Geriatr Med* 26, 331–346
- Thompson DD, Simmons HA, Pirie CM, Ke HZ (1995): FDA Guidelines and animal models for osteoporosis. *Bone* 17, 125–133
- Timmerman KL, Dhanani S, Glynn EL, Fry CS, Drummond MJ, Jennings K, Rasmussen BB, Volpi E (2012): A moderate acute increase in physical activity enhances nutritive flow and the muscle protein anabolic response to mixed nutrient intake in older adults. *Am J Clin Nutr* 95, 1403–1412
- Toth MJ, Poehlman ET, Matthews DE, Tchernof A, MacCoss MJ (2001): Effects of estradiol and progesterone on body composition, protein synthesis, and lipoprotein lipase in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280, 496–501
- Verschueren SMP, Roelants M, Delecluse C, Swinnen S, Vanderschueren D, Boonen S (2004): Effect of 6-month whole body vibration training on hip density, muscle strength, and postural control in postmenopausal women: a randomized controlled pilot study. *J Bone Miner Res* 19, 352–359
- Visser M, Deeg DJ, Lips P (2003): 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* 88, 5766–5772
- Wang H, Listrat A, Meunier B, Gueugneau M, Coudy-Gandilhon C, Combaret L, Taillandier D, Polge C, Attaix D, Lethias C et al. (2014): Apoptosis in capillary endothelial cells in ageing skeletal muscle. *Aging Cell* 13, 254–262

- Wang YH, Liu Y, Buhl K, Rowe DW (2005): Comparison of the action of transient and continuous PTH on primary osteoblast cultures expressing differentiation stage-specific GFP. *J Bone Miner Res* 20, 5–14
- Watanabe A, Yoneyama S, Nakajima M, Sato N, Takao-Kawabata R, Isogai Y, Sakurai-Tanikawa A, Higuchi K, Shimoi A, Yamatoya H et al. (2012): Osteosarcoma in Sprague-Dawley rats after long-term treatment with teriparatide (human parathyroid hormone (1-34)). *J Toxicol Sci* 37, 617–629
- Wehrle E, Liedert A, Heilmann A, Wehner T, Bindl R, Fischer L, Haffner-Luntzer M, Jakob F, Schinke T, Amling M et al. (2015): The impact of low-magnitude high-frequency vibration on fracture healing is profoundly influenced by the oestrogen status in mice. *Dis Model Mech* 8, 93–104
- Wells SA, Stirman JA, Bolman RM (1977): Parathyroid transplantation. *World J Surg* 1, 747–754
- Welsch U, Kummer W. (Hrsg.): *Sobotta Lehrbuch Histologie*. 4. Auflage; Elsevier, Urban und Fischer, München 2014
- Wend K, Wend P, Krum SA (2012): Tissue-Specific Effects of Loss of Estrogen during Menopause and Aging. *Front Endocrinol (Lausanne)* 3, 19
- Wielopolski L, Ramirez LM, Gallagher D, Sarkar SR, Zhu F, Kaysen GA, Levin NW, Heymsfield SB, Wang ZM (2006): Measuring partial body potassium in the arm versus total body potassium. *J Appl Physiol* 101, 945–949
- Wiik A, Ekman M, Johansson O, Jansson E, Esbjornsson M (2009): Expression of both oestrogen receptor alpha and beta in human skeletal muscle tissue. *Histochem Cell Biol* 131, 181–189
- Wolfe RR (2006): The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr* 84, 475–482
- Wolff J: *Das Gesetz der Transformation der Knochen*. Hirschwald, Berlin 1892
- Woo J, Yu R, Wong M, Yeung F, Wong M, Lum C (2015): Frailty Screening in the Community Using the FRAIL Scale. *J Am Med Dir Assoc* 16, 412–419
- Xie L, Jacobson JM, Choi ES, Busa B, Donahue LR, Miller LM, Rubin CT, Judex S (2006): Low-level mechanical vibrations can influence bone resorption and bone formation in the growing skeleton. *Bone* 39, 1059–1066

Xie L, Rubin C, Judex S (2008): Enhancement of the adolescent murine musculoskeletal system using low-level mechanical vibrations. *J Appl Physiol* 104, 1056–1062

Zadik Z, Chalew SA, McCarter RJ, JR, Meistas M, Kowarski AA (1985): The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 60, 513–516

Veröffentlichung von Teilen der Ergebnisse dieser Arbeit:

Komrakova M, Hoffmann DB, Nuehnen V, Stueber H, Wassmann M, Wicke M, Tezval M, Stuermer KM, Sehmisch S (2016): The Effect of Vibration Treatments Combined with Teriparatide or Strontium Ranelate on Bone Healing and Muscle in Ovariectomized Rats. *Calcified Tissue International* 99, 408-422

7 Anhang

7.1 Protokoll der ATPase-/Diaphorase-Färbung

7.1.1 Reihenfolge der Färbeschritte

- 1) 1 min Fixierung nach Meijer (pH 6,3 – 6,6)
- 2) zweimalige Spülung in Aqua dest. für jeweils 5 min
- 3) 60 min Diaphorase-Inkubation bei 37 °C
- 4) 5 min Spülung in Aqua dest.
- 5) 15 min saure Vorinkubation (pH 4,2)
- 6) 2 min Inkubation in Tris-CaCl₂-Lösung (pH 7,8)
- 7) 30 min ATPase-Inkubationslösung bei 37 °C (pH 9,4)
- 8) dreimalige Reinigung in CaCl₂-Waschlösung für jeweils 30 sek.
- 9) 1 - 2 min Inkubation in Kobaltchlorid-Lösung
- 10) dreimalige Spülung in Aqua dest. für jeweils 45 sek.
- 11) 1 - 2 min Inkubation in Ammoniumsulfid-Lösung unter dem Abzug
- 12) 10 min Spülung unter fließendem Leitungswasser
- 13) 5 min Spülung in Aqua dest.

7.1.2 Rezepturen für die ATPase-/Diaphorase-Färbung

Fixierungslösung nach Meijer:

- 1,8 g Paraformaldehyd (95%ig) Kühltank (Fa. Roth 0335.1)
- 1,764 g CaCl₂ (-6-hydrat) (oder 1,47 g -2-hydrat) (Fa. Fluka 21100)
- 10,8 g Saccharose (Fa. AppliChem A4734.1000) 180 ml Aqua dest.

Diaphorase-Inkubationslösung:

- 35 mg NADH- Dinatriumsalz (Fa. AppliChem A1393.0005)
- 5,6 ml Phosphatpuffer (0,1 M/pH 7,4)
- 7 ml Nitro-BT (Carl Roth GmbH & Co KG)
- 8,4 ml Aqua dest.

Saure Vorinkubation:

18 ml CaCl₂-Stammlösung

0,72 ml konz. Essigsäure (Eisessig) (Fa. Merck, 63)

162 ml Aqua dest.

Tris-CaCl₂-Lösung:

2,18 g Tris (Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan 99,9 %, M = 121,14 g/mol)

18 ml CaCl₂-Stammlösung

162 ml Aqua dest.

ATPase-Inkubationslösung:

666 mg KCl (Fa. Merck 4936, M=75 g/mol)

274 mg ATP (Adenosin-5'-triphosphat, M=551,2 g/mol) (Fa. Roth HN35.2)

162 ml Glycinpuffer

18 ml CaCl₂-Stammlösung

Kobaltchlorid-Lösung:

3,6 g Kobaltchlorit (CoCl₂ x 6 H₂O) (Fa. AppliChem A1033.0100)

180 ml Aqua dest.

Ammoniumsulfid-Lösung:

0,24 ml Ammoniumsulfid (Fa. Merck 1.05442.1000)

180 ml Aqua dest.

Phosphatpuffer (0,1-M, pH 7,4):

Lösung 1: 0,1 M prim. Natriumphosphat (Fa. Merck 6346)

18,8 g NaH₂PO₄ x H₂O mit 1l Aqua dest. Auffüllen.

Lösung 2: 0,1 M sek. Natriumphosphat (Fa. Merck 6580)

17,8 g Na₂HPO₄ x 2 H₂O auf 1 l mit Aqua dest. auffüllen.

Ansatz: 15,9 ml Lösung 1 + 84,1 ml Lösung 2 = 100 ml Phosphatpuffer.

pH-Werteinstellung (pH 7,4) erfolgt mit Lösung 1 zum sauren, mit Lösung 2 zum alkalischen Bereich.

Nitro-BT (Stammlösung):

Nitro-blaues Tetrazoliumchlorid (Fa. Roth 4421.2)

40 mg Nitro-BT / 40 ml Aqua dest.

CaCl₂-Stammlösung:

6,62 g CaCl₂-2hydrat (M=147.02 g/mol, Fa. Fluka 21100) mit Aqua dest. im Maßkolben auf 250 ml auffüllen.

CaCl₂-Waschlösung:

10 g CaCl₂-2hydrat (M=147.02 g/mol) mit Aqua dest. im Maßkolben auf 1l auffüllen.

Glycin-Stammlösung:

7,51 g Glycin (98 %, M=75,07 g/mol, Fa. AppliChem 1377.0500) mit Aqua dest. im Maßkolben auf 250 ml auffüllen, pH-Wert auf 9,4 einstellen.

Glycinpuffer:

125 ml Glycin-Stammlösung + 42 ml 0,4 M NaOH (8 g/500 ml) auf 500 ml mit Aqua dest. im Maßkolben auffüllen und pH-Wert auf 9,4 einstellen.

7.2 Protokoll der Amylase-PAS-Färbung

7.2.1 Reihenfolge der Färbeschritte

- 1) Fixation in Fixierlösung für 1 h im Kühlschrank bei 4 °C, danach für 10 min bei Raumtemperatur (20 - 25 °C)
- 2) Spülung in Aqua dest. (10x)
- 3) 25 min Inkubation bei 37 °C in alpha-Amylase-Lösung
- 4) Spülung in Aqua dest. (10x)
- 5) 30 min Inkubation in 1% iger Perjodsäure
- 6) Spülung in Aqua dest. (10x)
- 7) 35 min Inkubation in Schiff's Reagenz
- 8) 30 min Inkubation in SO₂-Wasser
- 9) 10 min Spülung unter fließendem Leitungswasser
- 10) 3 min Spülung in Aqua dest.

7.2.2 Die Herstellung der angegebenen Lösungen

Fixierungslösung:

129 ml	Ethanol (95-100 %)	Fa. Merck
24 ml	Chloroform	Fa. Merck 1.02445
8.1 ml	Essigsäure (99 %)	Fa. Merck 63

α -AmylaseLösung:

555 mg	α -Amylase	Fa. Sigma A3176-MU
180 ml	Aqua dest.	

Perjodsäure:

1,8 g	Perjodsäure	Fa. Roth 3257.1
180 ml	Aqua dest.	

Schiffs Reagenz:

Fest angemischt		Fa. Roth X900.2
-----------------	--	-----------------

SO₂ - Wasser:

600 ml	Aqua dest	
30 ml	Kaliumdisulfit-Lsg.	Fa. Merck 5057
	(K ₂ S ₂ O ₅ - Lsg 10%ig)	
30 ml	HCL (1 N)	Fa. Merck 1.09057

7.3 Körpergewichte der Versuchstiere über den gesamten Versuchszeitraum

Im Folgenden sind die Zahlenwerte der im Ergebnisteil graphisch dargestellten Ergebnisse aufgeführt.

Tabelle 4: Körpergewichte der Tiere zu drei Zeitpunkten des Versuchs.

Mittelwerte \pm Standardabweichung in Gramm

Zeitpunkt	NON-OVX	OVX	VIB	SR	SR +VIB	PTH	PTH +VIB
Woche 1	236,6 $\pm 15,22$	243,9 $\pm 5,87$	243,4 $\pm 8,85$	243,5 $\pm 8,46$	241,5 $\pm 10,34$	238,4 $\pm 9,66$	240,2 $\pm 11,14$
Woche 8	290,8 $\pm 16,71$ (a)	360,8 $\pm 17,74$	363,8 $\pm 17,91$	369,6 $\pm 24,98$	363,9 $\pm 16,24$	357,1 $\pm 27,29$	362,5 $\pm 23,39$
Woche 14	311,2 $\pm 20,77$ (a)	371,6 $\pm 27,06$	354,3 $\pm 16,71$	387,6 $\pm 37,45$	363,4 $\pm 18,33$	366,5 $\pm 33,04$	351,6 $\pm 26,00$ (^)

a = signifikant zu allen anderen Gruppen, ^ = signifikant zu SR

7.4 Uterusgewichte am Versuchsende

Tabelle 5: Uterusgewichte am Tag der Obduktion.

Mittelwerte der \pm Standardabweichung in Gramm

Zeitpunkt	NON-OVX	OVX	VIB	SR	SR +VIB	PTH	PTH +VIB
Woche 14	0,518 $\pm 0,103$ (a)	0,115 $\pm 0,016$	0,097 $\pm 0,020$	0,107 $\pm 0,020$	0,106 $\pm 0,022$	0,108 $\pm 0,017$	0,109 $\pm 0,020$

a = signifikant zu allen anderen Gruppen

7.5 Muskelgewichte des *M. gastrocnemius* und *M. soleus* am Versuchsende

Tabelle 6: Muskelgewichte einzeln und in Bezug auf das Körpergewicht, *M. gastrocnemius*.

Mittelwerte \pm Standardabweichung

Parameter	NON-OVX	OVX	VIB	SR	SR +VIB	PTH	PTH +VIB
Muskelgewicht (g)	1,96 $\pm 0,1675$	2,34 $\pm 0,1894$ (*)	2,20 $\pm 0,1496$	2,15 $\pm 0,3020$	2,19 $\pm 0,2298$	2,26 $\pm 0,1753$ (*)	2,22 $\pm 0,2033$
Muskelgewicht (g) / Körpergewicht (g)	0,0068 $\pm 0,00037$	0,006312 $\pm 0,0003844$	0,006182 $\pm 0,0003702$	0,005550 $\pm 0,0006015$ (*) (#)	0,006028 $\pm 0,0005352$	0,006220 $\pm 0,0005433$ (^)	0,006288 $\pm 0,0005508$ (^)

* = signifikant zu NON-OVX, # = signifikant zu OVX, ^ = signifikant zu SR

Tabelle 7: Muskelgewichte einzeln und in Bezug auf das Körpergewicht, *M. soleus*.

Mittelwerte \pm Standardabweichung

Parameter	NON-OVX	OVX	VIB	SR	SR +VIB	PTH	PTH +VIB
Muskelgewicht (g)	0,1382 $\pm 0,0172$	0,1510 $\pm 0,0238$	0,1555 $\pm 0,0181$	0,1673 $\pm 0,0229$ (*)	0,1442 $\pm 0,0235$	0,1527 $\pm 0,0220$	0,1455 $\pm 0,0186$
Muskelgewicht/ Körpergewicht (mg/g)	0,4444 $\pm 0,0497$	0,4087 $\pm 0,0744$	0,4389 $\pm 0,0478$	0,4324 $\pm 0,0495$	0,3941 $\pm 0,0576$	0,4174 $\pm 0,0512$	0,4138 $\pm 0,0471$

* = signifikant zu NON – OVX

7.6 Ergebnisse der ATPase-/Diaphorase-Färbung

Tabelle 8: Durchmesser der glykolytischen und oxidativen Muskelfasern, M. gastrocnemius.

Mittelwerte \pm Standardabweichung

Fasertyp	Parameter	NON-OVX	OVX	VIB	SR	SR +VIB	PTH	PTH +VIB
glykolytisch	Durchmesser (μm)	71,92 $\pm 10,20$	74,62 $\pm 9,67$	77,50 $\pm 7,19$	74,79 $\pm 8,35$	77,42 $\pm 7,96$	77,60 $\pm 6,82$	77,14 $\pm 11,56$
glykolytisch	Durchmesser/ Tiergewicht ($\mu\text{m/g}$)	0,233 $\pm 0,027$	0,203 $\pm 0,027$	0,219 $\pm 0,018$	0,195 $\pm 0,012$ (*)	0,214 $\pm 0,023$	0,213 $\pm 0,022$	0,220 $\pm 0,026$
oxidativ	Durchmesser (μm)	49,95 $\pm 4,95$	53,69 $\pm 7,57$	52,92 $\pm 3,53$	52,20 $\pm 5,07$	52,32 $\pm 4,29$	50,34 $\pm 4,61$	53,25 $\pm 6,05$
oxidativ	Durchmesser/ Tiergewicht ($\mu\text{m/g}$)	0,162 $\pm 0,014$	0,145 $\pm 0,021$	0,150 $\pm 0,011$	0,137 $\pm 0,017$ (*)	0,144 $\pm 0,0084$	0,138 $\pm 0,015$ (*)	0,152 $\pm 0,016$

* = signifikant zu NON – OVX

Tabelle 9: Faserquerschnitt der glykolytischen und oxidativen Muskelfaserzellen, *M. gastrocnemius*.

Mittelwerte \pm Standardabweichung

Zelltyp	Parameter	NON- OVX	OVX	VIB	SR	SR +VIB	PTH	PTH +VIB
glykoly- tisch	Querschnitt (μm^2)	4176 ± 1238	4486 ± 1163	4796 ± 842	4490 ± 1011	4797 ± 1001	4810 ± 829	4813 ± 1509
glykoly- tisch	Querschnitt/ Tiergewicht ($\mu\text{m}^2/\text{g}$)	13,49 $\pm 3,34$	12,29 $\pm 2,66$	13,52 $\pm 2,06$	11,68 $\pm 1,53$	13,25 $\pm 2,40$	13,20 $\pm 1,95$	13,70 $\pm 3,62$
oxidativ	Querschnitt (μm^2)	2004 ± 409	2336 ± 688	2233 ± 296	2187 ± 442	2197 ± 364	2034 ± 388	2284 ± 531
oxidativ	Querschnitt/ Tiergewicht ($\mu\text{m}^2/\text{g}$)	6,50 $\pm 1,03$	6,29 $\pm 1,69$	6,40 $\pm 0,81$	5,75 $\pm 1,20$	6,05 $\pm 0,59$	5,59 $\pm 0,83$	6,53 $\pm 1,34$

Tabelle 10: Faserdurchmesser und Faserquerschnitt und in Bezug auf das Tiergewicht der oxidativen Muskelfaserzellen, M. soleus.

Mittelwerte \pm Standardabweichung

M. soleus oxidativ	NON- OVX	OVX	VIB	SR	SR +VIB	PTH	PTH +VIB
Durchmesser μm	64,05 $\pm 6,43$	70,19 $\pm 7,28$ (*)	67,13 $\pm 6,55$	68,48 $\pm 6,57$	67,44 $\pm 5,47$	67,93 $\pm 6,38$	64,62 $\pm 6,46$ (#)
Durchmesser/ Tiergewicht ($\mu\text{m/g}$)	0,206 $\pm 0,013$	0,190 $\pm 0,02$	0,190 $\pm 0,017$	0,178 $\pm 0,016$	0,186 $\pm 0,010$	0,186 $\pm 0,018$	0,185 $\pm 0,020$
Querschnitt μm^2	3299 $\pm 633,2$	3949 $\pm 858,4$ (*)	3614 $\pm 696,8$	3757 $\pm 715,3$	3634 $\pm 576,6$	3692 $\pm 689,5$	3346 $\pm 670,8$ (#)
Querschnitt/ Tiergewicht ($\mu\text{m}^2/\text{g}$)	10,58 $\pm 1,36$	10,66 $\pm 1,74$	10,20 $\pm 1,81$	9,71 $\pm 1,44$	9,99 $\pm 1,14$	10,10 $\pm 1,53$	9,57 $\pm 1,74$

* = signifikant zu NON-OVX, # = signifikant zu OVX

Tabelle 11: Faserdurchmesser in Bezug auf das Tiergewicht der glykolytischen und oxidativen Muskelfaserzellen, *M. longissimus dorsi*.

Mittelwerte \pm Standardabweichung

Fasertyp	Parameter	NON-OVX	OVX	VIB	SR	SR +VIB	PTH	PTH +VIB
glykolytisch	Durchmesser (μm)	78,39 $\pm 9,017$	81,95 $\pm 9,740$	79,03 $\pm 7,156$	85,55 $\pm 13,04$	81,55 $\pm 8,326$	79,36 $\pm 7,325$	81,95 $\pm 9,588$
glykolytisch	Durchmesser/ Tiergewicht ($\mu\text{m/g}$)	0,247 $\pm 0,018$	0,219 $\pm 0,026$	0,224 $\pm 0,017$	0,222 $\pm 0,029$	0,224 $\pm 0,014$	0,221 $\pm 0,015$	0,230 $\pm 0,015$
oxidativ	Durchmesser (μm)	50,41 $\pm 7,180$	50,56 $\pm 7,216$	47,33 $\pm 3,716$	49,35 $\pm 7,736$	46,60 $\pm 5,758$	47,82 $\pm 4,275$	49,20 $\pm 5,071$
oxidativ	Durchmesser/ Tiergewicht ($\mu\text{m/g}$)	0,159 $\pm 0,019$	0,136 $\pm 0,020$ (*)	0,134 $\pm 0,011$ (*)	0,128 $\pm 0,018$ (*)	0,128 $\pm 0,012$ (*)	0,133 $\pm 0,010$ (*)	0,139 $\pm 0,011$

* = signifikant zu NON-OVX

Tabelle 12: Faserquerschnitt der glykolytischen und oxidativen Muskelfaserzellen, *M. longissimus dorsi*.

Mittelwerte \pm Standardabweichung

Fasertyp	Parameter	NON-OVX	OVX	VIB	SR	SR +VIB	PTH	PTH +VIB
glykolytisch	Querschnitt (μm^2)	4923 ± 1108	5381 ± 1258	4980 $\pm 891,1$	5919 ± 1833	5310 ± 1062	5021 $\pm 896,1$	5379 ± 1284
glykolytisch	Querschnitt/ Tiergewicht ($\mu\text{m}^2/\text{g}$)	15,46 $\pm 2,50$	14,40 $\pm 2,59$	14,13 $\pm 1,86$	15,25 $\pm 3,80$	14,54 $\pm 1,82$	13,96 $\pm 1,78$	15,04 $\pm 2,34$
oxidativ	Querschnitt (μm^2)	2067 $\pm 559,1$	2080 $\pm 618,4$	1796 $\pm 284,4$	1984 $\pm 679,4$	1759 $\pm 429,3$	1834 $\pm 331,0$	1949 $\pm 411,1$
oxidativ	Querschnitt/ Tiergewicht ($\mu\text{m}^2/\text{g}$)	6,48 $\pm 1,61$	5,59 $\pm 1,36$	5,10 $\pm 0,65$	5,12 $\pm 1,44$	4,81 $\pm 0,91$ (*)	5,11 $\pm 0,72$	5,48 $\pm 0,81$

* = signifikant zu NON-OVX

Tabelle 13: Anteil der glykolytischen und oxidativen Muskelfaserzellen, *M. longissimus dorsi*.

Mittelwerte \pm Standardabweichung in Prozent

Zelltyp	NON- OVX	OVX	VIB	SR	SR +VIB	PTH	PTH +VIB
glykolytisch	47,61 $\pm 7,081$	50,03 $\pm 4,108$	46,13 $\pm 9,810$	57,04 $\pm 11,87$	52,02 $\pm 8,756$	55,06 $\pm 10,60$	55,93 $\pm 10,71$
oxidativ	52,39 $\pm 7,081$	49,97 $\pm 4,108$	53,87 $\pm 9,810$	42,96 $\pm 11,87$	47,98 $\pm 8,756$	44,94 $\pm 10,60$	45,54 $\pm 10,43$

7.7 Ergebnisse der Amylase-PAS-Färbung

Tabelle 14: Anzahl der Kapillaren, Anzahl der Muskelfasern und das Verhältnis von Kapillaren pro Muskelfaser, M. gastrocnemius.

Mittelwerte \pm Standardabweichung

Parameter	NON-OVX	OVX	VIB	SR	SR +VIB	PTH	PTH +VIB
Kapillaren (n)	145,1 $\pm 20,60$	168,7 $\pm 34,72$	139,7 $\pm 11,56$	200,2 $\pm 22,96$ (* °)	182,3 $\pm 34,11$ (* °)	153,2 $\pm 25,67$ (^)	176,0 $\pm 34,13$
Kapillaren/ Tiergewicht (n/g)	0,468 $\pm 0,052$	0,455 $\pm 0,111$	0,390 $\pm 0,032$	0,531 $\pm 0,071$	0,503 $\pm 0,118$	0,422 $\pm 0,077$	0,485 $\pm 0,123$
Muskelfasern (n)	91,58 $\pm 12,19$	80,42 $\pm 20,41$	78,10 $\pm 6,402$	90,58 $\pm 15,05$	82,58 $\pm 17,99$	63,80 $\pm 12,25$ (* ^)	72,30 $\pm 18,79$
Muskelfasern/ Tiergewicht (n/g)	0,296 $\pm 0,043$	0,217 $\pm 0,067$	0,218 $\pm 0,012$	0,239 $\pm 0,033$	0,228 $\pm 0,057$	0,176 $\pm 0,036$ (*)	0,200 $\pm 0,063$ (*)
Verhältnis (n)	1,598 $\pm 0,2396$	2,141 $\pm 0,3283$ (*)	1,796 $\pm 0,1747$	2,254 $\pm 0,3947$ (* °)	2,247 $\pm 0,3372$ (* °)	2,430 $\pm 0,3551$ (* °)	2,496 $\pm 0,3474$ (* °)
Verhältnis/ Tiergewicht (n/g)	0,0052 $\pm 0,00074$	0,0058 $\pm 0,00101$	0,0050 $\pm 0,00034$	0,0060 $\pm 0,00134$	0,0062 $\pm 0,00080$	0,0067 $\pm 0,00076$	0,0068 $\pm 0,00075$ (°)

* = signifikant zu NON-OVX, ^ = signifikant zu SR, ° = signifikant zu VIB

Tabelle 15: Anzahl der Kapillaren, Anzahl der Muskelfasern und das Verhältnis von Kapillaren pro Muskelfaser, M. soleus.

Mittelwerte \pm Standardabweichung

Parameter	NON-OVX	OVX	VIB	SR	SR +VIB	PTH	PTH +VIB
Kapillaren (n)	180,5 $\pm 14,60$	195,2 $\pm 33,87$	184,5 $\pm 20,38$	174,3 $\pm 24,89$	178,5 $\pm 28,65$	184,8 $\pm 21,08$	192,2 $\pm 37,26$
Kapillaren/ Tiergewicht (n/g)	0,565 $\pm 0,044$	0,532 $\pm 0,079$	0,519 $\pm 0,068$	0,442 $\pm 0,089$	0,476 $\pm 0,060$	0,513 $\pm 0,061$	0,556 $\pm 0,112$
Muskelfasern (n)	72,13 $\pm 8,539$	66,58 $\pm 13,26$	68,00 $\pm 14,87$	63,42 $\pm 13,12$	63,67 $\pm 8,73$	67,06 $\pm 11,87$	72,83 $\pm 16,81$
Muskelfasern/ Tiergewicht (n/g)	0,226 $\pm 0,021$	0,181 $\pm 0,028$	0,191 $\pm 0,038$	0,162 $\pm 0,045$ (*)	0,170 $\pm 0,023$	0,187 $\pm 0,035$	0,210 $\pm 0,042$
Verhältnis (n)	2,52 $\pm 0,20$	2,96 $\pm 0,34$ (*)	2,79 $\pm 0,44$	2,80 $\pm 0,36$	2,81 $\pm 0,23$	2,80 $\pm 0,36$	2,68 $\pm 0,38$
Verhältnis/ Tiergewicht (n/g)	0,0079 $\pm 0,00062$	0,0081 $\pm 0,00106$	0,0078 $\pm 0,00100$	0,0070 $\pm 0,00057$	0,0075 $\pm 0,00013$	0,0078 $\pm 0,00099$	0,0078 $\pm 0,00132$

* = signifikant zu NON-OVX

Tabelle 16: Anzahl der Kapillaren, Anzahl der Muskelfasern und das Verhältnis von Kapillaren pro Muskelfaser, M. longissimus dorsi.

Mittelwerte \pm Standardabweichung

Parameter	NON-OVX	OVX	VIB	SR	SR +VIB	PTH	PTH +VIB
Kapillaren (n)	133,9 $\pm 18,14$	140,9 $\pm 28,93$	149,5 $\pm 20,29$	130,9 $\pm 28,11$	137,0 $\pm 13,53$	134,1 $\pm 23,51$	126,2 $\pm 23,80$
Kapillaren/ Tiergewicht (n/g)	0,441 $\pm 0,047$	0,380 $\pm 0,080$	0,418 $\pm 0,032$	0,342 $\pm 0,077$	0,381 $\pm 0,032$	0,371 $\pm 0,046$	0,362 $\pm 0,072$
Muskelfasern (n)	75,20 $\pm 15,66$	67,33 $\pm 16,84$	75,79 $\pm 8,41$	67,86 $\pm 15,98$	67,30 $\pm 6,80$	69,60 $\pm 17,31$	64,10 $\pm 11,99$
Muskelfasern/ Tiergewicht (n/g)	0,247 $\pm 0,035$	0,181 $\pm 0,043$ (*)	0,212 $\pm 0,017$	0,178 $\pm 0,046$ (*)	0,188 $\pm 0,020$	0,192 $\pm 0,030$	0,183 $\pm 0,034$
Verhältnis (n)	1,81 $\pm 0,20$	2,12 $\pm 0,19$	1,98 $\pm 0,24$	1,96 $\pm 0,32$	2,04 $\pm 0,14$	1,96 $\pm 0,23$	2,00 $\pm 0,31$
Verhältnis/ Tiergewicht (n/g)	0,0060 $\pm 0,00100$	0,0057 $\pm 0,00066$	0,0055 $\pm 0,00048$	0,0051 $\pm 0,00075$	0,0057 $\pm 0,00019$	0,0055 $\pm 0,00070$	0,0057 $\pm 0,00100$

* = signifikant zu NON-OVX

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Klaus Michael Stürmer als Abteilungsleiter für die Ermöglichung dieser Arbeit bedanken.

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Stephan Sehmisch für die Überlassung des Themas und die schnelle Korrektur der Arbeit.

Ein großer Dank gilt Frau Dr. ret. nat. Marina Komrakova für die Hilfestellung bei der Auswertung der Ergebnisse sowie für die stets konstruktiven Anregungen bei der Fertigstellung dieser Arbeit. Ohne ihre Betreuung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Ramona Castro-Machguth und Frau Annette Witt für die Einarbeitung und Hilfestellung im Labor bedanken. Sie standen mir mit ihrer Erfahrung stets zur Seite. Durch ihre freundliche und positive Art wurde der Aufenthalt im Labor stets angenehm.

Ein besonderer Dank gilt Frau Ruth Wigger für ihre motivierenden Worte und die Unterstützung bei der enzymhistologischen Auswertung der Muskelschnitte in der Abteilung für Landwirtschaftswissenschaft.

Ebenso bedanke ich mich bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG SE 1966/5-1) für die Förderung dieser Studie.

Lebenslauf

Am 31. Oktober 1988 wurde ich, Hannah Stüber, als Tochter von Susanne und Detlev Stüber in Kiel geboren. Ich wuchs in Kronshagen bei Kiel auf und besuchte die Brüder-Grimm-Schule in Kronshagen und anschließend neun Jahre das Ernst-Barlach-Gymnasium Kiel, wo ich im Sommer 2008 die allgemeine Hochschulreife erlangte. Anschließend absolvierte ich zwei Monate meines Krankenpflegepraktikums in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein am Campus Kiel. Im April 2009 begann ich mein Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität in Göttingen. Im März 2011 legte ich den 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Während der klinischen Ausbildung famulierte ich in den Bereichen Gastroenterologie, Anästhesie, Nephrologie, Dermatologie, Pädiatrie und Allgemeinmedizin.

Im Oktober 2014 legte ich den 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Das Praktische Jahr absolvierte ich im Fach Chirurgie im Luzerner Kantonsspital in Sursee (Schweiz) und im Karapitiya Teaching Hospital in Galle (Sri Lanka). Im Städtischen Klinikum Lüneburg war ich in der Abteilung für Innere Medizin und in den Elbe Kliniken in Buxtehude in der Abteilung für Dermatologie tätig. Im November 2015 schloss ich mein Studium mit dem 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.

Ab September 2012 begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Stephan Sehmisch und der Betreuung von Frau Dr. rer. nat. Marina Komrakova die Anfertigung meiner Dissertation in der Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie - Abteilung Unfallchirurgie, Plastische- und Wiederherstellungschirurgie- der Universitätsmedizin Göttingen.

Von März 2016 bis Februar 2018 war ich als Assistenzärztin im Städtischen Krankenhaus Kiel in der Abteilung für Geriatrie tätig. Seit März 2018 arbeite ich im Städtischen Krankenhaus Kiel in der 1. Medizinischen Klinik.