

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Osteologie und Biomechanik

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Amling

Erhebung des präoperativen muskuloskelettalen Status bei schwerer Adipositas vor bariatrischer Therapie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Emil Mauritz von Vopelius
aus Hamburg

Hamburg 2020

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 26.08.2020

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Oliver Mann

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Michael Amling

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Adipositas	1
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Epidemiologie	2
1.1.3	Ätiologie und Pathogenese	3
1.1.4	Diagnostik	6
1.1.5	Konservative Therapieansätze	7
1.1.6	Bariatric	9
1.2	Osteoporose	12
1.2.1	Definition	12
1.2.2	Epidemiologie	13
1.2.3	Ätiologie und Pathogenese	14
1.2.4	Diagnostik	15
1.2.5	Therapie	18
1.3	Post-bariatric Osteopathie	22
1.4	Fragestellungen der wissenschaftlichen Arbeit	26
2	Material und Methoden	27
2.1	Studiendesign	27
2.2	Patient*innenkollektiv	28
2.3	Laborchemische Analyse	30
2.4	Neuromuskuläres Assessment	30
2.5	Skelettales Assessment und Ganzkörperanalyse	32
2.5.1	Dual-Energie-Röntgenabsorptionsmessung (DXA)	32
2.5.2	Hochauflösende periphere quantitative Computertomographie (HR-pQCT)	33
2.6	Statistische Auswertung	34

3	Ergebnisse	35
3.1	Deskriptive Statistik	35
3.1.1	Patient*innenkollektiv	35
3.1.2	Komorbiditäten	37
3.1.3	Laborchemische Analyse	38
3.1.4	Neuromuskuläres Assessment	40
3.1.5	Skelettales Assessment und Ganzkörperanalyse	42
3.2	Korrelationsanalysen	52
3.2.1	Einfluss des BMI auf den muskuloskelettalen Status	52
3.2.2	Einfluss des Alters auf den muskuloskelettalen Status	53
3.2.3	Einfluss der Laborparameter auf den muskuloskelettalen Status	54
3.2.4	Einfluss des NMA auf den muskuloskelettalen Status	61
3.2.5	Einfluss der Gewebeverteilung auf den muskuloskelettalen Status	66
4	Diskussion	70
5	Zusammenfassung/ Summary	80
6	Abkürzungsverzeichnis	83
7	Literaturverzeichnis.....	86
8	Anhang	98
9	Danksagung	110
10	Lebenslauf	111
11	Eidesstattliche Erklärung	112

1 Einleitung

1.1 Adipositas

1.1.1 Definition

Gemäß der Weltgesundheitsorganisation (eng. *World Health Organization*, WHO) werden Übergewicht und Adipositas (lat. *adeps*, Fett) als abnormale oder übermäßige Körperfettakkumulation mit gesundheitsschädlichem Potenzial definiert (1). Während die Bezeichnung Adipositas bzw. Fettleibigkeit in den USA bereits als Erkrankung deklariert ist, wird sie in Europa derzeit kontrovers diskutiert (2). Einerseits handelt es sich medizinisch um einen chronisch progressiven oder rezidivierenden und gegebenenfalls interventionsbedürftigen Krankheitsverlauf (3) und ebenfalls aus utilitaristischer, sowie sozialpolitischer Betrachtungsweise entspricht die Adipositas der Definition einer Erkrankung im Hinblick auf die Möglichkeiten der Entstigmatisierung, Prävention und Therapie. Andererseits besteht jedoch noch kein wissenschaftlich anerkannter Konsensus bezüglich einer eindeutigen und spezifischen Definition der Adipositas als Erkrankung (4).

International standardisiert und anerkannt, basiert die Diagnose bei Erwachsenen auf der Berechnung des Körpermasseindex (eng. *body-mass index*, BMI) (1,5). Diese simple Formel zur geschlechterneutralen, größenadaptierten Körpergewichtsbestimmung ergibt sich durch die Division des Körpergewichtes einer Person in Kilogramm mit dem Quadrat der Körpergröße in Metern (kg/m^2). Die WHO definiert Übergewicht und Adipositas ab einem BMI größer oder gleich 25 respektive 30. Zur Klassifizierung des Schweregrades der Adipositas wird ebenfalls der BMI angewandt (Tab. 1) (6). Für Kinder und Jugendliche gelten alters- und geschlechterspezifische Standardabweichungen über dem Median der WHO-Kinderwachstumsstandards (7).

Tab. 1 WHO-Gewichtsklassifikation mittels BMI. Modifiziert nach WHO, 1998.

WHO Gewichtsklassifikation	
Gewichtstatus	BMI (kg/m^2)
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht	25 – 29,9
Adipositas	≥ 30
Adipositas Grad I	30 – 34,9
Adipositas Grad II	40 – 39,9
Adipositas Grad III	≥ 40

1.1.2 Epidemiologie

Adipositas stellt heutzutage ein weltweit relevantes Gesundheitsproblem mit pandemischem Charakter dar (5,8,9). Global zeichnen sich beschleunigte Prävalenztrends sowohl in der jungen, als auch in der erwachsenen Bevölkerung ab (Abb. 1) (10). Binnen ca. vier Jahrzehnten (1975 – 2016) hat sich die weltweite Prävalenz der Adipositas fast verdreifacht. Im Jahr 2016 wurden ca. zwei Milliarden Erwachsene (≥ 20 Jahre) als übergewichtig (d. h. BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$) eingestuft, von denen rund 670 Millionen Menschen als adipös (d. h. BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$) galten. Darüber hinaus waren fast 400 Millionen Kinder und Jugendliche (5 – 19 Jahre) entweder von Übergewichtigkeit oder Adipositas betroffen (11).

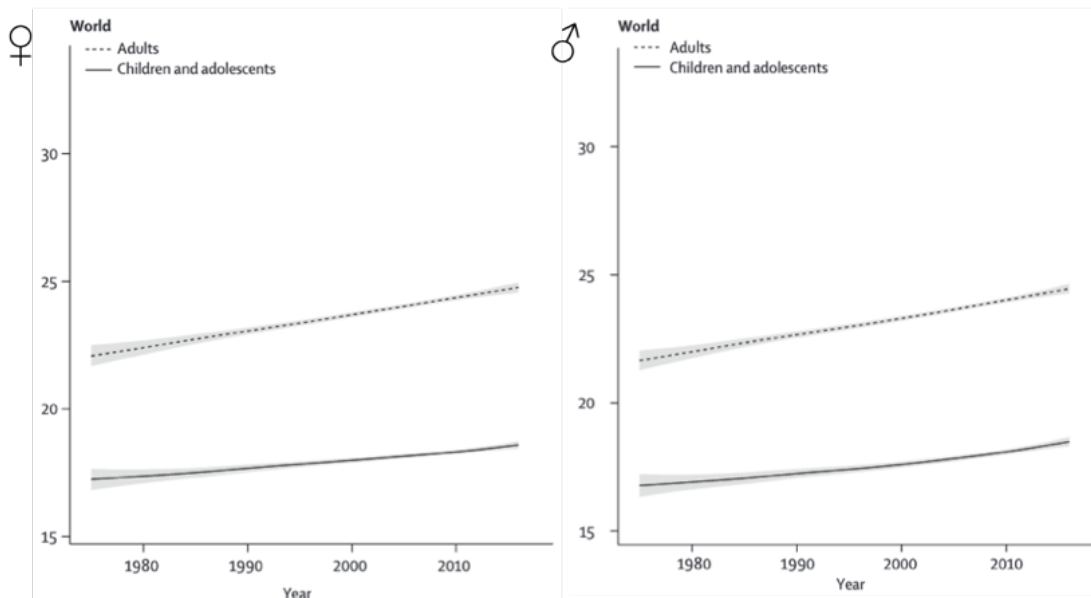


Abb. 1 Globale Trends des altersstandardisierten mittleren BMI bei Kindern und Jugendlichen (Alter 5 – 19 Jahre), sowie Erwachsenen (≥ 20 Jahre) zwischen 1975 und 2016; geschlechterspezifisch dargestellt. Modifiziert nach Abarca-Gómez et al., 2017.

Ferner ist Adipositas eine der größten globalen Herausforderungen für sämtliche Gesundheitssysteme. Das McKinsey Global Institute schätzt die weltweiten gesundheitsökonomischen Auswirkungen der Fettleibigkeit auf jährlich ca. 2 Billionen Dollar, was 2,8% des globalen Bruttoinlandsproduktes (BIPs) entspricht (Anhang 8.1) (12).

1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Übergewicht und Adipositas resultieren aus einem progressiven Krankheitsprozess auf der Basis multipler, komplex zusammenwirkender, teils modifizierbarer, biopsychosozialer Risiko-, sowie Umweltfaktoren (Tab. 2, Abb. 2) (13,14), welche mit dauerhaften Veränderungen des Lebensstils einhergehen.

Tab. 2 Adipositas-Risikofaktoren (RFs) in der Kindheit. Modifiziert nach Ang et al., 2013.

Nicht-modifizierbare RFs
- Familiäre Disposition (z.B. Mutter mit Schwangerschaftsdiabetes, Übergewicht)
- Genetik (Geschlecht, Ethnie, BMI-assoziierte Merkmale)
- Epigenetik
Modifizierbare RFs
- Übergewicht in der Kindheit
- Niedriger sozioökonomischer Status
- Körperliche Inaktivität (Bewegungsmangel, Immobilisation)
- Fehlernährung (z.B. Essstörungen, Nahrungsverfügbarkeit, Mangelernährung)
- Endokrine Erkrankungen (z. B. Hypothyreose, Cushing-Syndrom)
- Medikamente (z. B. Antidepressiva, Antipsychotika, Antiepileptika, Antidiabetika, Kontrazeptiva, Glukokortikoide, Betablocker)
- Depressive Erkrankungen, Schlafapnoe-Syndrom
- Andere (Stress, Schlafmangel, Nikotinverzicht, Schwangerschaft)

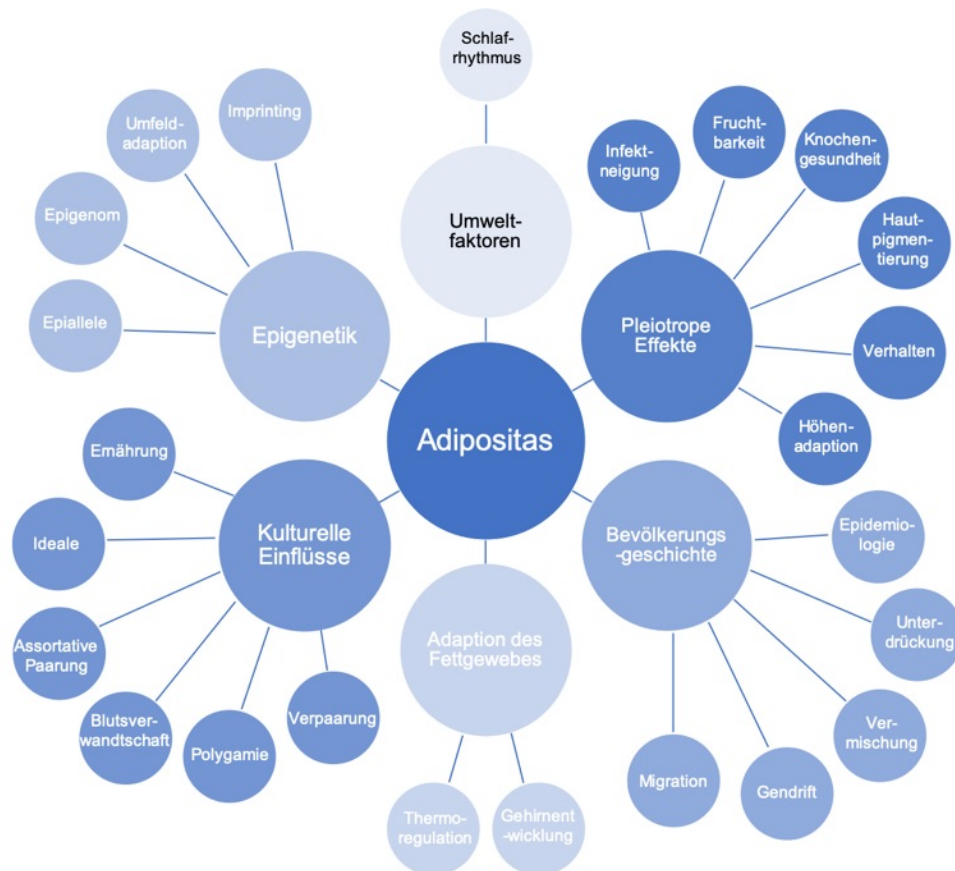


Abb. 2 Thematische Karte der biologischen, sozialen und Umweltfaktoren mit möglichem Einfluss auf die genetische Varianz von Übergewicht. Modifiziert nach Qasim et al., 2018.

Pathophysiologisch resultiert die in der heutigen Gesellschaft weitverbreitete Fettleibigkeit primär aus einem weitgehend sitzenden Lebensstil, der körperliche Inaktivität begünstigt, eine gesteigerte Energiezufuhr fördert und aus der somit eine negative Energiebilanz resultiert (15).

Auswirkungen einer globalisierten Wirtschaftspolitik über transnationale Lebensmittelmärkte und -unternehmen (16) und sowohl eine steigende Produktion und Vermarktung industriell verarbeiteter Lebensmittel (17), als auch wirtschaftliche Ungleichheit (18) stehen im möglichen indirekten Zusammenhang mit der heutigen Übergewichts-Pandemie.

In einem differenzierteren soziodemografischen Modell (19) betrachtet, führt nicht die Globalisierung, sondern die Modernisierung der Gesellschaft zu einer ansteigenden Prävalenz der Adipositas. Ausschlaggebende Einflussfaktoren umfassen vor allem wirtschaftliche Entwicklungsprozesse und gesellschaftliche Strukturveränderungen, wie beispielsweise Ernährungswandel, Urbanisierung, Demokratisierung und die Gleichstellung der Frauen.

Hinsichtlich der genetischen Komponente haben umfassende, genomweite Assoziationsstudien (20,21) bereits über fünfhundert Genloci identifiziert, die mit BMI-relevanten phänotypischen Ausprägungen in Verbindung gebracht werden. Auf der Basis quantitativer Gewebeanalysen der selteneren Sequenzvariationen (eng. *minor allele frequency*, MAF) steht bei Fettleibigkeit das Zusammenspiel von Hypothalamus, Hypophyse, Hippocampus und limbischem System des zentralen Nervensystems im Vordergrund der Dysregulation des Energiehaushaltes (Abb. 3). Ferner implizieren die genetischen Untersuchungen Beteiligungen (a) des Immunsystems, (b) des Fett-, Knochen- und Bindegewebes und sowohl (c) des endokrinen und (d) gastrointestinalen Systems, als auch (e) des kardiovaskulären Systems bei der Entwicklung und Ausprägung der Adipositas. Um die biologischen Abläufe des menschlichen Organismus über diverse Signal- und Stoffwechselwege zu differenzieren, gilt es derzeit vor allem, die Kausalität der zugrunde liegenden Gene hinsichtlich der bekannten Genloci nachzuvollziehen. In einer Meta-Analyse (22) mit etwa 200.000 Patient*innen aus multiplen Zwillings- und Familienstudien wird die Erbllichkeit unterschiedlicher BMI-Variationen auf 50 - 90% geschätzt.

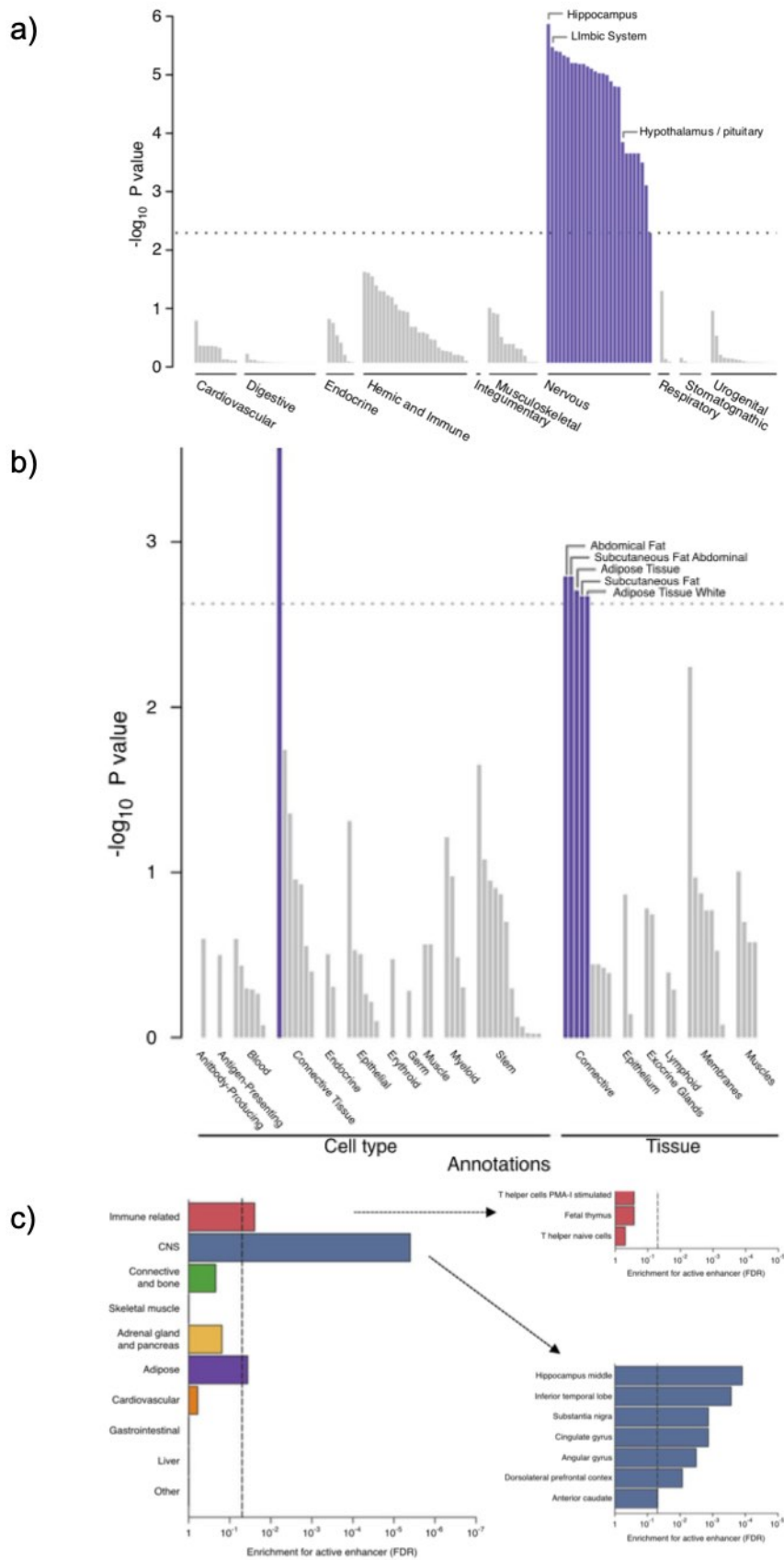


Abb. 3 Gen-Panel Analysen: a) Gewebespezifische Genexpression an BMI-assozierten und b) Waist-to-hip-ratio- (WHR)-adjustierten BMI-assozierten Loci, sowie c) Anreicherung BMI-assoziierter Varianten für 10 Zellgruppen durch aktive Transkriptionsverstärker (eng. enhancer) mit 99% Glaubwürdigkeit. Modifiziert nach Loos et al., 2018.

Entsprechend lassen sich die Veränderungen des Lebensstils, die Globalisierung und Modernisierung der Gesellschaft, der Einfluss des sozioökonomischen Status, sowie die genetische Prädisposition als relevante Einflussfaktoren hinsichtlich der Entwicklung der aktuellen weltweiten Adipositas-Pandemie zusammenfassen. Die hohe Komplexität vielzähliger interagierender Adipositas-Risikofaktoren erschwert das Verständnis der zugrundeliegenden Pathophysiologie.

1.1.4 Diagnostik

Adipositas ist in der Regel eine Blickdiagnose. Im Vordergrund der Diagnostik stehen die Anamnese und die körperliche Untersuchung. Bereits in der Definition der Adipositas angeführt, gilt die Anthropometrie zur Bewertung des Ernährungszustands als klinisch etabliert, kostengünstig, praktikabel durchführbar und universell verfügbar (23). Neben der Körpermaßbestimmung des BMIs wird zusätzlich häufig der Taillenumfang (eng. *waist circumference*, WC) ermittelt. Er wird bei Patient*innen im Stehen zwischen unterem Rippenbogen und oberem Beckenkamm gemessen, gilt als grobes Maß des intraabdominalen bzw. viszeralen Körperfettanteils und ist von klinischer Relevanz für die metabolischen Folgen der Adipositas (24). Als definierte Grenzwerte einer abdominellen Adipositas gelten ein Taillenumfang von ≥ 88 cm bei Frauen beziehungsweise ≥ 102 cm bei Männern (25). Weitere Indizes werden ergänzend als spezifische Screening-Instrumente verwendet. Beispielsweise erreicht das Verhältnis von Taillenumfang zu Hüftumfang (eng. *waist-to-hip ratio*, WHR) eine bessere spezifische kardiometabolische Risikoerkennung bei pädiatrischen und adulten Patient*innen (26). Damit verbundene Herausforderungen sind die Varianzanfälligkeit einer standardisierten Durchführung und Interpretation der anthropometrischen Messmethoden (27), sowie die limitierte Aussagekraft hinsichtlich der individuellen Körperfettverteilung bei alters-, geschlechter- und ethniespezifischen Unterschieden und variierendem Trainingsstatus der Patient*innen (28).

Weiterführende Verfahren zur Bestimmung der Körperzusammensetzung lassen sich in indirekte, direkte und Referenzmethoden einteilen. Sie beruhen auf der Annahme konstanter Dichteverhältnisse, Körpergewebeverteilung, sowie

Wasser-, Elektrolyt- und Stoffmengenkonzentrationen und ermöglichen diagnostische Analysen auf atomarer, zellulärer und molekularer Ebene. Weitere indirekte Methoden, neben der Anthropometrie, wie beispielsweise die Calipometrie (eng. *skinfold measurement*) und die Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA), messen die mechanische Hautfaltendicke mit kalibriertem Widerstandsdruck und den elektrischen Widerstand des Körpers gegenüber Wechselstromsignalen. Direkte Messmethoden umfassen die Bestimmung des Gesamtkörperwassers (eng. *Total Body Water*, TBW) mittels Isotopenverdünnung (29), die Gesamtkörperzählung (eng. *Total body counting*) über eine Messung des im Körper natürlich vorkommenden radioaktiven Kaliums und die Neutronenaktivierung als Quantifizierungsmethode molekularspezifischer Gammastrahlung nach Neutronenexposition. Zuletzt sind Referenzmethoden weiterentwickelte, apparative diagnostische Methoden die nicht-invasive *in-vivo* Analysen zur Profilerstellung der Körperzusammensetzung ermöglichen. Die Luftverdrängungsplethysmographie (eng. *Air displacement plethysmography*, ADP) und die Hydrodensitometrie (Unterwasser-Wiegen) ermitteln die Körperdichte anhand des verdrängten Luft- bzw. Wasservolumens in einer hermetischen Kammer bzw. einem Wassertank basierend auf dem archimedischen Prinzip. Ferner werden bildgebende Verfahren, wie die Dualenergie-Röntgenabsorptiometrie (siehe Punkt 2.5.1), sowie die herkömmliche Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) angewandt (23,30). Gegebenenfalls kann eine Ernährungsanamnese und Erfassung der körperlichen Aktivität die Diagnostik hinsichtlich Energieaufnahme und -verbrauch ergänzen (24).

1.1.5 Konservative Therapieansätze

Ziel der Adipositas-Therapie ist die konsequente Reduktion des übermäßigen Körpergewichtes der Patient*innen mittels einer nachhaltigen negativen Energiebilanz. Die konservativen Behandlungsstrategien lassen sich in Ansätze zur (a) Reduktion der Energieaufnahme (Diät, Pharmakotherapie) und (b) Erhöhung des Energieverbrauchs (körperliche bzw. sportliche Aktivität) unterteilen, die am erfolgreichsten in Kombination synergistisch wirken. Ferner sollten multimodale Behandlungskonzepte konsolidierende Verhaltenstherapien integrieren (31).

Es gibt eine Vielzahl an Diätkonzepten, jedoch keinen Konsens über die effektivste Ernährungsstrategie gemäß vergleichender Meta-Analysen (32,33). Berücksichtigung finden Aspekte, wie (a) die Zusammensetzung oder (b) Prozessierung der Lebensmittel, sowie (c) der spezifische oder (d) zeitlich regulierte absolute Verzicht der Nahrungsaufnahme. Hinsichtlich der Zusammensetzung der Lebensmittel können beispielhaft eine Reduktion des Kohlenhydratanteils (z.B. Atkins-Diät), des Fettanteils (z.B. Ornish-Diät) oder Kalorienanteils (Kalorienrestriktion), sowie kombiniert proteinreiche und kohlenhydratarme Ernährungstheorien (z.B. Zone-Diät) ihre Anwendung finden. Alternativ wird das Augenmerk zum Beispiel bei der Paläolithischen Diät (Steinzeiterernährung) oder der Mittelmeer-Diät (komplexe Kohlenhydrate, gesunde Fette) auf die Prozessierung der Lebensmittel gerichtet. Vegetarismus und Veganismus bedeuten einen absoluten Verzicht auf tierische Proteine beziehungsweise sämtliche tierischen Produkte und Nebenprodukte (31,34). Weitere Strategien der Gewichtsreduktion bestehen in verschiedenen Formen des Fastens, wie dem intermittierenden oder Intervallfasten. Zukünftig mag eine genetisch angepasste Ernährungsberatung möglich sein (35).

Alternativ oder ergänzend kommen Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur kurz- bzw. langfristigen Anwendung, wie repräsentativ genannt Phentermin, Orlistat, Lorcaserin, Naltrexon/Bupropion oder Liraglutid (36), sowie bei heterogener Studienlage alternative naturheilkundliche sekundäre Pflanzenstoffe (sog. Phytochemikalien) (37).

Das therapeutische Potenzial eines körperlich aktiven Lebensstils zur Erhöhung des Energieverbrauchs wird im Kontext der Adipositas-Therapie unterschätzt (38), wenn fälschlicherweise der Gewichtsverlust als Endpunkt definiert wird. Einerseits verfälscht eine einhergehend gesteigerte fettfreie Masse (Muskelmasse) die Ergebnisse (39), andererseits sind insbesondere die metabolischen Therapieerfolge nicht in Kilogramm quantifizierbar. Regelmäßige körperliche und sportliche Aktivität wirken entzündungshemmend, sowie kardioprotektiv und sich positiv auf das mentale und soziale Wohlbefinden, die Lebensqualität und die Gesamtmortalität aus (38).

Verlaufsuntersuchungen nach erfolgreicher konservativer Gewichtsabnahme zeigen sofortige Gewichtszunahmen (40) und in Langzeitstudien hohe Rückfallquoten von über 80% zurück auf das Ausgangsgewicht. Aufgrund der

sogenannten adaptiven Thermogenese greifen zentralneurologisch-gesteuerte, bioenergetische und neurobiologische Physiologien ineinander, die einem längerfristigen Therapieerfolg metabolisch entgegenwirken (41). Zum Erreichen einer anschließend erfolgreichen Gewichtsstabilisierung gilt eine optimierte Therapietreue mit lebenslanger aktiver Lebensstilanpassung der Patient*innen als entscheidender Erfolgsfaktor. Im Vordergrund der Behandlung stehen diesbezüglich ein umsetzbares, individualisiertes Therapiekonzept, ein enger Patient*innenkontakt mit regelmäßiger professioneller medizinischer Unterstützung (35), begleitende kognitive Verhaltenstherapien (42,43) und gegebenenfalls unterstützende pharmakologische Therapeutika (44).

1.1.6 Bariatric

Im Falle des Versagens konservativer Therapiestrategien ist die sogenannte Bariatric oder Adipositaschirurgie zur Behandlung (a) schwer adipöser Patient*innen ($\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) mit gewichtsassozierten Komorbiditäten oder (b) morbid adipöser Patient*innen ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) (45–47) in internationalem Konsens als *ultima ratio* indiziert. In der Folge einer pandemischen Ausbreitung der Adipositas steigt die Anzahl dieser international durchgeführten bariatrischer Operationen (48,49). Zur Indikationsstellung greifen gemäß den S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (45) die folgenden Ausgangskonstellationen: Die konservativen Maßnahmen gelten als erschöpft, wenn eine Reduktion des Ausgangsgewichts um $> 15\%$ bei schwer adipösen und um $> 20\%$ bei morbid adipösen Patient*innen nach mindestens 6 Monaten umfassender Lebensstil-Interventionen binnen der letzten zwei Jahre nicht erreicht wurde. Ferner gilt eine Gewichtszunahme um $> 10\%$ ein Jahr nach erfolgreicher Gewichtsreduktion als frustrane konservativen Therapie und indikativ für einen bariatrischen Eingriff. Die Indikation zur operativen Therapie ist ebenfalls gegeben, wenn eine oben genannte Gewichtsreduktion erfolgreich konservativ erreicht wurde, fortbestehende gewichtsassozierte Erkrankungen durch eine adipositaschirurgische Operation allerdings weiter verbessert werden können (45).

Aufgrund pleiotroper metabolischer Effekte weist die Bariatrie gegenüber nicht-chirurgischen Adipositas-Therapien eine grundsätzliche Überlegenheit auf (50). Die auch als metabolische Chirurgie bezeichnete Therapie erzielt eine signifikante und nachhaltige Gewichtsreduktion, sowie umfassende Verbesserungen der gewichtsassoziierten Komorbiditäten (51–53). In der Literatur werden diesbezüglich positive Auswirkungen der Bariatrie auf die metabolischen (54–57) und kardiologischen Risikofaktoren (58,59), einschließlich Dyslipidämie, arterieller Hypertonie (aHTN), Diabetes mellitus, Insulinresistenz und Glukoseintoleranz beschrieben. Des Weiteren zeigen sich therapeutische Potenziale hinsichtlich weiterer Adipositas-relevanter Erkrankungen wie Obstruktive Schlafapnoe (eng. *obstructive sleep apnea syndrome*, OSAS) (60), Polyzystisches Ovarialsyndrom (eng. *polycystic ovarian syndrome*, PCOS) und Infertilität (61–63), sowie Einschränkungen des Bewegungsapparates (64,65) oder der Lebensqualität (eng. *quality of life*, QoL) (66).

Folglich birgt die Bariatrie bei adipösen Patient*innen, sowohl ein breites therapeutisches, als auch ein hohes präventives Potenzial, hinsichtlich der Reduktion chronischer metabolischer Komorbiditäten und konsekutiver Gesamtmortalität (67–69). Damit einher geht eine wesentliche Reduktion der Adipositas-assoziierten Kosten für das öffentliche Gesundheitswesen (70). Neben den erfolgreichen Therapiekonsequenzen zeigen sich postoperativ jedoch ein erhöhter assoziierter Schmerzmedikationsbedarf (71), sowie möglicherweise erhöhte traumatische (72,73) und psychologische Komplikationen (74,75).

Hinsichtlich der gängigen bariatrischen Operationsverfahren werden, chronologisch aufgeführt, der jejunioleale Bypass (eng. *jejunoileal bypass*, JIB), der Roux-en-Y-Magenbypass (eng. *Roux-en-Y gastric bypass*, RYGB), das verstellbare Magenband (eng. *vertical banded gastroplasty*, VBG), die biliopankreatische Diversion (eng. *biliopancreatic diversion* BPD), die duodenale Umstellung (eng. *duodenal switch*, DS), das verstellbare Magenband (eng. *adjustable gastric banding*, AGB) und der Schlauchmagen (eng. *sleeve gastrectomy*, SG) unterschieden (76).

Zuletzt haben sich der Magenbypass und der Schlauchmagen (Abb. 4) (77), als die zwei populärsten (78) und effektivsten (79) Prozeduren weltweit durchgesetzt. Beim RYGB wird der Magen kardial geteilt, wodurch ein kleiner Magenbeutel (mit ca. 20 - 30 ml Fassungsvermögen) und ein Restmagen entstehen.

Der Magenbeutel wird mit dem mittleren Jejunum (alimentäre Schlinge) anastomosiert, während Restmagen, Zwölffingerdarm und das proximale Jejunum die nicht-passagere biliopankreatische Schlinge bilden. Letztere wird etwa 100 - 150 cm distal der alimentären Schlinge zugeführt, wodurch eine gemeinsame Schlinge entsteht. Bei der SG werden in vergleichsweise einfacher chirurgischer Technik entsprechend der großen Krümmung etwa 90% des Magenvolumens reseziert. Beide bariatrischen Verfahren üben sowohl eine kapazitiv restriktive, als auch eine funktionell malabsorbtive Wirkungsweise aus, wobei streng genommen der RYGB eine kombinierte und der SG eine restriktive Komponente haben (80). In der Folge einer pandemischen Entwicklung der Adipositas-Erkrankung steigt die Anzahl international durchgeführter bariatrischer Operationen progredient an (48,49).

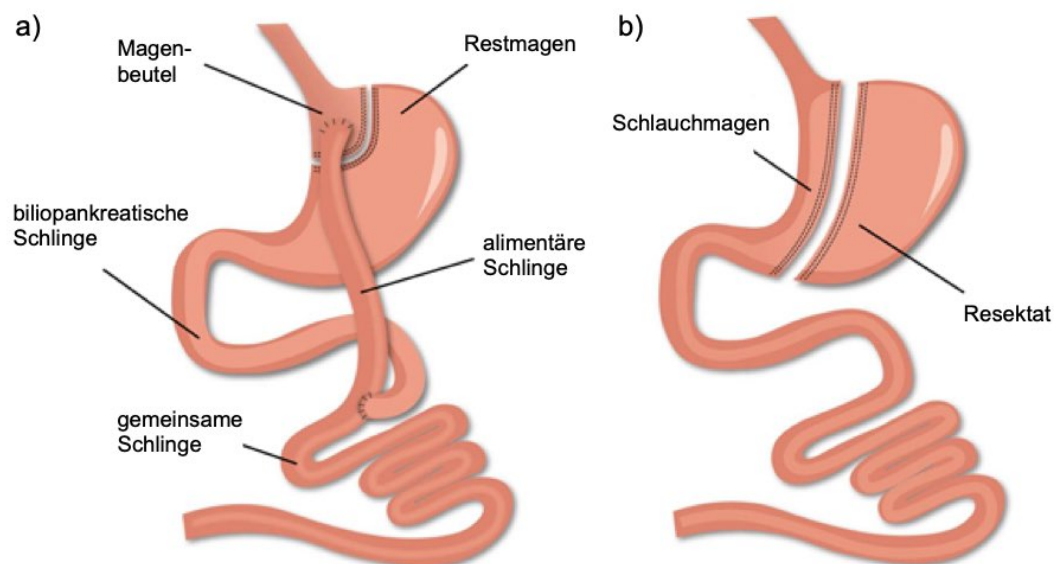


Abb. 4 Vereinfacht dargestellte anatomische Skizzen der international meistangewandten bariatrischen Eingriffe: a) Roux-en-Y-Magenbypass und b) Schlauchmagen. Modifiziert nach Steenackers et al., 2018.

1.2 Osteoporose

1.2.1 Definition

Osteoporose (Knochenschwund) ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine progressive Reduktion des Knochenmineralsalzgehaltes bzw. der Knochenmasse (eng. *bone mineral content*, BMC) und Knochendichte (eng. *bone mineral density*, BMD), sowie eine Deterioration der Mikroarchitektur des Knochengewebes charakterisiert ist. Diese morpho-mechanische Risikokonstellation resultiert in einer zunehmenden Knochenbrüchigkeit mit einer konsekutiv erhöhten Frakturanfälligkeit. Gemäß der WHO ist der normale Referenzbereich der BMD bis zu einem T-Wert von -1,0 Standardabweichung (SD) in der Knochendichtemessung bzw. Osteodensitometrie mittels Dual-Energie-Röntgenabsorptionsmessung (eng. *dual-energy X-ray absorptiometry*, DXA) gegenüber einer Referenzgruppe junger, knochengesunder Erwachsener festgelegt. Entsprechend epidemiologischer Studienergebnisse und aufgrund des Krankheitsverlaufes gilt der T-Wert zwischen -1,0 und -2,5 SD als die sogenannte Osteopenie, während die Osteoporose ab einem hinsichtlich der Frakturen klinisch relevanten Schwellenwert (T-Wert $\leq -2,5$ SD) definiert ist (81–83). Bei bereits aufgetretenen Osteoporose-assoziierten Frakturen besteht die DXA-unabhängige Diagnose einer sogenannten klinisch manifesten Osteoporose im Sinne eines schweren Krankheitsverlaufes (84,85). Die Manifeste Osteoporose wird gemäß der Leitlinienempfehlungen des Dachverbandes Osteologie e.V. (DVO) (86) ebenfalls als therapiewürdig eingestuft. Als osteoporotische Frakturen gelten regionsspezifische Frakturen, d. h. die Oberschenkelhalsfraktur, pathologische Wirbelkörperfrakturen der Lenden- und Brustwirbelsäule, sowie distale Radiusfrakturen (87). Im englischen Sprachgebrauch hat sich diesbezüglich der Terminus „bedeutender osteoporosebedingter Knochenbruch“ (eng. *major osteoporotic fracture*, MOF) etabliert. Der Begriff steht in Zusammenhang mit dem computer-basierten Algorithmus Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) zur länderspezifischen 10-Jahres-Prognoseberechnung für das Auftreten von Hüft-, klinischen Wirbelkörper-, Unterarm- und Schulterfrakturen (88).

1.2.2 Epidemiologie

Die Osteoporose zählt zu den häufigsten Knochenerkrankungen im Alter und gilt als Volkskrankheit. Entsprechend der WHO-Definition für Osteoporose ergaben Schätzungen für Europa im Jahr 2010 eine Prävalenz von ca. 22 Millionen weiblichen bzw. 5,5 Millionen männlichen Osteoporose-Patient*innen (89). Im europäischen Vergleich präsentierte sich Deutschland hinter Italien als zweitführende Nation der EU-27 Mitgliedstaaten hinsichtlich der Prävalenz DXA-assoziiertes Osteoporose-Fälle in der geschlechterunspezifischen Altersgruppe über 50 Jahren und der Gesamtbevölkerung (Anhang 8.2).

Hochrechnungen für die deutsche Bevölkerung in 2016 ergaben eine Prävalenz von etwa 3,6 Millionen Personen mit diagnostizierter Osteoporose (entsprechend ca. 5% der deutschen Bevölkerung), davon ca. 83% Frauen und 17% Männer betreffend. Die angepasste Inzidenzrate von Patient*innen mit einer neu diagnostizierten Osteoporose für dasselbe Jahr wurde auf ca. 580.000 Fälle geschätzt (90). Gegenüber einer vorausgehenden Hochrechnungsanalyse desselben Autors über die Jahre 2006 bis 2009 (91) scheint sich die mittlere jährliche Inzidenzrate von 880.000 Osteoporose-Fällen in Deutschland, trotz einer weltweit alternden Bevölkerungsdemographie mit erwarteter Progredienz (Abb. 5) (92), im mittelfristigen Trend zuletzt zu reduzieren.

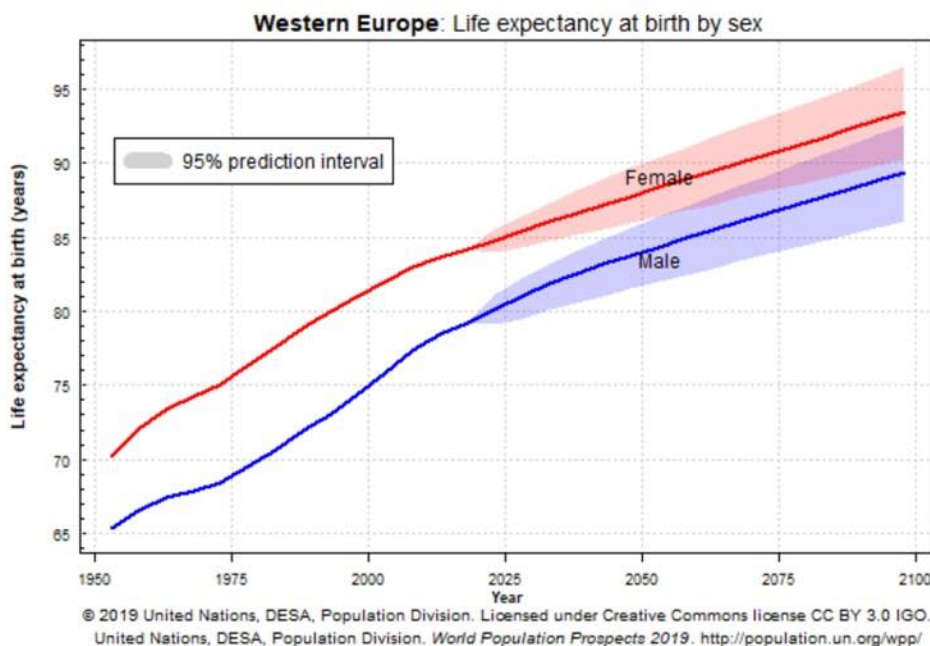


Abb. 5 Prognose der Lebenserwartung für Westeuropa bei Geburt zwischen 1950 und 2100. Division Bevölkerung, Vereinte Nationen (eng. United Nations, UN), 2019.

1.2.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Osteoporose lässt sich prinzipiell in eine primäre und eine sekundäre Form der Skeletterkrankung unterteilen bzw. klassifizieren. Während die primäre Osteoporose mit dem natürlichen Alterungsprozess und einer entsprechend verminderten Gonadenfunktion assoziiert wird, gelten sekundäre Osteoporose-Formen als Folgen weiterer Grunderkrankungen oder Behandlungen (d. h. mit einer iatrogenen Ursache). Die hormonspiegelabhängige Typ 1-Osteoporose betrifft gehäuft Frauen (93) und wird auch als postmenopausale Osteoporose bezeichnet, während die Typ 2-Osteoporose zwischen den Geschlechtern gleichverteilt ist und als senile Osteoporose gilt. Die beiden Unterformen unterscheiden sich histopathologisch mit dominant trabekulärem Knochenstrukturverlust respektive kombiniert trabekulärem und kortikalem Knochenstrukturverlust bei Typ 1 und Typ 2. Interpretationsansätze charakterisieren eine postmenopausal-induzierte trabekuläre Knochenresorption bzw. eine altersspezifisch reduzierte Formation des BMC (94,95).

Sekundäre Formen der Osteoporose resultieren aus einer komplexen Vielzahl die Knochendichte reduzierender und/oder die Knochenstruktur negativ beeinflussender Risikofaktoren und Grunderkrankungen; beispielsweise durch Lebensstil-assoziierte, genetische, endokrinologische, gastrointestinale, hämatologische, entzündliche, neurologische oder iatrogene Faktoren (Tab. 3) (96,97).

Das Knochenskelett ist ein dynamisches endokrines Organ, das konstanten Umbauprozessen unterworfen ist und zeitgleich einen metabolischen Normal- bzw. Gleichgewichtszustand anstrebt. Die homöostatischen Prozesse verlaufen auf der Basis gekoppelter zellulärer Funktionseinheiten (eng. *bone multicellular unit*, BMU) aus knochenbildenden Osteoblasten und knochenabbauenden Osteoklasten, welche Osteozyten-gesteuert und ständig wechselwirkend die knöcherne Mikroarchitektur umgestalten. Hinsichtlich der Osteoporose vermag der Knochenstoffwechsel, ähnlich der Energiebilanz bei Adipositas, den Erkrankungsprozess dynamisch zu beschreiben. Eine pathologische Entkopplung zugunsten der Resorption bzw. auf Kosten der Formation des Knochengewebes führt zu einer Osteoporose (98–100).

Tab. 3 Osteoporose-/ Fraktur-assoziierte RFs, Medikamente und Grunderkrankungen. Modifiziert nach Stein et al., 2003 und Cosman et al., 2014.

Lebensstil	Sturzneigung, unzureichende körperliche Aktivität, Immobilisation, Untergewicht, Alkoholabusus, Nikotinabusus, Hypervitaminosis A, salzreiche Ernährung, Mangelernährung (Vitamin-D-Mangel, kalzium-, magnesiumarm)
Genetik	Mukoviszidose, Glykogenose, Hypophosphatasie, Osteogenesis imperfecta, Familiäre Dysautonomie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Hämochromatose, Marfan Syndrom, positive Familienanamnese für Schenkelhalsfrakturen, Morbus Gaucher, Homocystinurie, Menkes Syndrom, Porphyrrie
Hypogonadismus	Androgenresistenz, Hyperprolaktinämie, Turner Syndrom, Klinefelter Syndrom, Anorexia nervosa, Panhypopituitarismus, Amenorrhö (z.B. Leistungssport), prämatüre Ovarialinsuffizienz
Endokrinopathie	Adipositas, Akromegalie, Cushing Syndrom, Hyperparathyreoidismus, Thyreotoxikose, Nebennierenrindeninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1/ Typ 2
Gastro- / Intestinopathie	Zöliakie, Malabsorptionssyndrom, chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, Bariatriche Operation (z.B. RYGB), Pankreatopathie, Primär biliäre Cholangitis
Hämatopathie	Hämophilie, Leukämie, Lymphom, Monoklonale Gammopathie, Multiples Myelom, Systemische Mastozytose, Sichelzellanämie, Thalassämie
Rheumatologie/ Autoimmunerkrankung	Spondylitis ankylosans, Rheumatoide Arthritis, Systemischer Lupus erythematoses
Neurologische/ Muskuloskeletale RFs	Epilepsie, Multiple Sklerose, Muskeldystrophie, Morbus Parkinson, Rückenmarksverletzung, Apoplex
Medikamente	Aluminium (Antazide), Antikoagulanzen, Antikonvulsiva, Aromatasehemmer, Barbiturate, Chemotherapeutika, MTX, Kortikosteroide, GnRH-Analoga, Cyclosporin A, Tacrolimus, PPIs, SSRIs, Tamoxifen, Glitazone, Schilddrüsenhormone, Medroxyprogesteronacetat, Parenterale Ernährung
Andere	AIDS/ HIV, Amyloidose, Chronische metabolische Azidose COPD, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Depression, Hyperkalzurie, idiopathische Skoliose, Sarkoidose, Posttransplantationsosteopathie, Gewichtsverlust

1.2.4 Diagnostik

Gemäß der multifaktoriellen und progressiven Pathogenese präsentiert sich die Osteoporose mit einer langen und beschwerdefreien Latenzphase, weshalb sie auch als „stille“ chronische Skeletterkrankung beschrieben wird. Eine Metaanalyse (101) kam zu dem Ergebnis, dass bei Patient*innen mit diagnostizierter Osteoporose ohne Frakturen keine reduzierte Lebensqualität und entsprechend keine Symptomatik vorliegt. Klinische Manifestationen folgen üblicherweise im späteren Verlauf aufgrund osteoporotischer Frakturen. Klassische Szenarien sind plötzlich akut auftretende, atraumatische Rückenschmerzen bzw. häufig asymptomatische Verläufe bei Wirbelkörperfrakturen oder die (a-)traumatische Schenkelhalsfraktur bei älteren Patient*innen, die als Indikatorfrakturen für eine vorliegende Osteoporose dienen (102). Aufgrund der zum Teil langandauernden Latenz kommt der individuellen und präventiven Vorsorgeuntersuchung zur frühzeitigen Diagnostik und Verhinderung potenziell einschränkender osteoporotischer Frakturen ein hoher Stellenwert zu.

Die laborchemische Analyse des Calcium- und Knochenstoffwechsels, sowie die differenzialdiagnostische Laboruntersuchung sekundärer Ursachen der Osteoporose bietet ein grundsätzliches Osteoporose-Screening.

Bei einem erhöhten Osteoporose- und Frakturrisikoprofil empfiehlt der DVO eine Knochendichtemessung mittels Dual-Energie-Röntgenabsorptionsmessung (eng. *dual-energy X-ray absorptiometry*, DXA) als Goldstandard der Routinediagnostik. Die DXA ist ein bildgebendes Messverfahren auf molekularer Ebene. Wie bei einer herkömmlichen Röntgenuntersuchung basiert das grundlegende physikalische Prinzip der DXA-Technologie auf der Messung von Röntgenstrahlentransmission durch den Körper der Patient*innen. Die Röntgenquelle erzeugt Photonen, welche durch elektromagnetische Energie transportiert und entsprechend der Eigenschaften unterschiedlichen menschlichen Gewebes variabel abgeschwächt werden. Folglich ist Weichteilgewebe mit geringer Dichte strahlendurchlässiger als hochverdichtete Materialien, wie beispielsweise mineralisierter Skelettknochen. Weiter werden bei der DXA-Untersuchung Röntgenstrahlen zwei verschiedener Energieniveaus emittiert. Da der Unterschied der Abschwächung der beiden Röntgenenergie-Höchstwerte für jedes Gewebe spezifisch ist, kann der Röntgenstrahlendetektor das Verhältnis der Abschwächungskoeffizienten an den beiden unterschiedlichen Energiemaxima (R-Wert) messen. Für Knochen- und Fettgewebe ist dieser R-Wert in allen Teilbereichen konstant spezifisch, während der R-Wert des Weichteilgewebes variabel und von der individuellen Gewebezusammensetzung der Patient*innen abhängig ist. Die DXA-Bildqualität unterliegt einer dreidimensionalen hochauflösenden CT- oder MRT-Bildgebung, bietet durch das zweidimensionale 3-Kompartiment-Modell (BMC, Fettmasse und Magermasse) jedoch eine leicht bedienbare, weitverbreitete, kostengünstige und vor allem aussagekräftige Alternative bei extrem niedriger effektiver Strahlendosis (103).

Ein weiterführendes bildgebendes Diagnoseverfahren ist die hochauflösende periphere quantitative Computertomographie (HR-pQCT); vergleichbar mit einer nicht-invasiven virtuellen Knochenbiopsie. Das *in-vivo* Schichtbildgebungsverfahren dient spezialisiert zur Bestimmung der volumetrischen Knochenmineraldichte, sowie zur direkten Beurteilung der Knochengeometrie und Knochenmikroarchitektur (104).

Ähnlich dem Prinzip einer konventionellen Computertomographie erzeugt eine rotierende Röntgenröhre Projektions-Rohdaten in Form von 110 Graustufenbildern zur Generierung volumetrischer Bildinformationen. Eine spezielle Computersoftware ermöglicht die Errechnung (Rendering) einer dreidimensionalen Rekonstruktion der zu analysierenden Körperregion.

Die HR-pQCT-Bildgebung bietet eine extrem hohe Ortsauflösung (aktuell maximal 30 μm Voxelgröße) zugunsten eines fokussierten, jedoch deutlich limitierten Sichtfeldes (eng. *range of interest*, ROI). Folglich ist derzeit lediglich das Scannen repräsentativer peripherer Körperregionen möglich. Messungen der oberen und unteren Extremitäten ergeben respektive morpho-mechanische Belastungsanalysen des intermittierend biomechanisch beanspruchten Radius und der dauerhaft lasttragenden Tibia im Vergleich. Die Messresultate liefern dezidierte histomorphometrische Analysen peripherer Knochenstrukturparameter (Tab. 4) bei sehr niedriger effektiver Strahlendosis, vergleichbar mit einer Knochendichtemessung in DXA-Technologie. Dadurch bietet das HR-pQCT weitere wichtige Informationen hinsichtlich der kortikalen und trabekulären Knochenqualität und -festigkeit für eine erweiterte, DXA-unabhängige Frakturprognose. Eine Metaanalyse (105) der pro- und retrospektiven Daten zu Knochenstrukturparameteranalysen *via* HR-pQCT ergab ein positives Vorhersagepotenzial hinsichtlich neu auftretender Frakturen. Ferner können aus den *per* HR-pQCT gewonnen Bildern mittels einer mathematischen Simulationsmethode, der sogenannten Finiten Elemente Analyse (eng. *finite element analysis*, FEA), Parameter bezüglich der biomechanischen Belastungskapazität von Skelettknochen abgeleitet werden (106–108).

Tab. 4 Übersicht geometrischer, volumetrischer und mikrostruktureller Parameter der peripheren Knochenstruktur mittels HR-pQCT zur Beurteilung der Knochenqualität.

Geometrie	
-	Kortikale Querschnittsfläche (eng. cortical bone area, Ct.Ar, mm^2)
-	Trabekuläre Querschnittsfläche (eng. trabecular bone area, Tr.Ar, mm^2)
-	Mittlerer äußerer kortikaler Umfang (eng. cortical perimeter, Ct.Pm, mm)
Volumetrische Knochenmineraldichte	
-	Gesamte Knochendichte (eng. total bone mineral density, total BMD, mg HA/cm^3)
-	Kortikale Knochendichte (eng. cortical bone mineral density, Ct.BMD, mg HA/cm^3)
-	Trabekuläre Knochendichte (eng. trabecular bone mineral density, Tb.BMD, mg HA/cm^3)
Mikrostruktur	
-	Trabekuläre Knochenvolumenfraktion (eng. bone volume/tissue volume, BV/TV, ratio)
-	Trabekelanzahl (eng. trabecular number, Tb.N, 1/mm)
-	Trabekuläre Trennung (eng. trabecular separation, Tb.Sp, mm)
-	Trabekuläre Dicke (eng. trabecular thickness, Tb.Th, mm)
-	Kortikale Dicke (eng. cortical thickness, Ct.Th, mm)

In Situationen, in denen mit den oben beschriebenen Methoden keine zielführenden diagnostischen Aussagen erzielt werden, können individualisierte Genpanel-Untersuchungen für Osteoporose-assoziierte häufig seltene skelettale Grunderkrankungen die Diagnostik komplettieren (84).

1.2.5 Therapie

In der medikamentösen Therapie der Osteoporose wird grundsätzlich zwischen der Basistherapie und der spezifischen Therapie unterschieden. Für Osteoporose-Risikopatient*innen erfolgt die Umsetzung allgemeiner Präventionsmaßnahmen, sowie die Minimierung modifizierbarer Risikofaktoren zur Verhinderung von Frakturen. Ferner ist gemäß den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung eine ausreichende tägliche Versorgung mit 1.000 mg Kalzium und mindestens 800 IE Vitamin D sicherzustellen. Für einen optimalen Knochenstoffwechsel ist im Falle eines bestehenden Nährstoffmangels eine entsprechende Substitution empfohlen. Während Kalzium bei nicht veganer Ernährung üblicherweise ausreichend über die Nahrung verfügbar ist, kann aufgrund der mangelnden Sonnenexposition in Deutschland in der Regel keine ausreichende 25(OH)D₃-Synthese gewährleistet werden. Eine repräsentative nationale Beobachtungsstudie (109), zeigte zwischen 2008 und 2011 eine Inzidenz für Vitamin-D-Mangel (< 75 nmol/l bzw. < 30 µg/l) von ca. 88%.

Neben der metabolischen Beeinflussung des Knochen- bzw. Kalziumstoffwechsels stellt die mechanische Komponente einen essentiellen Faktor der Skelettmodellierung dar. In diesem Kontext sollten sowohl eine regelmäßige körperliche Aktivität zur mechanischen Stimulation des Bewegungsapparates, als auch die Optimierung der Muskelkraft, des Gleichgewichtes und der Koordination gefördert, zudem ein Normalgewicht angestrebt und eine Immobilisierung vermieden werden. Im Vordergrund der Therapie stehen die aktive Förderung des Knochenbaus, sowie die Sturz- und Frakturprophylaxe.

Bei einer bestehenden Indikation zur spezifischen medikamentösen Therapie sollte eine individualisierte, leitliniengerechte Therapie nach optimierter Basistherapie unter regelmäßigen klinischen und laborchemischen, sowie gegebenenfalls apparativen Verlaufskontrollen erfolgen. Im Falle einer sekundären

Osteoporose ist die entsprechende Grunderkrankung individuell und gegebenenfalls interdisziplinär zu therapieren (84).

Die derzeitig verfügbaren spezifischen Osteoporose-Medikamente erreichen eine signifikante Reduktion des Frakturrisikos und können sowohl antiresorptive, als auch osteoanabole oder neuerdings kombinierte Wirkungsmechanismen aufweisen (Tab. 5) (110,111).

Tab. 5 Präventive und therapeutische Osteoporose-Medikamente mit aktueller EU-Zulassung. Modifiziert nach Khosla et al., 2017.

Wirkungsweise	Medikamentengruppe	Beispielmedikamente
1. Antiresorptiv	Östrogene SERMs Calcitonin Bisphosphonate RANKL Antikörper	- Östrogene - Raloxifen - Calcitonin - Alendronat, Ibandronat, Risedronat, Zoledronat - Denosumab
2. Osteoanabol	Parathormon	- Teriparatid
3. Gemischt	Sclerostin-Hemmer	- Romosozumab

Am häufigsten werden Antiresorptiva zur Behandlung der Osteoporose eingesetzt, welche eine betonte Inhibierung der Knochenresorption bewirken. Darunter zählen Medikamente verschiedener Klassen, wie z.B. Östrogene, selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (eng. *selective estrogen receptor modulators*, SERMs), Bisphosphonate (BPs) und Denosumab, ein monoklonaler Antikörper aus der Gruppe der RANK-Ligand-Inhibitoren (111).

Die Anwendungen einer Hormonersatztherapie (eng. *hormone replacement therapy*, HRT) mittels Östrogen-Substitution oder von Medikamenten der SERMs-Gruppe (z.B. Raloxifen) sind lediglich für die postmenopausale Osteoporose bei Frauen zugelassen. Physiologisch inhibieren Östrogene die Expression von RANK-Ligand (eng. *receptor activator of nuclear factor kappa B-ligand*, RANKL) und konsekutiv die RANKL-gesteuerte Osteoklastenaktivität. SERMs erreichen eine selektive Aktivierung oder Deaktivierung der Östrogenrezeptoren verschiedener Zielgewebe. Aufgrund des erhöhten thromboembolischen, kardiovaskulären und Brustkrebsrisikos der steroidalen HRT, sowie des thromboembolischen Risikoprofiles der nicht-steroidalen SERMs-Therapie sind jedoch beide Medikamentengruppen zuletzt in den Hintergrund der verfügbaren Osteoporose-Therapeutika geraten (112). Gemäß DVO-Leitlinie ist die Anwendung von Östrogenen nicht nur zulassungsbeschränkt, sondern auch erst nach Ausschöpfung sämtlicher alternativer Osteoporose-Therapeutika zu erwägen (86).

BPs hingegen sind anorganische Pyrophosphatasen und werden bei Osteoporose geschlechterunspezifisch in der Erstlinientherapie angewandt. Sie werden in stickstoffhaltige (z.B. Alendronat, Ibandronat, Zoledronat) und nichtstickstoffhaltige (z.B. Etidronat) Präparate unterteilt, oral oder intravenös appliziert und über den Zeitraum einer jahrelangen Gabe durch Osteoklasten *per* Endozytose internalisiert. BPs entfalten ihre intrazelluläre antiresorptive Wirkung einerseits durch Verhinderung der Bildung des demineralisierenden Bürstensaums (eng. *ruffled border*) und andererseits durch Apoptoseninduktion der reifen Osteoklasten (94).

Denosumab wirkt, ähnlich wie Östrogene, neutralisierend gegenüber dem von Osteoblasten produzierten RANK-Liganden. Zum einen bindet der Antikörper spezifisch das RANKL-Molekül ohne weitere TNF-Liganden des Immunsystems zu beeinträchtigen. Zum anderen erfolgt die RANKL-Bindung kompetitiv, verhindert dadurch die Interaktion zwischen RANKL und osteoklastischen Transmembran-Rezeptoren und konsekutiv die Formation, die Funktion und das Überleben der knochenabbauenden Zellen (94,111).

Im Gegensatz zur physiologisch osteokatabolen Aktivität des kontinuierlichen Nebenschilddrüsenhormonspiegels im Serum, erreichen täglich intermittierende subkutane Applikationen eines Peptidanalogen (Teri- oder Abaloparatid) den gegenteiligen osteoanabolen Effekt. Diese paradoxe Wirkungsweise wird auch als anaboles Fenster (eng. *anabolic window*) bezeichnet und beschränkt sich auf einen Zeitraum von 24 Monaten, für die das Medikament entsprechend maximal zugelassen ist. Indem aktive Remodellierungsprozesse angeregt und neue Knochenumbauzonen initiiert werden, begünstigt der Knochenstoffwechsel die Formation gegenüber der Resorption. Daraus resultiert eine erhöhte Knochendichte mit konsekutiv reduzierter Wirbelkörper- und Hüftfrakturinzidenz (94).

Der kürzlich auch für Europa zugelassene monoklonale Antikörper Romosozumab bietet eine potente therapeutische kombinatorische Aktivierung der antiresorptiven und osteoanabolen Effekte des Knochenstoffwechsels. Über den komplexen kanonischen Wnt-Signaltransduktionsweg (Abb. 6) erfolgt eine molekulare mechanotransduktive genetische Hochregulierung der Formation von BMC (111).

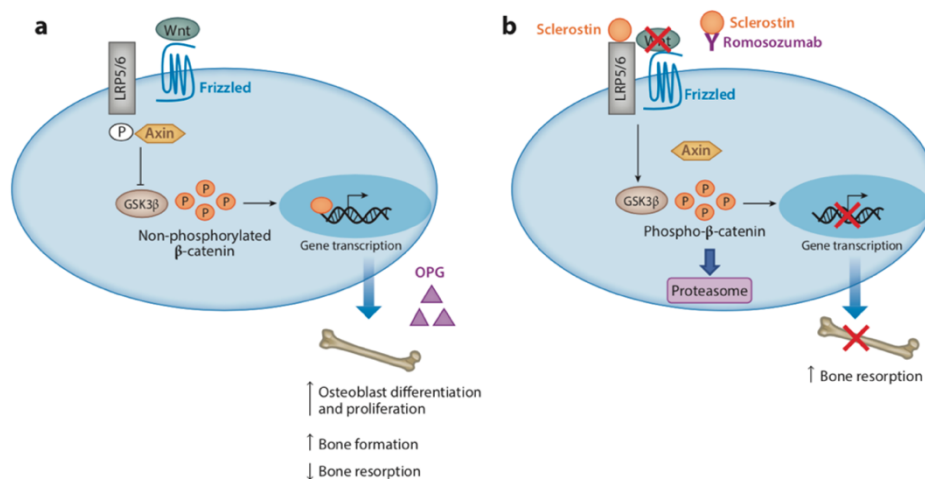


Abb. 6 a) Vereinfachte Darstellung des Wnt-Signalweges und b) Veranschaulichung der Aktivität von Sclerostin und Romosozumab. Cheng et al., 2020.

Mechanotransduktion bezeichnet dabei die adaptive Antwort von Knochenzellen auf mechanische Belastung in Form zellulärer Prozesse der Aufnahme und Umwandlung physikalischer Stimuli in strukturelle und biochemische Reaktionen (113). Einen inhibitorischen Bestandteil dieses Signalweges bildet das Glykoprotein Sclerostin, welches bei Immobilisation durch Osteozyten sezerniert wird und die Aktivierung des Wnt-Signalweges *via* Bindung an die Korezeptoren LRP5/6 verhindert. Vereinfacht ausgedrückt wirkt Romosozumab durch die Inhibierung der Inhibierung des Wnt-Signals (111).

Zuletzt ergaben Kombinations- und Folgebehandlungen unterschiedlicher Osteoporose-Medikamente vielversprechende Studienergebnisse und ein überlegenes Therapiepotenzial für Romosozumab (114).

Abschließend gibt es Hinweise darauf, dass mesenchymale Stammzellen mit dem Alterungsprozess einhergehend eine Verschiebung der Zelldifferenzierung erfahren und eher Adipozyten anstatt Osteoblasten ausprägen. Bestand aktueller Forschung ist aufgrund dessen das Potenzial zellbasierter Therapien zur Eliminierung alternder Zellen im Knochenmilieu (111,115).

1.3 Post-bariatrische Osteopathie

Epidemiologisch haben sich Adipositas (116) und Osteoporose (117,118) in den letzten Jahrzehnten zu zwei der bedeutendsten nicht übertragbaren Volkskrankheiten entwickelt und stellen wichtige globale Gesundheitsprobleme der heutigen Gesellschaft dar. Sowohl das Fettgewebe, als auch das Knochengewebe fungieren im menschlichen Körper als endokrine Organe. Die Verbindung beider spezialisierter Gewebetypen nimmt ihren Ursprung in der antagonistischen Differenzierung (119,120) aus einer kollektiven Vorläuferzelle, der pluripotenten mesenchymalen Stammzelle (121). Ferner erfolgt eine gemeinsame zentralneurologische Steuerung basierend auf dem Stresshormon-Regelkreis (122) unter anderem über Interaktionen multipler Kopplungsfaktoren (123).

Hinsichtlich des Verständnisses der komplex wechselwirkenden Effekte zwischen BMI und BMD haben bisher verfügbare Studien kontroverse Ergebnisse geliefert und beschreiben das sogenannte Adipositas-Paradoxon (eng. *adiposity-paradox*). Demnach bestehen sowohl Hinweise für protektive, als auch für schädliche Auswirkungen der Adipositas auf die Knochengesundheit (124,125).

Einerseits korrelieren Adipositas und Osteoporose negativ.

(A) Primär wirkt sich ein erhöhtes Körpergewicht über die entsprechende mechanische Beanspruchung gemäß dem Mechanostat-Modell (126) positiv auf das Knochenskelett aus (127). Der vorteilhafte Effekt einer spezifisch erhöhten Fettmasse gegenüber der Gesamtmasse ist jedoch nicht abschließend geklärt (128). Außerdem variieren die Effekte der Adipositas auf das Knochenskelett sowohl altersspezifisch, als auch regionsabhängig (124,129). Demnach profitiert Knochengewebe von einem übergewichtigen Zustand während der Vorpubertät und des Erwachsenenalters im Gegensatz zu Jugendlichen oder älteren Menschen. Ferner werden viszerale und subkutane Fettdepots aufgrund der unterschiedlichen metabolischen Profile als pathogen respektive teils pathogen, teils osteoprotektiv unterschieden.

(B) Zudem resultieren aus niedriggradig systemischen Entzündungsprozessen, welche mit einer regionsspezifisch erhöhten endokrinen Aktivität des vermehrten Fettgewebes assoziiert sind, in einer erhöhten Verfügbarkeit und Bioaktivität des osteoprotektiven Serum-Estrogens.

Dementsprechend führen das mamillarische (130) und viszerale, nicht jedoch das subkutane (131) Fettgewebe durch eine akzelerierte Aromataseaktivität zu einer erhöhten Konversion von Androgenen in Estrogene, während das hepatische Viszeralfett zu einer Runterregulation des inhibitorischen Sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) führt (132,133). In der Folge weist Estrogen diverse, in der Literatur ausführlich beschriebene, sowohl knochenaufbauende als auch knochenerhaltende Funktionsmechanismen auf (134).

(C) Des Weiteren sind sowohl die Hyperinsulinämie, als auch der Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) im Rahmen des Metabolischen Syndroms mit Adipositas assoziiert und stellen gleichzeitig BMI-unabhängige positive Auswirkungen auf die Knochendichte dar (135). Paradoxerweise zeigt der osteoanabole Einfluss für T2DM- Patient*innen ein BMD-unabhängig deutlich erhöhtes Frakturrisiko (136). Diese bekannte, unvollständig erforschte Dissoziation von BMD und Frakturrisiko lässt sich teilweise mit einer qualitativen Reduktion kortikaler mikrostruktureller Knochenparameter erklären. Komparative Knochenstrukturanalysen hinsichtlich des Einflusses von T2DM zeigen eine reduzierte kortikale Knochendichte (Ct.BMD), gesamte Querschnittsfläche (eng. *total cross-sectional area*, Tt.CSA) und geschätzte Knochenstärke mittels Finite-Elemente-Analyse (FEA), sowie eine erhöhte kortikale Porosität (Ct.Po) der peripheren Tibia (137).

(D) Außerdem zeigt sich bei Menschen mit Adipositas ein regionsspezifisch frakturpräventives Potenzial mit einem reduzierten Risiko für das Auftreten proximaler Femur- und Wirbelkörperfrakturen (129).

Andererseits korrelieren Adipositas und Osteoporose in mehrfacher Hinsicht positiv.

(A) Erstens führt eine moderne westliche Ernährungsweise zu einer malazischen Komponente des Knochenstoffwechsels. Eine übermäßig säurehaltige Diät bedingt eine chronische metabolische Azidose, welche über die Freisetzung von basischen Kalziumsalzen durch eine aktivierte Knochenresorption und eine erhöhte renalen Säureausscheidung kompensiert wird. Im Alter könnte eine reduzierte Kapazität der physiochemischen Titrations- und Puffersysteme kumulativ und progressiv Osteoporose-fördernd sein (138). Eine fettreiche Diät wiederum ist mit einer schwer verdaulichen gastrointestinalen Verseifungen von Fettsäuren und Kalziumsalzen, sowie einer reduzierten Kalziumaufnahme assoziiert (139). Ferner

resultiert aus einer Ernährung mit hohem Fettanteil eine endokrine Stimulierung der Stromazellen des Knochenmarks mit einer responsiv erhöhten Adipogenese und reduzierten Osteogenese (140,141).

(B) Daneben führt ein pathologisch adipöser Zustand zu einem Vitamin-D-Mangel und einer malazischen Komponente des Knochenstoffwechsels. Der reduzierte Vitamin D-Serumspiegel ist sowohl auf eine verminderte hepatische Hydroxylierung von Vitamin D bei niedriger Expression von Cytochrome P450 2R1 (CYP2R) (142), als auch auf einen Sequestrations- und volumetrischen Verdünnungseffekt des fettlöslichen 25(OH)D₃ zurückzuführen (143).

(C) Zudem induzieren hypertrophische und -plastische physiomorphologische Veränderungen insbesondere des viszeralen Fettgewebes Dysregulationen der Synthese und Sekretion sogenannter Adipokine auf molekularer Ebene. Adipokine sind Adipositas-assoziierte Signalmoleküle (z.B. Zytokine, Hormone, extrazelluläre Matrixproteine, sowie Wachstums- und vasoaktive Faktoren) deren pleiotrope Funktionsstörungen im Rahmen systemischer Entzündungsprozesse entsprechende Komorbiditäten fördern (144). Beispielhaft weisen Adipositaspatient*innen eine Senkung des anti-inflammatorischen Adiponektins (145) und einen Anstieg des pro-inflammatorischen Leptins (146) im Serum auf. Die Dissoziation beider antagonistisch entzündungsmodulierenden Regulationsproteine begünstigt eine pro-inflammatorische systemischen Wirkungen (147,148). Während beide Adipokine *in-vitro* pro-osteoblastische, anti-osteoklastische Wirkungen entfalten und Leptin zusätzlich anti-adipogen wirkt, zeigen sich widersprüchliche *in-vivo* Ergebnisse (149–151). Für Adiponektin lassen sich die kontroversen Studienergebnisse gegebenenfalls aufgrund der multimeren Vorkommensformen erklären (150). Leptin wirkt durch eine hypothalamische Regulation über lokale Rezeptoren der Knochenmarkstammzellen stimulierend auf die Adipogenese und die Osteogenese hemmend (140,152,153). Ferner ist Adipositas vermittelt durch pro-inflammatorische Zytokinkaskaden (z.B. Interleukin/ IL-1 und -6, sowie Tumornekrosefaktor/ TNF alfa) über den RANKL/RANK/OPG-Signalweg mit einer erhöhten Osteoklastogenese assoziiert (154). Ergänzend korrelieren CRP und Osteocalcin negativ und weisen auf den osteokatabolen Effekt inflammatorischer Prozesse hin (155).

(D) Auch geht der natürliche Alterungsprozess, vermittelt über intrazelluläre Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPARs), mit einer Verschiebung der Knochenmarksaktivität von einer vorherrschenden Osteoblastogenese zu einer, die Knochenmatrixbildung und -mineralisierung beeinflussenden Adipogenese, sowie einer darauffolgenden Knochenmarkverfettung einher (119,156,157).

(E) Des Weiteren ist Adipositas ebenfalls mit einem regionsspezifisch gesteigerten Frakturrisiko sowohl des proximalen Humerus, als auch des Femurs und des Knöchels assoziiert (129). Da sowohl mit einem reduzierten BMI, als auch mit zunehmender morbiditer Adipositas eine reduzierte Knochendichte (158,159), (160) und ein erhöhtes Frakturrisiko (161) einhergehen, lässt sich ein nichtlinearer U-förmiger Zusammenhang zwischen BMI und BMD bzw. Frakturrisiko beschreiben (162).

(F) Abschließend ergibt sich für adipöse Patient*innen bereits präoperativ ein fraglich bestehendes Risikoprofil hinsichtlich der Knochengesundheit. Unter dem generellen Anstieg international durchgeführter bariatrischer Operationen wachsen die Anzeichen für metabolische Knochenerkrankungen mit nachteiligen Auswirkungen auf das Skelettsystem. Zu den multifaktoriellen Einflüssen zählen vermutlich die drastische mechanische Entlastung, Malabsorption und Ernährungsdefizite, sowie Veränderungen der Entzündungs- (163) und Hormonregulation durch den Gastrointestinaltrakt und das periphere Fettgewebe (164,165). Als komplikative Folgen der bariatrischen Chirurgie weisen Adipositaspatient*innen postoperativ einen akzelerierten Knochenstoffwechsel (166–168) sowie signifikante Knochenmasse- (166,169) und Knochenstrukturverluste (170–174) auf. Konsekutiv zeigt sich ein postoperativ deutlich gesteigertes Frakturrisiko gegenüber adipösen (175) und normalgewichtigen (73) Kontrollpersonen, obwohl bei morbiditer Adipositas bereits präoperativ ein erhöhtes Frakturrisiko besteht (73,176). Das postoperativ erhöhte Frakturrisiko wird in der Literatur regionsspezifisch variabel beschrieben. Einerseits besteht ein Risiko für das appendikuläre (177,178) oder axiale Skelett (176), andererseits findet möglicherweise ein dynamischer Musterwechsel von Adipositas-assoziierten (distale untere Extremitäten) zu typisch osteoporotischen (axiales Skelett und distale obere Extremitäten) Frakturen statt (73). Auch im Vergleich spezifischer Operationstechniken besteht hinsichtlich der Frakturzinzidenzen kein Konsens, jedoch weisen malabsorptive gegenüber restriktiven Verfahren

tendenziell ein erhöhtes Risiko auf (73,177,179). Mehrere Verlaufsstudien zeigen zeitlich variable Inzidenzmaxima bezüglich aller Frakturereignisse, jedoch kommt eine übersichtliche Fall-Kontroll-Studie (73) zu dem Ergebnis, das drei und elf Jahre postoperativ die meisten Frakturen auftreten.

1.4 Fragestellungen der wissenschaftlichen Arbeit

Aufgrund des postoperativ einhergehenden erhöhten Risikoprofils für Osteoporose und konsekutive Frakturen im Rahmen der bariatrischen Osteopathie adressieren sowohl die Deutschen (45) und US-amerikanischen Leitlinien (180), als auch die Europäischen Praktischen Empfehlungen (181) eine prä- und postoperative osteologische Routinediagnostik. Zusammenfassend sind die genauen pathologischen Mechanismen und metabolischen Langzeitauswirkungen der bariatrischen Chirurgie auf das Knochenskelett nicht vollständig geklärt und Bestandteil aktueller wissenschaftlicher Forschung.

Fragestellungen dieser wissenschaftlichen Studienarbeit widmen sich daher der laborchemischen, klinischen und bildgebenden Untersuchung des muskuloskelettalen Status bei Patient*innen mit morbidem Adipositas, die für einen bariatrischen Eingriff geplant sind. Anhand des Patient*innenkollektivs ($n \geq 100$) soll ein präoperativer Ausgangsstatus definiert werden, der im Verlauf hinsichtlich des postoperativen Einflusses der beiden bariatrischen Therapieverfahren (RYGB vs. SG) vergleichend untersucht werden soll. Ferner sollen alters- und geschlechterspezifische Merkmale, sowie die Einflüsse verschiedener Komorbiditäten und interparametrischer Korrelationen ausgearbeitet werden. Damit liefert diese Arbeit einen Forschungsbeitrag im Querschnitt zwei der heutzutage epidemiologisch relevantesten Volkskrankheiten und ergänzt den Forschungsbereich der bariatrischen Therapie hinsichtlich der Vor- und Nachsorge.

2 Material und Methoden

Zur Einführung in die Studie werden im folgenden Abschnitt kurz und übersichtlich das Studiendesign, das Patient*innenkollektiv und sowohl die laborchemischen und bildgebenden Messverfahren, als auch die statistisch analytischen Methoden vorgestellt, die im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit eingesetzt wurden.

2.1 Studiendesign

In interdisziplinärer Zusammenarbeit des Adipositas-Centrums mit dem Institut für Osteologie und Biomechanik (IOBM) erfolgte am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf seit Juni 2019 die standardisierte Untersuchung des muskuloskelettalen Status von Patient*innen mit Adipositas (mindestens Grad II der WHO-Klassifikation) vor einer bariatrischen Therapie. Eine schematische Darstellung des Studiendesigns (Abb. 7) verdeutlicht den Zeitplan der prospektiven Beobachtungsstudie über 24 Monate postoperativ, wenngleich diese wissenschaftliche Arbeit zum derzeitigen Standpunkt lediglich den präoperativen Ausgangsstatus thematisiert.

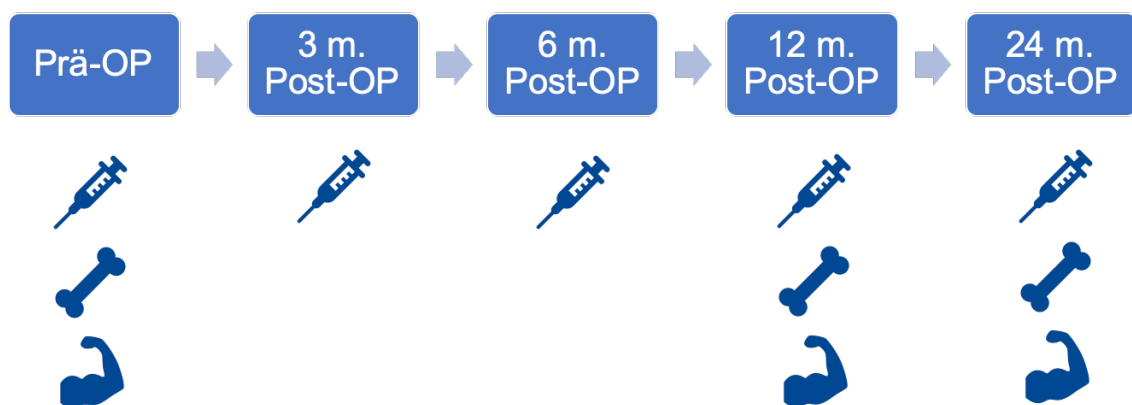


Abb. 7 Schematische Darstellung des Studiendesigns. Spritze = metabolische und ggf. osteologische Laborkontrollen, Knochen = skelettales Assessment, flektierter Arm = neuromuskuläres Assessment. (m.) = Monate; (OP) = Operation.

Die Indikation zu einer adipositaschirurgischen Therapie wurde nach strukturiert festgelegten Arbeitsabläufen in multidisziplinärer Zusammenarbeit der

Fachrichtungen der Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie und sowohl der Psychosomatik, als auch der Ernährungs- und Bewegungsmedizin im Rahmen des wöchentlich stattfindenden Adipositas-Boards am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf gestellt.

Die im Folgenden dargestellte anamnestische, laborchemische und bildgebende osteologische Diagnostik umfasste die Erfragung gewichtsassoziierter Komorbiditäten, eine Serum- und Urin-Analytik für Biomarker des Knochenumbaus und der Calciumhomöostase, die Untersuchung der neuromuskulären Kapazität und Standstabilität (beidseitige Handkraftmessungen, Aufstehetest (eng. *chair rising test*, CRT) und Romberg-Test), die Knochendichtemessung per DXA, sowie die Knochenstrukturanalyse mittels HR-pQCT. Sämtliche Untersuchungen erfolgten im Rahmen der klinischen Routine nach ausführlicher Aufklärung durch ärztliche Mitarbeiter und mit schriftlicher Einverständniserklärung der Patient*innen. Die Dokumentation der erhobenen osteologischen Patient*innendaten erfolgte während des Klinikbetriebes auf gesicherten, internen Klinik-Rechnern mit dem Klinikinformationssystem (KIS1) zur Integration in die Datenbank „Organschäden und Komorbiditäten bei Morbider Adipositas“ des Adipositas-Centrums am UKE.

Sämtliche Voraussetzungen zur Verwendung und zum Schutz dieser Daten erfolgt in Übereinstimmung mit den im entsprechenden Ethikvotum (Aktenzeichen: PV-4889 vom 15.08.2015) erläuterten Grundsätzen. Ferner werden die Daten der Patient*innen unter den bereits beschriebenen, standardisierten Qualitäts- und Sicherheitsbedingungen vollständig anonymisiert, für den Zeitraum von 30 Jahren nach Abschluss der operationsbedingten Nachsorgeuntersuchungen archiviert und ausschließlich für medizinische Studien am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf bereitgestellt, die einen Zusammenhang mit krankhafter Adipositas untersuchen.

2.2 Patient*innenkollektiv

Im Rahmen der prospektiven Studie wurden zwischen Juni 2019 und Februar 2020 insgesamt 101 Adipositaspatient*innen mit erfolgter Indikationsstellung zur bariatrischen Therapie konsekutiv eingeschlossen und hinsichtlich des präoperativen muskuloskelettalen Status am Institut für Osteologie und Biomechanik untersucht. Es präsentierte sich ein tendenziell eher weibliches

Kollektiv, in der Altersgruppe zwischen 23 und 69 Jahren. Sämtliche Patient*innen hatten sich nach Ausschöpfen der entsprechenden konservativen Therapiemaßnahmen mit einem therapiebedürftig erhöhten BMI in der Sprechstunde des Adipositas-Centrums am UKE vorgestellt, und waren im Adipositas-Board für eine Operation geplant worden. Bei der statistischen Datenauswertung wurden keine Patient*innen ausgeschlossen, jedoch partiell Untersuchungsergebnisse exkludiert. Eine Selektion der Studienpatient*innen und Messergebnisse wurde aufgrund folgender Ein- und Ausschlusskriterien vorgenommen.

Einschlusskriterien:

(A) Schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme

(B) Erwachsenenalter (> 18 Jahre)

(C) Therapieindikation zur bariatrischen Behandlung

- BMI ≥ 40 kg/m² bzw. BMI ≥ 35 kg/m² mit entsprechenden Komorbiditäten
- Versagen multipler konservativer Therapiestrategien
- Positive Entscheidung im interdisziplinären Adipositas-Board

Ausschlusskriterien:

(A) Laborchemische Kontrollparameter

- undefinierte Messwerte (≥ 6 Monate präoperativ erhoben worden, außerhalb des Messbereiches)
- Technische Messstörungen (z.B. unzureichendes Probenmaterial, nicht fachgemäße/r Präparation bzw. Transport)

(B) Bildgebung des muskuloskelettalen Assessments

- Patient*innenverweigerung (z.B. akute Schmerzbeschwerden, Luftnot)
- Unzulängliche Durchführung (z.B. Bewegungsartefakte, Fehlpositionierung)
- Technische Messstörungen (z.B. Geräteausfall, Kapazitätslimit per Hersteller)

2.3 Laborchemische Analysen

Die laborchemische Diagnostik erfolgte routinemäßig durch das Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf. Die osteologische Laborkontrolle umfasst die Bestimmung von Calcium, Vitamin D oder korrekter Calcidiol (25(OH)D₃), Parathormon (PTH), knochenspezifische alkalische Phosphatase (eng. *bone alkaline phosphatase*, BAP) und Osteocalcin im Serum, sowie Desoxypyridinolin-Crosslinks im Urin absolut und im Verhältnis zur Kreatinin-Ausscheidung (DPD/Krea). Die teils geschlechterspezifischen normalen Referenzbereiche werden unter Punkt 3.1.3 differenziert dargestellt. Um hinsichtlich des Knochenstoffwechselstatus eine vergleichbare Vollständigkeit und Aktualität zu gewährleisten, wurden sämtliche relevanten laborchemischen Messparameter eingeschlossen, die binnen sechs Monaten vor der Vorstellung am IOBM erhoben wurden. Hierbei wurden die aktuellsten Laborparameter vor bariatrischer Operation als Ausgangswerte berücksichtigt.

2.4 Neuromuskuläres Assessment

Im Rahmen der osteologischen Routinediagnostik findet das neuromuskuläre Assessments (NMA) (siehe Anhang 8.3) zur Quantifizierung der neuromuskulären Kapazität (Muskelkraft und Balance) und Sturzrisikoeinschätzung Anwendung, bestehend aus drei standardisierten klinischen Tests mit hoher Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit. Die Untersuchungen umfassen die Handkraftmessung, den Romberg Test und den CRT (siehe Anhang 8.4–6) (182). Vor der klinischen Untersuchungseinheit werden die Patient*innen einmalig angehalten, ihre bestmögliche körperliche Leistung zu erbringen und während der Untersuchungen systematisch angeleitet, um eine möglichst konstante, vergleichbare Durchführung zu erreichen.

Die Ermittlung der maximalen Handkraft im Seitenvergleich erfolgt mittels Dynamometer (Leonardo Mechanograph® GF, Novotec Medical GmbH, Pforzheim, Deutschland) im aufrechten Sitz mit rumpfnah positioniertem Ellenbogen bei 90° Flexion im Ellenbogengelenk, parallel zum Körper ausgerichtet und Neutral-Null-Position des Handgelenks. Vor Beginn des Messvorgangs erfolgt eine einmalige

Kalibrierung des Dynamometers mittels Verstellrad. Der Dynamometer-Griff wird individuell an die Handgröße der Patient*innen angepasst, sodass die Mittelphalangen in entspannter Ausgangsstellung auf dem Griff ruhen. Pro Seite erfolgen je drei Messungen der maximal ausgeübten Handkraft über einen Zeitraum von maximal fünf Sekunden mit mindestens fünf Sekunden Pausenlänge zwischen den Messungen.

Für die Durchführung der beiden weiteren Untersuchungen wird eine quadratische Kraftmessplatte (Leonardo Mechanograph® GRFP, Novotec Medical GmbH, Pforzheim, Deutschland) verwendet, welche für die einfache, klinische Anwendung zur Erhebung des neuromuskulären Status optimiert ist. Auf der Basis einer stabilometrischen Bewegungsanalyse erfasst die Kraftmessplatte über vier Sensoren orts aufgelöste Bodenreaktionskräfte zur Bestimmung des Körperschwerpunktes (183). In Vorbereitung der Untersuchungen legen die Patient*innen schwere Kleidungsstücke und das Schuhwerk ab. Der Romberg Test wird auf der Kraftmessplatte stehend mit geschlossenen durchgestreckten Beinen und parallel ausgestreckten Armen in 90° Anteversion der Schultergelenke, sowie 90° Supination der Unterarme durchgeführt. Die Messungen erfolgen zweiphasig über die Dauer von je zehn Sekunden mit einer Pause von zehn Sekunden; zuerst mit geöffneten und darauffolgend mit geschlossenen Augen. Der statisch durchgeführte Test übersetzt die Körpergewichtskraftverteilung der Patient*innen gegenüber dem Lot im Stand in Schwankneigungen (Variationen des Kräftepunktes, eng. *center of pressure*, COP) zur klinisch relevanten Berechnung der Fläche der Standardellipse (Schwankungsindex, eng. *sway index*), der Weglänge und des Geschwindigkeits-Histogramms. Ferner werden die Ergebnisse mit und ohne Visuskontrolle verglichen.

Zuletzt erfolgt der CRT als dynamische Bewegungsanalyse der spinopelvinen neuromuskulären Kapazität. Zu diesem Zweck wurde eine spezielle Sitzbank in 45 cm Höhe oberhalb der Kraftmessplatte installiert. Der Test wird in sitzender Ausgangssituation bei schulterbreiter Fußposition begonnen. Die Patient*innen werden angewiesen, nach einem Signalton in fünf Zyklen repetitiv aufzustehen (mit vor der Brust verschränkten Armen bis zur vollständigen Durchstreckung der Beine) und sich jeweils anschließend kurz hinzusetzen. Durch den Mechanographen erfolgt die Aufzeichnung der Dauer pro Aufstehzyklus (in Sekunden), sowie die maximal auf die Platte ausgeübte Beinkraft (in Kilonewton,

kN). Letztere wird zum einen als absolute, zum anderen als relative Kraft im Seitenvergleich erfasst.

2.5 Skelettales Assessment und Ganzkörperanalyse

Neben den herkömmlichen bildgebenden Untersuchungsmethoden stellen die DXA und die HR-pQCT zwei unerlässlich informative Diagnostikverfahren zur Bestimmung des Skelettstatus dar. Im Folgenden sollen ihre Funktionsweisen und Anwendungsbereiche näher erläutert werden.

2.5.1 Dual-Energie-Röntgenabsorptionsmessung

Vor dem täglichen Einsatz der Osteodensitometrie (Lunar iDXA, GE Healthcare, Madison, WI, USA) erfolgt gemäß Herstellerempfehlung eine standardisierte Qualitätskontrolle, bei der eine etwa zehninminütige Referenzmessung am Phantom durchgeführt wird, um die Messgenauigkeit und Stabilität des Gerätes zu überprüfen und sicherzustellen. Für die anschließenden DXA-Untersuchungen liegen die Patient*innen in Rückenlage mit seitlich ausgestreckten Armen zentriert auf dem Messtisch (siehe Anhang 8.7).

Bevor die Untersuchung beginnt, werden die Füße der Patient*innen mit einem triangulären Block fixiert, um eine normierte parallele Ausrichtung und Immobilisation der Beine zu gewährleisten. Zur weiteren Vermeidung von Bewegungsartefakten und Reduktion von Metallartefakten werden die Patient*innen gebeten, während der Messung ruhig zu liegen und vor der Messung sämtliche abnehmbaren metallischen Gegenstände abzulegen. Die flächenbezogene Knochenmineraldichte (eng. *areal bone mineral density*) der Patient*innen wird mittels DXA routinemäßig lokal an der Lendenwirbelsäule und den proximalen Femora beidseits ermittelt (siehe Anhang 8.8), welche als bekannte Risikoregionen für osteoporotische Frakturen gelten. Durch die Nutzung eines Infrarot-Laserpointers wird der Messarm ausgerichtet und der Messbereich durch entsprechend geschultes Personal definiert. Daraufhin fährt dieser Arm die definierten Messbereiche manuell orientiert und computergesteuert ab und scannt die relevanten Körperregionen binnen weniger Minuten. Die Regionen von

Interesse (d. h. Wirbelsäule, Hüftgelenke beidseits), die mit Metallimplantaten (z. B. Spondylodesen, Hüftendoprothesen) versorgt sind, werden nicht gemessen.

Zusätzlich ergänzt ein Ganzkörperscan (siehe Anhang 8.9) die Ergebnisse um absolute, prozentuale und alterskorrelierte Analysen des Ganzkörperskeletts und der Körperkomposition hinsichtlich Fettmasse, Magermasse und Knochenmineraldichte. In Vorbereitung für die Messung werden die Hände der Patient*innen parallel am Körper mit mindestens einem Zentimeter Abstand zur Hüfte und nach oben ausgerichteten Daumen (in Normalposition) positioniert. Ferner werden die Patient*innen gebeten die Augen während der Messung geschlossen zu halten und möglichst ruhig zu liegen. Der Messarm scannt den Körper der Patient*innen systematisch von kranial ab. Um eine vollständige Ganzkörperanalyse durchzuführen, werden einige adipöse Patient*innen aufgrund des überproportionalen Bauchumfangs bei normalnormierter Messtischgröße links- bzw. rechtsseitig der Tisch-Mittellinie gelagert, gemessen. Im Anschluss wird der Scan seitengespiegelt, d. h. die vorliegenden Messergebnisse einer Körperhälfte werden auf die kontralaterale Seite extrapoliert.

2.5.2 Hochauflösende periphere quantitative Computertomographie

Der eingesetzte HR-pQCT-Scanner (XtremeCT, Scanco Medical, Brütisellen, Schweiz) wird zur Qualitätssicherung täglich mit einem durch den Hersteller bereitgestellten Phantom kalibriert und geprüft. Die Patient*innen werden im Sitzen gegenüber dem HR-pQCT positioniert (siehe Anhang 8.10) und vor der peripheren Knochenstrukturmessung bezüglich ihrer Händigkeit befragt. Die Messungen erfolgen entsprechend dem *in vivo* Protokoll der IOBM-Forschungsgruppe (104,184) standardisiert an der dominanten Seite der distalen Tibia und der nicht-dominanten Seite des distalen Radius (siehe Anhang 8.11). Im Falle vorausgehender Frakturen im Messbereich der zu untersuchenden Seite, gegebenenfalls mit postoperativ persistierenden Metallimplantaten, wird der Scan an der kontralateralen Extremität durchgeführt. Zur Definition des Messbereiches erfolgt eine Scout-Aufnahme der entsprechenden Gelenke in anterior-posterior Projektion. In der Scout-Ansicht wird durch geschultes medizinisches Personal, entsprechend definierter anatomischer Orientierungspunkte (entlang des

proximalen radiokarpalen und talokruralen Gelenkspaltes), manuell eine Referenzlinie positioniert. Der standardisierte Scanbereich beginnt ab einem für Radius und Tibia spezifisch voreingestellten Abstand (ca. 2 - 3 Zentimeter) zur manuell festgelegten Referenzlinie und umfasst 110 Schichtaufnahmen. Da die normierten Arm- und Beinschienen des Herstellers die HR-pQCT-Messungen bei den adipösen Patient*innen limitierten, erfolgte in der initialen Studienphase eine Größenanpassung von zwei Ersatzschienen.

Zur weiterführenden Beurteilung der morphologischen Auswirkungen auf die Knochenmikrostruktur unter morbidem Adipositas werden die Messergebnisse der Patient*innen des Kollektivs mit einer normalgewichtigen alters-, geschlechter- und ortsspezifischen Referenzgruppe (185) ins Verhältnis gesetzt. Die Verwendung der meisten HR-pQCT-Messparameter ermöglicht eine DXA- und FRAX-unabhängige Evaluation des Frakturrisikos, mit Ausnahme einiger Parameter, wie beispielsweise Tt.CSA und Ct.Po (186), welche aufgrund dessen nicht evaluiert werden. Ebenfalls wird auf die Anwendung einer FEA verzichtet.

2.6 Statistische Auswertung

Im Folgenden werden die Datensätze der Patient*innen, derzeit lediglich aus präoperativen Untersuchungsergebnissen bestehend, mittels SPSS 26 Software (Version 26.0, IBM, Armonk, NY, USA) ausgewertet und in Form deskriptiver Statistik aufgearbeitet. Um die Unterschiede zwischen den unabhängigen, normalverteilten Studiengruppen hinsichtlich der Signifikanz zu testen, wird der ungepaarte zweiseitige T-Test angewendet. Unterschiede zwischen den Gruppen sind mit einem Asterisk gekennzeichnet, sofern das Signifikanzniveau bei $p \leq 0,05$ liegt. Für die statistischen Korrelationsanalysen und grafischen Abbildungen wird GraphPad Prism 7 (GraphPad Software, Inc., USA) verwendet. Die quantitativen Merkmale sind als Mittelwert \pm SD dargestellt. Die Normalverteilung der Daten wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test getestet.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Patient*innenkollektiv

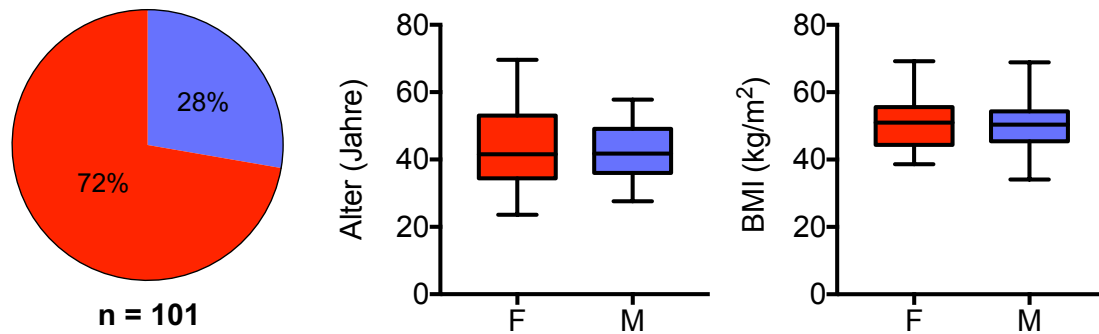


Abb. 8 Repräsentative und geschlechterspezifische demografische Darstellung des Patient*innenkollektivs: (F) = Frauen, rot; (M) = Männer, blau.

Initial erfolgte die Auswertung der gewonnenen Patient*innendaten dahingehend, das Patient*innenkollektiv demografisch vorzustellen (Abb. 8, Tab. 6). Insgesamt wurden im Rahmen dieser prospektiven Studie zwischen Juni 2019 und Februar 2020 insgesamt 101 Adipositaspatient*innen bzw. 73 Frauen und 28 Männer mit erfolgter Indikationsstellung zur bariatrischen Therapie konsekutiv eingeschlossen und hinsichtlich des präoperativen muskuloskelettalen Status untersucht.

Tab. 6 Demographie des Kollektivs. Fettschrift = Signifikanz ($p < 0,05$).

Demographie	Frauen Mittelwert \pm SD	Männer Mittelwert \pm SD	p
Alter (Jahre)	43,1 \pm 11,4	42,0 \pm 8,4	0,635
Körpergröße (cm)	167,0 \pm 7,1	179,9 \pm 6,4	<0,0001
Körpergewicht (kg)	142,7 \pm 22,7	162,6 \pm 28,3	<0,001
BMI (kg/m ²)	51,1 \pm 7,2	50,1 \pm 7,2	0,534

Das durchschnittliche Alter der Frauen respektive Männer betrug 43,1 \pm 11,5 Jahre (Spannweite: 23,6 – 69,6 Jahre) bzw. 42,0 \pm 8,3 Jahre (Spannweite: 27,6 – 57,8 Jahre). Der durchschnittliche BMI für die Frauen lag bei 51,2 \pm 7,2 kg/m² (Spannweite: 38,6 – 69,2 kg/m²) und für die Männer bei 49,8 \pm 7,3 kg/m² (Spannweite: 34,1 – 68,9 kg/m²). Ein männlicher Patient hatte den BMI von 35

kg/m², indikativ für eine bariatrische Therapie, grenzwertig unterschritten; wurde jedoch aufgrund der fortgeschrittenen Adipositas-assoziierten Begleiterkrankungen für die Operation geplant. Zum Zeitpunkt der operativen Indikationsstellung zeigten sich keine relevanten geschlechterspezifischen Unterschiede hinsichtlich des durchschnittlichen Alters und BMI der Patient*innen. Die Frauen erreichten im Mittel tendenziell höhere BMI-Werte bei geringerer durchschnittlicher Körpergröße proportional zum Körpergewicht.

Tab. 7 Inzidenz der angewandten operativen Eingriffe des Kollektivs.

Operationsverfahren	Frauen	Männer	Gesamt
RYGB	16/73	4/28	20/101
SG	52/73	23/28	75/101
Alternative	2/73	1/28	3/101
keine OP	3/73	0/28	3/101

Sämtliche Operationen erfolgten in minimal-invasiver Schlüssellochtechnik beziehungsweise laparoskopisch. Hinsichtlich der durchgeführten Operationen (Tab. 7) zeigte sich eine deutliche Präferenz der operativen Verfahrenstechnik mittels Schlauchmagen (n = 75/101) gegenüber dem Magenbypass (n = 20/101), wobei die übrigen Patient*innen (n = 6/101) nach einem alternativen operativen Verfahren (n = 2 Mini-Bypass; n = 1 BPD) oder bisher nicht bariatrisch operiert wurden (n = 3). Bezüglich der bariatrisch unbehandelten Patient*innen wurde der operative Eingriff bei einer Patientin aufgrund eines ungeklärten Gewichtsverlusts von ca. 20 Kilogramm binnen vier Wochen präoperativ sistiert. Die übrigen beiden Patientinnen waren zum derzeitigen Studienstand weiterhin für eine bariatrische Operation gelistet. Drei der insgesamt einhundert eins Adipositaspatient*innen waren bereits bariatrisch vorbehandelt (n = 1 RYGB, n = 2 SG) und stellten sich nach erfolgloser chirurgischer Therapie im Adipositas-Centrum des UKE vor. Die Post-SG-Patient*innen wurden *per* BPD- und Mini-Bypass-Verfahren revidiert, während die Post-RYGB-Patientin gemäß dem Ausgangsverfahren revidiert wurde. Die beiden Mini-Bypass-Verfahren erfolgten primär und sekundär nach vorausgegangener SG. Die Inzidenzen der Operationsverfahren unterschieden sich nicht im Geschlechtervergleich zwischen Frauen (22% vs. 71% vs. 3%) und Männern (14% vs. 82% vs. 4%).

3.1.2 Komorbiditäten

Im Rahmen der Studie erfolgte zusätzlich ein präoperatives anamnestisches Screening bezüglich der gewichtsassoziierten Komorbiditäten der Adipositas unter Berücksichtigung der folgenden Erkrankungen: Diabetes Typ 1 und 2 (T1DM, T2DM), Dyslipidämie, Fettleber (lat. *Steatosis hepatis*), Gastroösophagealer Reflux (eng. *gastroesophageal reflux disease*, GERD), aHTN, Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (eng. *obstructive sleep apnea syndrome*, OSAS), chronische obstruktive Lungenerkrankung (eng. *chronic obstructive pulmonary disease*, COPD), Asthma, Depression, Arthrose, Arthritis, PCOS. Das Patient*innenkollektiv unterteilte sich diesbezüglich in sechs Subgruppen ohne (n = 6) bzw. mit einer (n = 23), zwei (n = 36), drei (n = 20), vier (n = 11) oder fünf (n = 5) kumulativ bestehenden Adipositas-relevanten Begleiterkrankungen (Abb. 9). Zu den häufigsten Komorbiditäten zählten die aHTN (54/101), die Dyslipidämie (40/101), und der T2DM (33/101). Die Diabetesinzidenz ist gegebenenfalls unterrepräsentiert, da ein bei 14 Patient*innen bestehender Prädiabetes bzw. bei 2 Patientinnen bekannter Gestationsdiabetes in dieser Gruppe nicht berücksichtigt wurde.

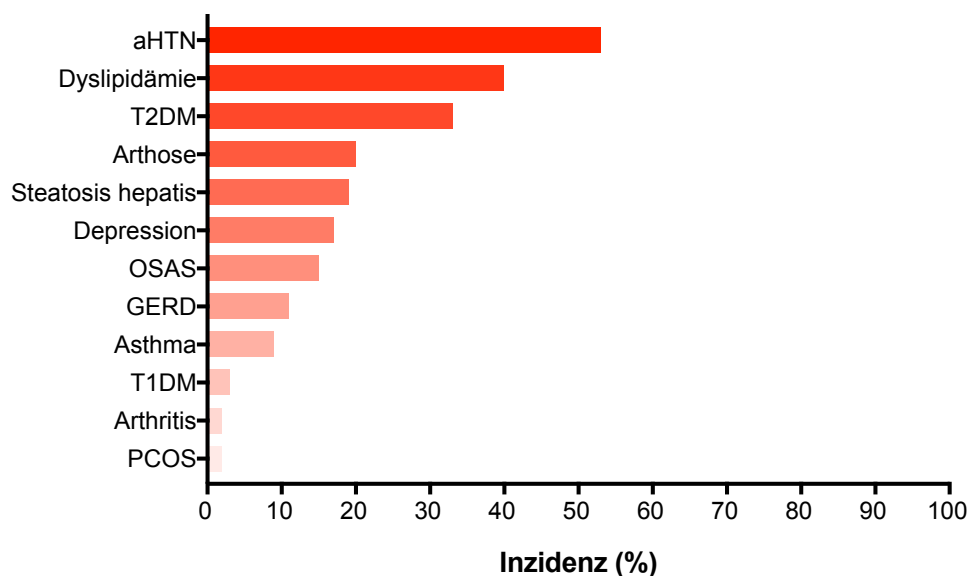


Abb. 9 Inzidenz gewichts-assoziierten Komorbiditäten des Patient*innenkollektivs (in %).

3.1.3. Laborchemische Analyse

Tab. 8 Calciumhomöostase-Labor des Kollektivs. Fettschrift = Signifikanz ($p < 0,05$).

Calciumhomöostase	Frauen Mittelwert \pm SD	Referenzbereich	Männer Mittelwert \pm SD	Referenzbereich	p
Calcium (mmol/l)	2,3 \pm 0,1	2,08 – 2,65	2,3 \pm 0,1	2,13 – 2,63	0,719
Phosphat (mmol/l)	1,0 \pm 0,2	0,78 – 1,65	0,9 \pm 0,2	0,77 – 1,50	0,154
25(OH)D ₃ (μ g/l)	17,2 \pm 9,1	30 – 60	17,2 \pm 9,2	30 – 60	0,992
1,25(OH) ₂ D ₃ (ng/l)	47,4 \pm 18,4	20 – 79	55,3 \pm 20,5	20 – 79	0,070
PTH (ng/l)	111,3 \pm 120,4	18,4 – 80,1	100,3 \pm 51,6	17 – 84	0,647

Die laborchemischen Parameter der Calciumhomöostase der Patient*innen mit Adipositas wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen und Männern auf (Tab. 8). Im gesamten Patient*innenkollektiv zeigten sich jedoch deutliche Auffälligkeiten gegenüber den normalen Referenzbereichen bezüglich der durchschnittlichen Vitamin D- und PTH-Serumspiegel (Abb. 10). Bei reduzierten 25(OH)D₃- und erhöhten PTH-Werten von 17,2 \pm 9,1 μ g/l und 108,3 \pm 105,8 ng/l im Mittel hatten entsprechend absolut 64/72 (bzw. 89%) und 22/27 (bzw. 82%) der Frauen respektive Männer des Kollektivs einen Vitamin-D-Mangel (definiert als 25(OH)D₃ < 30 μ g/l).

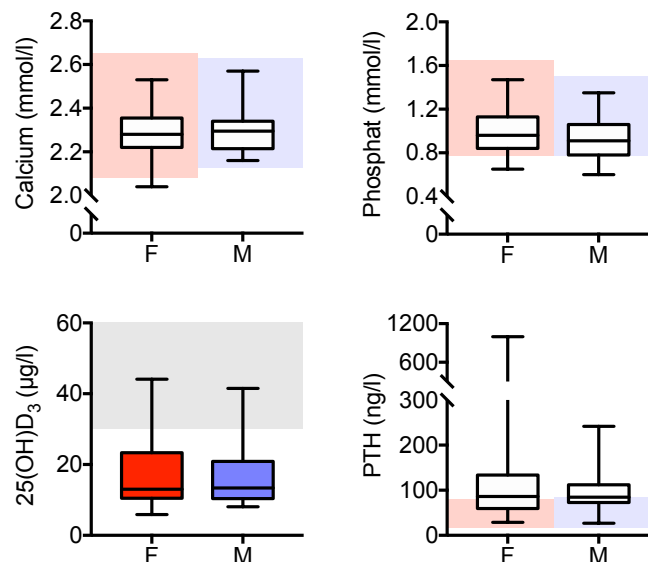


Abb. 10 Laborparameter der Calciumhomöostase des Patient*innenkollektivs. Normale Referenzbereiche sind geschlechterspezifisch heller farblich unterlegt.

Ferner wurde bei 37/72 (bzw. 51%) der Frauen und 16/26 (bzw. 56%) der Männer mit einem erhöhten PTH-Spiegel nach Ausschluss einer primären

Genese ein sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT) diagnostiziert. Bei 48/53 (bzw. ca. 91%) Patient*innen mit einem erhöhten PTH-Spiegel bestand ein sogenanntes Malassimilationssyndrom mit assoziierter enteraler Calciumaufnahme infolge eines Vitamin-D-Mangels. Zusätzlich wiesen 19/53 (bzw. 36%) der sHPT-Patient*innen eine renale (moderate Niereninsuffizienz) bzw. hepatische (Leberzirrhose, Fettleber) Komponente auf. Präoperative Serumcalcium- und Serumphosphatspiegel waren größtenteils normwertig (100/101 und 86/99 bzw. ca. 99% und 87%), wobei die männlichen Patienten durchschnittlich leicht niedrigere Phosphat-Serumspiegel präsentierten.

Tab. 9 Knochenstoffwechsel-Labor des Kollektivs. Fettschrift = Signifikanz ($p < 0,05$).

Knochenstoffwechsel	Frauen Mittelwert \pm SD	Referenzbereich	Männer Mittelwert \pm SD	Referenzbereich	p
BAP ($\mu\text{g/l}$)	14,3 \pm 9,1	4,9 – 26,6	13,9 \pm 9,2	4,9 – 26,6	0,852
Osteocalcin ($\mu\text{g/l}$)	14,1 \pm 4,6	6,5 – 42,3	13,9 \pm 4,6	6,5 – 42,3	0,906
DPD/Krea (nmol/mmol)	7,3 \pm 3,1	3 – 7	5,0 \pm 1,3	2 – 5	0,001
DPD (nmol/l)	100,9 \pm 74,1		72,5 \pm 34,1		0,090

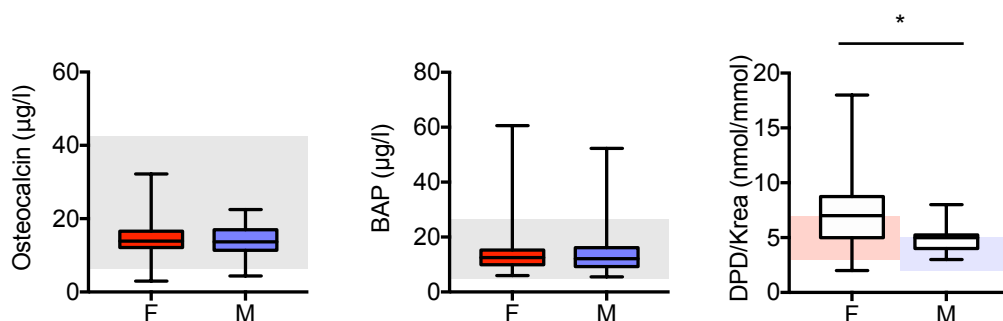


Abb. 11 Knochenstoffwechsel-Laborparameter des Patient*innenkollektivs. Normale Referenzbereiche sind geschlechterspezifisch heller farblich unterlegt. (*) markiert Signifikanzen ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Referenzwerte.

Im Knochenstoffwechsellabor der adipösen Patient*innen vor bariatrischer Therapie (Tab. 9, Abb. 11) fielen ebenfalls relevante Aberrationen auf. Zum einen präsentierte sich Osteocalcin, ein Knochenformationsmarker, tendenziell reduziert, sowie unterhalb des Referenzbereiches bei 14/48 (bzw. 29%) und 7/17 (bzw. 41%) Frauen respektive Männern. Zum anderen zeigten sich die DPD Crosslinks, als Anzeichen einer aktivierten Knochenresorption, durchschnittlich hochnormal und bei 17/55 (bzw. 31%) der Frauen und 14/19 (bzw. 74%) der Männer geschlechterspezifisch erhöht. Ferner zeigte sich zwischen Männern und Frauen ein erwarteter signifikanter Unterschied der durchschnittlichen DPD Crosslinks im

Urin in Abhängigkeit des Urin-Kreatinin-Spiegels, gemäß eines höheren Referenzbereiches geltend für Frauen. Die BAP, als weiterer relevanter Knochenformationsmarker, zeigte sich hingegen größtenteils normwertig und tendenziell als gewichtsunabhängiger Parameter. Die Veränderungen der laborchemischen Parameter wiesen bei einem relevanten Anteil der adipösen Patient*innen auf eine osteokatabole Stoffwechsellage hin. Das bereits präoperativ bestehende metabolische Risiko für die Knochengesundheit betraf insbesondere die männlichen Patienten des Kollektivs.

3.1.4 Neuromuskuläres Assessment

Tab. 10 Neuromuskuläres Assessment des Kollektivs. Fettschrift = Signifikanz ($p < 0,05$).

Knochenstoffwechsel	Frauen Mittelwert \pm SD	Männer Mittelwert \pm SD	<i>p</i>
GF max (kg)	27,5 \pm 5,7	45,1 \pm 10,3	<0,0001
GF max/min (ratio)	1,2 \pm 0,2	1,1 \pm 0,1	0,238
COP length EO (mm)	161,3 \pm 52,9	195,0 \pm 59,3	0,002
COP length EC (mm)	280,5 \pm 118,2	356,5 \pm 149,1	0,020
COP area EO (cm ²)	2,10 \pm 2,53	2,65 \pm 1,27	0,296
COP area EC (cm ²)	4,74 \pm 4,54	7,76 \pm 6,22	0,017
COP velocity EO (m/s)	2,76 \pm 0,99	3,45 \pm 1,14	0,001
COP velocity EC (m/s)	5,03 \pm 2,25	6,79 \pm 2,92	0,005
CRT time/cycle (s)	2,28 \pm 0,62	2,22 \pm 0,61	0,688
CRT PWR (ratio)	6,67 \pm 1,62	8,33 \pm 2,07	<0,0001
CRT force max (kN)	1,23 \pm 0,07	1,26 \pm 0,09	0,081
CRT force max/TM (N/kg)	9,28 \pm 1,59	8,43 \pm 1,73	0,025
CRT force max/LM (N/kg)	20,94 \pm 2,71	16,66 \pm 1,74	<0,0001

Das neuromuskuläre Assessment offenbarte unterschiedliche körperliche Leistungsfähigkeiten im Geschlechtervergleich (Tab. 10). Während die männlichen Patienten physiologisch bedingt ein überlegenes Kraftpotenzial demonstrierten, zeigten die weiblichen Patienten eine höhere Gleichgewichtskontrolle.

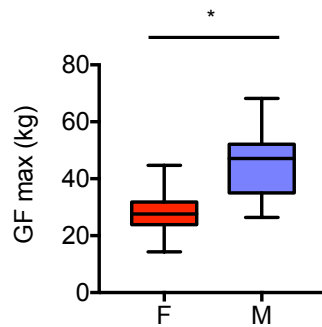


Abb. 12 Geschlechterspezifischer Vergleich der maximalen Handkraft in kg (GF max) des Patient*innenkollektivs erfasst mittels Dynamometer. (*) markiert Signifikanzen.

Die signifikant dominanten Messergebnisse bei den Männern ergaben eine höhere maximale Handkraft (Frauen $27,6 \pm 5,7$ vs. Männer $44,2 \pm 11,1$ kg) detektiert mittels Dynamometer (Abb. 12), sowie ein höheres Leistungsgewicht (Frauen $6,7 \pm 1,6$ vs. Männer $8,2 \pm 2,1$) im CRT (Abb. 13).

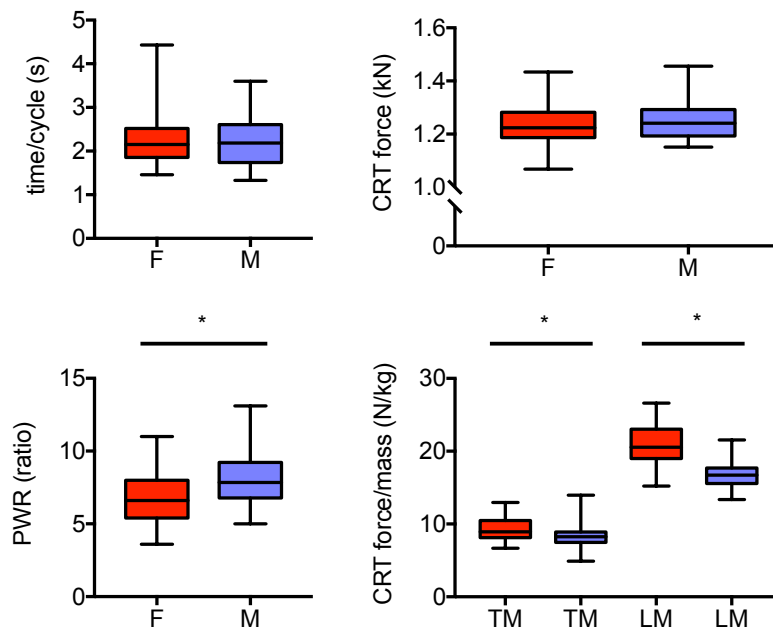


Abb. 13 Geschlechterspezifischer Vergleich des Leistungsgewichtes (PWR) und der Beinkraft in Relation zur Gesamtmasse (total mass, TM), sowie Fettfreien Masse (lean mass, LM) des Patient*innenkollektivs während des CRTs. (*) markiert Signifikanzen.

Die weiblichen Patienten erzielten signifikant bessere Messergebnisse hinsichtlich sämtlicher Gleichgewichtsparameter beim Romberg Test (Abb. 14). Entsprechend waren die Schwankungspfadlänge (eng. COP length), -fläche (eng. COP area) und -geschwindigkeit (eng. COP velocity) unter den Männern sowohl bei geöffneten, als auch bei geschlossenen Augen signifikant erhöht und mit einer höheren Schwankungsneigung assoziiert.

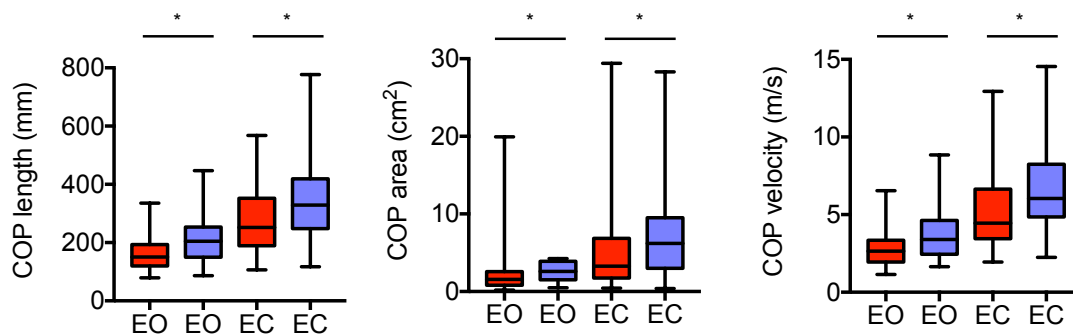


Abb. 14 Geschlechterspezifischer Vergleich der Schwankungspfadlänge, -fläche und -geschwindigkeit (entsprechend COP length, area und velocity) des Patient*innenkollektivs im Romberg Test mit geöffneten (EO) und geschlossenen Augen (EC). (*) markiert Signifikanzen.

Weiter zeigten die Männer im CRT durchschnittlich eine kürzere Dauer pro Aufstehzyklus (Frauen $2,3 \pm 0,6$ vs. Männer $2,2 \pm 0,6$ s) und eine höhere Beinkraft (Frauen $1,2 \pm 0,1$ vs. Männer $1,3 \pm 0,1$ kN); indikativ für eine überlegene spinopelvine neuromuskuläre Kapazität. Setzte man die Beinkraft jedoch ins Verhältnis zur Gesamtmasse (Frauen $9,2 \pm 1,6$ vs. Männer $8,5 \pm 1,8$ N/kg), waren die Frauen den Männern kräftemäßig überlegen, und dieser Effekt verstärkte sich noch im Verhältnis zur Fettfreien Masse (Frauen $20,9 \pm 2,7$ vs. Männer $17,0 \pm 2,3$ N/kg) auf ein statistisches Signifikanzniveau.

3.1.5 Skelettales Assessment und Ganzkörperanalyse

Tab. 11 Knochendichtemessungen des Kollektivs. Fettschrift = Signifikanz ($p < 0,05$).

DXA	Frauen	Männer	p
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	
T-Wert spinal	1,1 \pm 1,2	- 0,2 \pm 1,1	<0,0001
Z-Wert spinal	0,2 \pm 1,4	- 0,9 \pm 1,1	0,001
T-Wert spinal min	0,7 \pm 1,2	- 0,5 \pm 1,1	<0,0001
Z-Wert spinal min	- 0,2 \pm 1,3	- 1,2 \pm 1,1	0,001
T-Wert femoral min	0,6 \pm 1,4	- 0,1 \pm 0,9	0,019
Z-Wert femoral min	0,1 \pm 1,3	- 0,3 \pm 0,8	0,203
T-Wert Ganzkörper	2,4 \pm 1,2	1,6 \pm 1,3	0,002
Z-Wert Ganzkörper	1,1 \pm 1,1	0,6 \pm 1,3	0,058

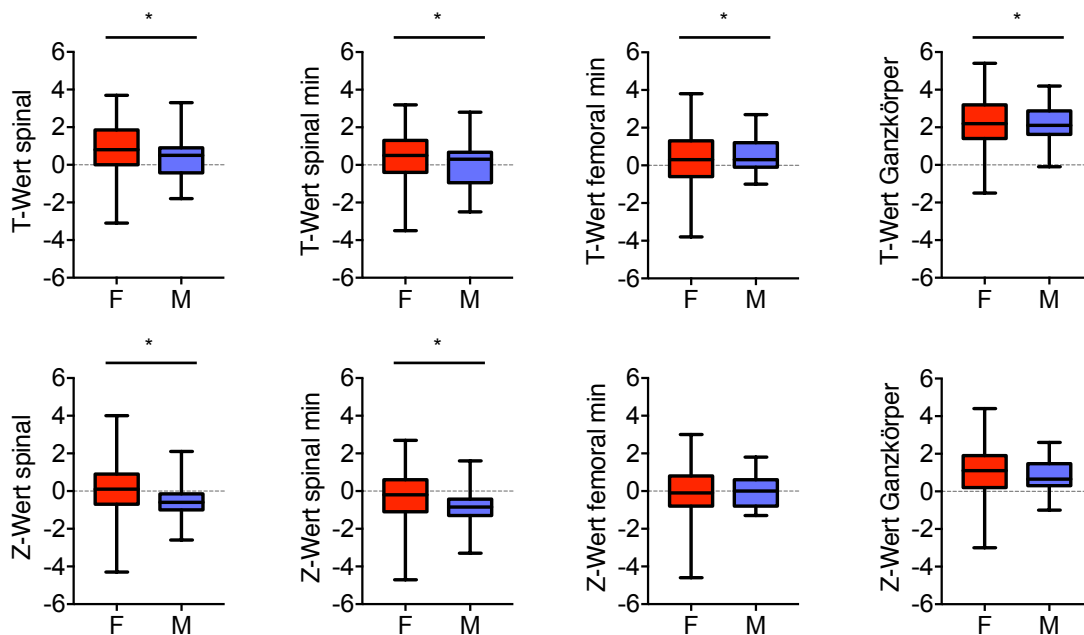


Abb. 15 Geschlechterspezifischer Vergleich der Knochendichteparameter (T- und Z-Werte) in DXA-Technologie regional und systemisch. (*) markiert Signifikanzen.

Basierend auf der standardisierten Knochendichtemessung klinisch relevanter Osteoporose-Risikoregionen und mittels Bestimmung der geschlechterspezifischen Standardabweichung in Form des T-Wertes hatten 78/101 Patient*innen (78% der Frauen vs. 75% der Männer) eine Knochendichte im normalen Referenzbereich, 19/101 Patient*innen (18% der Frauen vs. 21% der Männer) eine Osteopenie und 4/101 Patient*innen (4% aller Frauen vs. 4% aller Männer) eine Osteoporose. Drei der vier Osteoporose- Patient*innen wurden im Rahmen der muskuloskelettalen Untersuchungen erstdiagnostiziert. Es bestanden keine geschlechterspezifischen Unterschiede hinsichtlich der Inzidenzen von Osteopenie und Osteoporose.

In Bezug auf die durchschnittlichen Knochendichteverhältnisse (Tab. 11, Abb. 15) erwiesen sich jedoch sämtliche Parameter der männlichen gegenüber den weiblichen Patienten als reduziert, wobei lediglich die altersspezifischen Z-Werte für den Ganzkörper und die Oberschenkel bzw. Hüften keine signifikanten Unterschiede ergaben. Die geschlechterspezifischen Unterschiede boten sich am deutlichsten spinal dar, weniger femoral und am geringsten ausgeprägt für das gesamte Skelett. Im relativen Vergleich beider Geschlechter unterschieden sich die in der Literatur häufig verwendeten T-Werte der gesamten Wirbelsäule (Durchschnittswerte: L1-4) nicht wesentlich von den klinisch relevanten niedrigsten

T-Werten über mindestens zwei aufeinanderfolgende Wirbelkörper (Minimalwerte, z.B. L1-2), was sich in den Inzidenzen von Osteopenie und Osteoporose widerspiegelte. Absolut betrachtet, zeigten die spinalen Minimalwerte jedoch Annäherungen an einen durchschnittlichen bzw. osteopenen Knochenstatus der Frauen respektive Männer. Ferner ergab die Berücksichtigung der altersentsprechenden Z-Werte weitere reduktive Effekte auf sämtliche Knochendichteparameter um 0,5-1,3 bzw. 0,2-1,0 SDs bei den Frauen respektive Männern. Diese Auswirkungen zeigten sich erwartungsgemäß vor dem Hintergrund eines zwar relativ jungen, jedoch aufgrund der Risikokonstellation (siehe Kapitel 1.3) gefährdeten Patient*innenkollektivs. Bei einem vergleichbaren Durchschnittsalter der Patient*innengruppen demonstrierten die Frauen eine deutlichere relative Reduktion der Knochendichte in Altersabhängigkeit. Geschlechterunspezifisch präsentierte sich der minimale Z-Wert spinal als niedrigster Knochendichteparameter. Hinsichtlich der T-Werte wiesen die Frauen und Männer femoral respektive spinal betonte Reduktionen der Knochendichte auf. Im Gegensatz dazu offenbarte das gesamte Skelett geschlechterunspezifisch und deutlich die überdurchschnittlichsten Knochendichteverhältnisse.

Tab. 12 Ganzkörperanalyse des Kollektivs. Fettschrift = Signifikanz ($p < 0,05$).

DXA	Frauen	Männer	p
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	
BMD Kopf (mg HA/cm ³)	2,420 \pm 0,245	2,201 \pm 0,319	0,001
BMD Arme (mg HA/cm ³)	1,004 \pm 0,117	1,087 \pm 0,131	0,004
BMD Beine (mg HA/cm ³)	1,352 \pm 0,144	1,455 \pm 0,148	0,002
BMD Rumpf (mg HA/cm ³)	1,134 \pm 0,108	1,168 \pm 0,098	0,166
BMD Rippen (mg HA/cm ³)	1,025 \pm 0,102	1,121 \pm 0,116	0,0001
BMD Pelvis (mg HA/cm ³)	1,128 \pm 0,139	1,137 \pm 0,109	0,780
BMD Wirbelsäule (mg HA/cm ³)	1,315 \pm 0,138	1,302 \pm 0,126	0,687
BMD gesamt (mg HA/cm ³)	1,325 \pm 0,117	1,360 \pm 0,128	0,208
Gesamtmasse (kg)	140,3 \pm 22,0	155,9 \pm 23,0	0,003
Gesamtmasse Knochen (kg)	2,9 \pm 0,4	3,4 \pm 0,4	<0,0001
Knochenanteil (%)	2,1 \pm 0,3	2,2 \pm 0,4	0,063
Gesamtmasse Fettfrei (kg)	60,4 \pm 7,9	77,0 \pm 7,5	<0,0001
Muskelanteil (%)	43,4 \pm 4,1	50,0 \pm 5,4	<0,0001
Gesamtmasse Fett (kg)	77,0 \pm 16,4	75,5 \pm 18,0	0,692
Fettanteil gesamt (%)	54,5 \pm 4,3	47,8 \pm 5,7	<0,0001
Androide Fettverteilung (%)	63,4 \pm 4,8	61,2 \pm 5,8	0,062
Gynoide Fettverteilung (%)	56,6 \pm 4,5	46,3 \pm 7,5	<0,0001

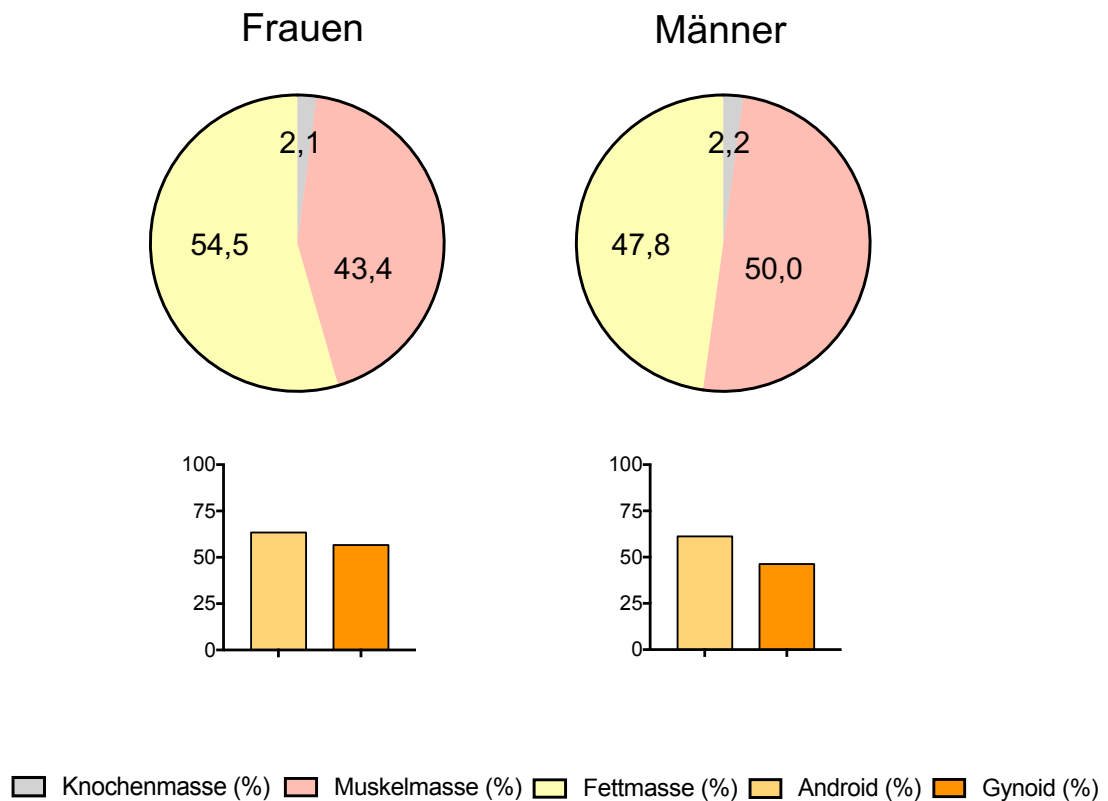


Abb. 16 Geschlechterspezifischer Vergleich der durchschnittlichen Gewebeverteilung mittels DXA ermittelt. Hierbei wurde der BMC zu der Gewebemasse addiert, um ebenfalls den Knochenmasseanteil in Prozent errechnen zu können.

In der Ganzkörperanalyse (Tab. 12) präsentierten die Männer im Durchschnitt höhere Knochen- und Fettfreie Massen, gegenüber einer durchschnittlich erhöhten Fettmasse unter den Frauen. Die hormonell bedingten geschlechterspezifischen physiologischen Unterschiede zeigten sich außerdem vor dem Hintergrund signifikant unterschiedlicher Körpergrößen und assoziiertem Körpergewicht (siehe 3.1.1). Bei der Beurteilung der relativen Körperzusammensetzung durch eine BMI-unabhängige Analyse der prozentualen Gewebeanteile unter Berücksichtigung des BMC (Abb. 16) relativierten sich diese geschlechterspezifischen Ausprägungen. Vor diesem Hintergrund offenbarte sich der Knochenanteil bei den Frauen nicht mehr signifikant reduziert (bzw. homogenisiert), der Muskelanteil weiterhin konstant signifikant reduziert und der Fettanteil signifikant erhöht (bzw. heterogenisiert) gegenüber den Männern.

Die durchschnittliche Skelettkonfiguration wies teils signifikante regionale Unterschiede zwischen den Geschlechtern auf. Während die Frauen diesbezüglich dichter mineralisierte Schädel hatten, zeigten die Männer knochendichtere Rippen

und Extremitäten. Des Weiteren präsentierte das gesamte männliche Skelettsystem (exklusive der Wirbelsäule) nicht signifikant erhöhte Knochendichteverhältnisse. Erwartungsgemäß geschlechterunspezifisch waren sowohl der Schädel, als auch die unteren Extremitäten in Relation zum Gesamtskelett der Adipositaspatient*innen überdurchschnittlich und die oberen Extremitäten am deutlichsten ausgeprägt unterdurchschnittlich mineralisiert.

Hinsichtlich der Fettdepotverteilung boten die Frauen gegenüber den Männern einen leicht erhöhten androgenen, sowie einen signifikant ausgeprägt erhöhten gynoiden Fettanteil dar.

Tab. 13 Periphere Mikroarchitektur des Kollektivs. Fettschrift = Signifikanz ($p < 0,05$).

HR-pQCT Radius distal	Frauen Mittelwert \pm SD	Männer Mittelwert \pm SD	p
Ct. bone area (mm ²)	60,96 \pm 12,09	70,42 \pm 12,44	0,002
Tr. bone area (mm ²)	234,85 \pm 61,58	331,65 \pm 84,61	<0,0001
Ct.Pm (mm)	76,6 \pm 9,0	90,3 \pm 10,0	<0,0001
Ct.Th (mm)	0,808 \pm 0,199	0,792 \pm 0,180	0,742
BV/TV (ratio)	0,150 \pm 0,029	0,161 \pm 0,028	0,110
Tb.N (1/mm)	2,392 \pm 0,282	2,428 \pm 0,216	0,581
Tb.Th (mm)	0,062 \pm 0,009	0,065 \pm 0,008	0,139
Tb.Sp (mm)	0,366 \pm 0,097	0,350 \pm 0,043	0,443
Total BMD (mg HA/cm ³)	342,4 \pm 67,6	324,6 \pm 53,7	0,261
Ct.BMD (mg HA/cm ³)	813,0 \pm 59,0	791,7 \pm 52,9	0,132
Tb.BMD (mg HA/cm ³)	177,9 \pm 34,8	189,9 \pm 35,4	0,160
<hr/>			
HR-pQCT Tibia distal			
Ct. bone area (mm ²)	140,71 \pm 30,98	163,66 \pm 26,25	0,002
Tr. bone area (mm ²)	634,35 \pm 136,43	820,70 \pm 167,25	<0,0001
Ct.Pm (mm)	113,1 \pm 10,7	126,9 \pm 11,0	<0,0001
Ct.Th (mm)	1,259 \pm 0,300	1,305 \pm 0,267	0,522
BV/TV (ratio)	0,159 \pm 0,031	0,164 \pm 0,030	0,580
Tb.N (1/mm)	2,705 \pm 0,376	2,707 \pm 0,245	0,982
Tb.Th (mm)	0,059 \pm 0,010	0,061 \pm 0,012	0,537
Tb.Sp (mm)	0,318 \pm 0,059	0,312 \pm 0,032	0,605
Total BMD (mg HA/cm ³)	324,2 \pm 57,4	314,0 \pm 47,3	0,449
Ct.BMD (mg HA/cm ³)	818,4 \pm 53,9	813,0 \pm 47,6	0,677
Tb.BMD (mg HA/cm ³)	193,4 \pm 38,7	196,5 \pm 35,4	0,740

In der Knochenstrukturanalyse zeigten lediglich die geometrischen Parameter hinsichtlich der Durchschnittswerte signifikante geschlechterspezifische Unterschiede (Tab. 13, Abb. 17). Sowohl am Radius, als auch an der Tibia präsentierten die männlichen Patienten einen größeren kortikalen Umfang mit einhergehend erhöhten kortikalen und trabekulären Querschnittsflächen im Vergleich zu den Frauen. Wenngleich sich die weiteren mikrostrukturellen

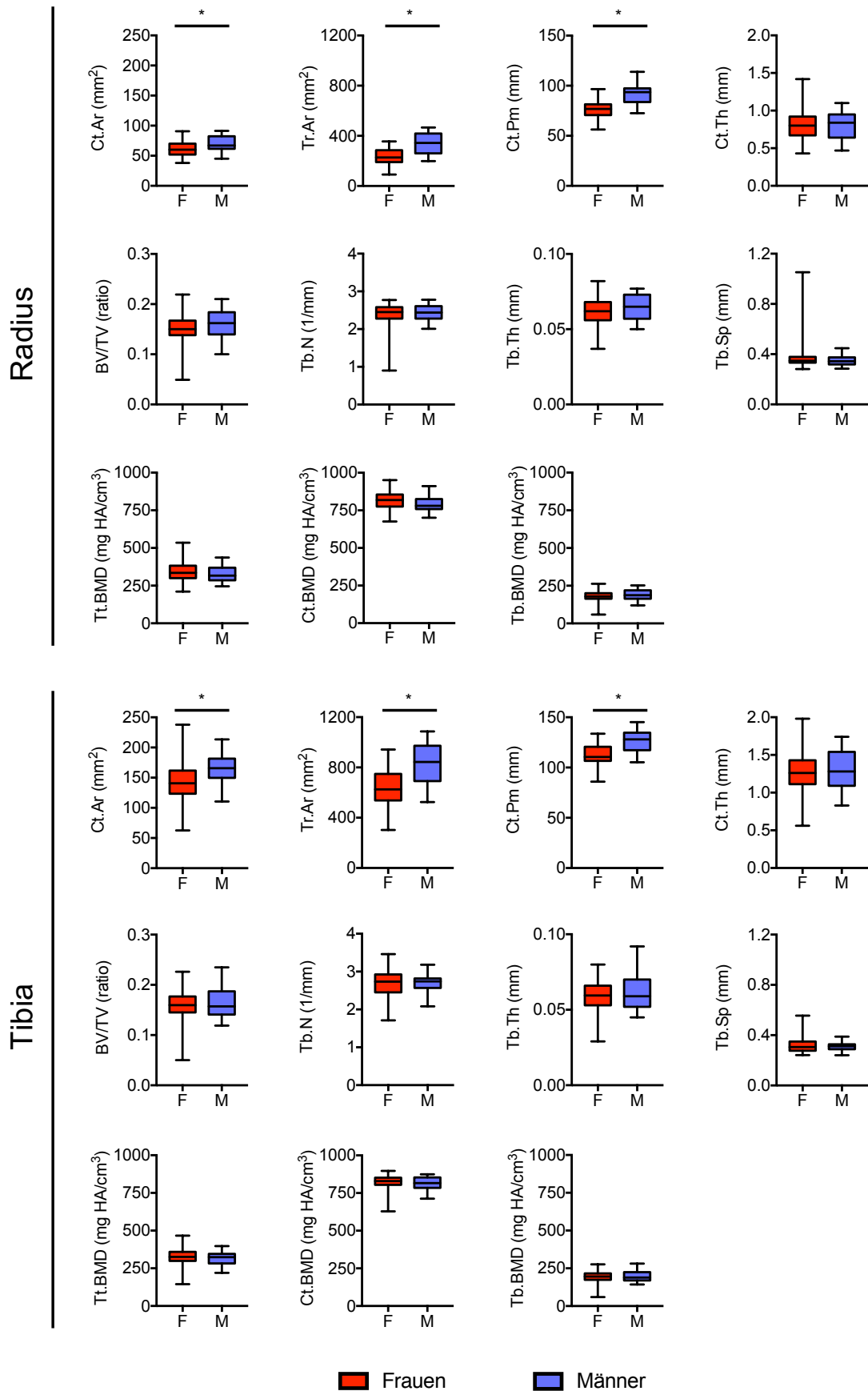


Abb. 17 Geschlechter- und ortsspezifischer Vergleich der peripheren mikrostrukturellen Knochenparameter des Radius und der Tibia mittels HR-pQCT ermittelt. (*) markiert Signifikanzen.

Knochenparameter im Geschlechtervergleich ortsunabhängig nicht signifikant unterschieden, wiesen die Frauen auf einer geringeren Querschnittsfläche sowohl höhere gesamte, als auch kortikale Knochendichteverhältnisse peripher auf. Die trabekuläre Knochendichte offenbarte sich im Mittel unter den Männern höher konfiguriert. Die durchschnittliche Kortikalisdicke stellte sich orts- und geschlechterabhängig heterogen dar und war verhältnismäßig bei den Frauen am Radius, sowie bei den Männern an der Tibia erhöht. Hinsichtlich sämtlicher trabekulärer Knochenstrukturparameter präsentierten die Männer gegenüber den Frauen eine biomechanisch überlegene Mikroarchitektur. Entsprechend demonstrierten diese einen höheren Knochenvolumenanteil, eine höhere Trabekelanzahl, -dicke und -dichte, sowie eine geringere Trabekelseparation (resultierend aus einem dichter konfigurierten Trabekelnetzwerk).

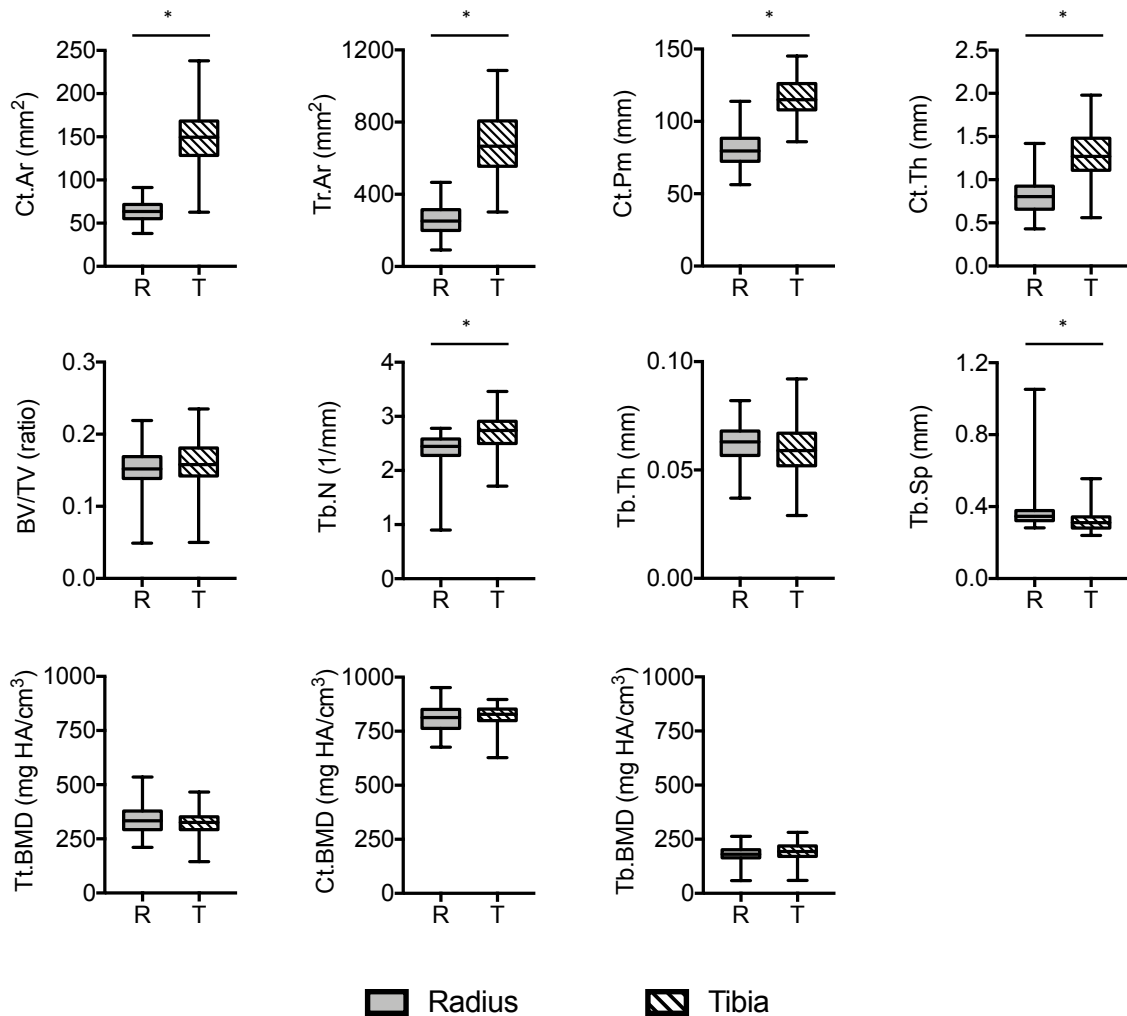


Abb. 18 Ortsspezifischer Vergleich der peripheren mikrostrukturellen Knochenparameter des Radius und der Tibia mittels HR-pQCT ermittelt. (*) markiert Signifikanzen.

Im geschlechterunabhängigen, ortsspezifischen Vergleich der oberen und unteren Extremitäten (Abb. 18) zeigte sich an der Tibia die Mehrheit der mikrostrukturellen Parameter erhöht (Ct.Ar, Tr.Ar, Ct.Pm, Ct.Th, BV/TV, Tb.N, Ct.BMD und Tb.BMD), beziehungsweise erniedrigt (Tb.Sp). Während sich sämtliche dieser Parameter entsprechend einer kontinuierlichen biomechanischen Belastung durch das Körperübergewicht auf die Tibia erwartungsgemäß darboten, fielen die - gegenüber dem Radius - relativ reduzierten Knochenstrukturparameter der gesamten peripheren Knochendichte (Tt.BMD), sowie der Trabekeldicke (Tb.Th) auf.

Vor dem Hintergrund einer sowohl kortikal, als auch trabekulär höher konfigurierten peripheren Knochendichte der Tibia gegenüber dem Radius erklärte sich die verhältnismäßig niedrigere gesamte periphere Knochendichte nicht, zumal die volumetrischen Knochendichteparameter abhängig von den tibial vergrößerten Querschnittsflächen waren. Ferner kam der Trabekeldicke, als über die quantifizierte Trabekelanzahl errechneter, abhängiger Parameter (187) lediglich eine bedingte mikrostrukturelle Aussagekraft zu. Die deutlichsten signifikanten ortsspezifischen Unterschiede zeigten sich, wie bereits geschlechterspezifisch, anhand sämtlicher geometrischer Knochenstrukturen ebenfalls tibial erhöht. Zudem wies die Tibia eine signifikant höhere kortikale Dicke, bei erhöhter Trabekelanzahl, sowie konsekutiv reduziertem Trabekelabstand auf.

Im Vergleich mit der bereits erwähnten normalgewichtigen Referenzgruppe (Abb. 19) ergaben sich geschlechterspezifische sowie -unspezifische Auswirkungen der morbidem Adipositas hinsichtlich der Knochenarchitektur. Unter den Frauen respektive Männern des Patient*innenkollektivs zeigten sich durchschnittliche gegenüber leicht reduzierten gesamten Knochendichtewerten peripher. Während sich die kortikalen Anteile geschlechterunspezifisch leicht reduziert darstellten, waren hingegen die trabekulären Anteile bei den Frauen kompensatorisch überdurchschnittlich, bei den Männern jedoch ebenfalls unterdurchschnittlich mineralisiert. Mikrostrukturelle Veränderungen der trabekulären Knochenmatrix präsentierten sich geschlechterübergreifend mit überdurchschnittlich erhöhten Trabekelanzahlen (deutlicher an der Tibia ausgeprägt), sowie konsekutiv reduzierten Trabekeldicken und -abständen. Ferner offenbarten sich am Radius beider Geschlechter reduzierte Kortikalisdicken und kortikale Querschnittsflächen, gegenüber überdurchschnittlich ausgeprägten

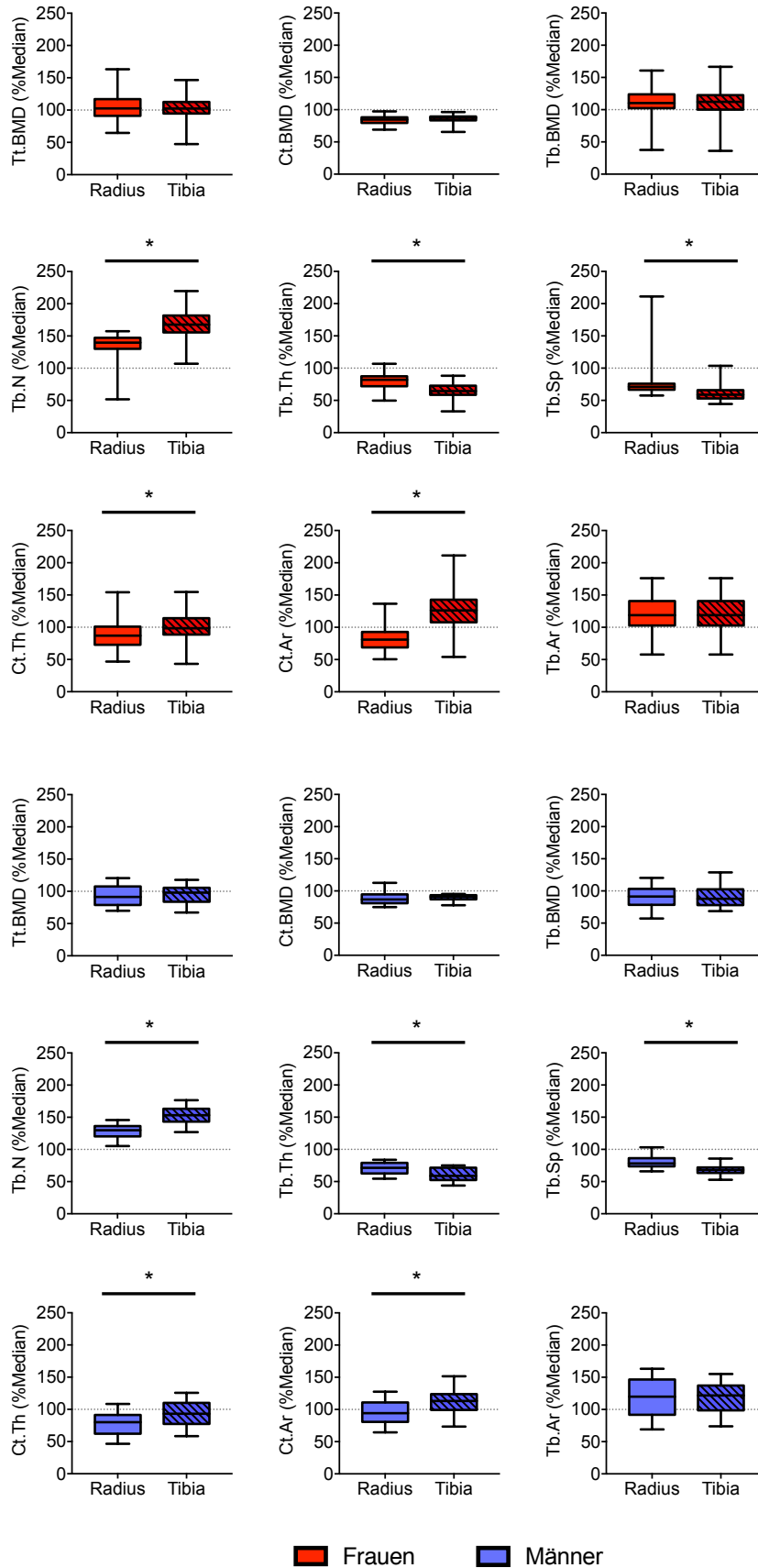


Abb. 19 Geschlechter- und ortsspezifischer Vergleich der peripheren mikrostrukturellen Knochenparameter gegenüber einer normalgewichtigen alters-, geschlechter- und ortsspezifischen Referenzgruppe ermittelt mittels HR-pQCT. (*) markiert Signifikanzen.

trabekulären Querschnittsflächen. An der Tibia zeigten sich annähernd durchschnittliche Kortikalisdicken. Außerdem waren die kortikalen und trabekulären Querschnittsflächen überdurchschnittlich konfiguriert, wobei die kortikalen Flächen unter den Frauen vergleichsweise deutlicher und heterogener ausgeprägt waren.

3.2 Korrelationsanalysen

Im Rahmen der linearen Regressionsanalysen erfolgte eine Präselektion der statistisch relevanten Korrelationsdaten für ein konservativ festgelegtes Signifikanzniveau ($p < 0,05$), sowie einen mittleren Korrelationskoeffizienten nach Cohen ($r > 0,3$) (188). Folglich wurden systematisch die Einflüsse selektierter demografischer und gewebespezifischer, laborchemischer, sowie klinisch neuromuskulärer Merkmale beziehungsweise Messergebnisse auf den muskuloskelettalen Status des Patient*innenkollektivs untersucht.

3.2.1 Einfluss des BMI auf den muskuloskelettalen Status

Der durch die Operationsindikation prädefinierte BMI, ergab sowohl unter den Frauen, als auch unter den Männern des Studienkollektivs einzelne deutliche Zusammenhänge mit den Messergebnissen der laborchemischen Untersuchungen, der Ganzkörperanalyse und der peripheren Knochenstrukturanalyse, während sich im NMA und der Knochendichtemessung keine Zusammenhänge darstellten.

Im Knochenstoffwechsellabor korrelierten DPD/Krea und der BMI annähernd moderat beziehungsweise stark positiv unter den Frauen ($p = 0,052$; $r = 0,271$) respektive Männern ($p = 0,014$; $r = 0,518$).

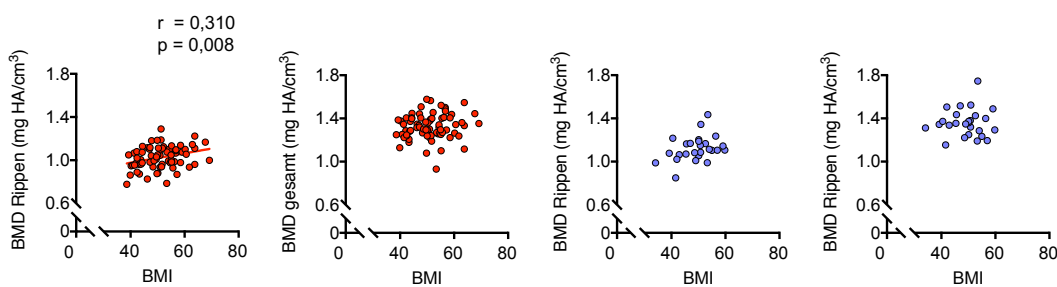


Abb. 20 Geschlechterspezifischer Einfluss des BMI korreliert auf die Knochendichte gesamt und costal; ermittelt mittels DXA.

Des Weiteren zeigte sich eine regionspezifische Ausnahme im Zusammenhang des BMI mit der Ganzkörperanalyse bezüglich der Knochendichte der Rippen unter den Frauen, sowie annähernd unter den Männern (Tab. 14, Abb. 20).

Tab. 14 Korrelation des BMI mit regionalen Knochendichteparametern der Ganzkörperanalyse mittels DXA. Fettschrift = Signifikanz ($p < 0,05$).

Region	Frauen		Männer	
	p	r	p	r
Kopf	0,919	0,012	0,853	0,038
Arme	0,157	0,168	0,770	0,060
Beine	0,256	0,135	0,949	0,013
Rumpf	0,153	0,169	0,597	0,109
Rippen	0,008	0,310	0,065	0,367
Becken	0,340	0,113	0,942	0,015
Wirbelsäule	0,449	0,090	0,599	0,108
gesamt	0,286	0,127	0,856	0,037

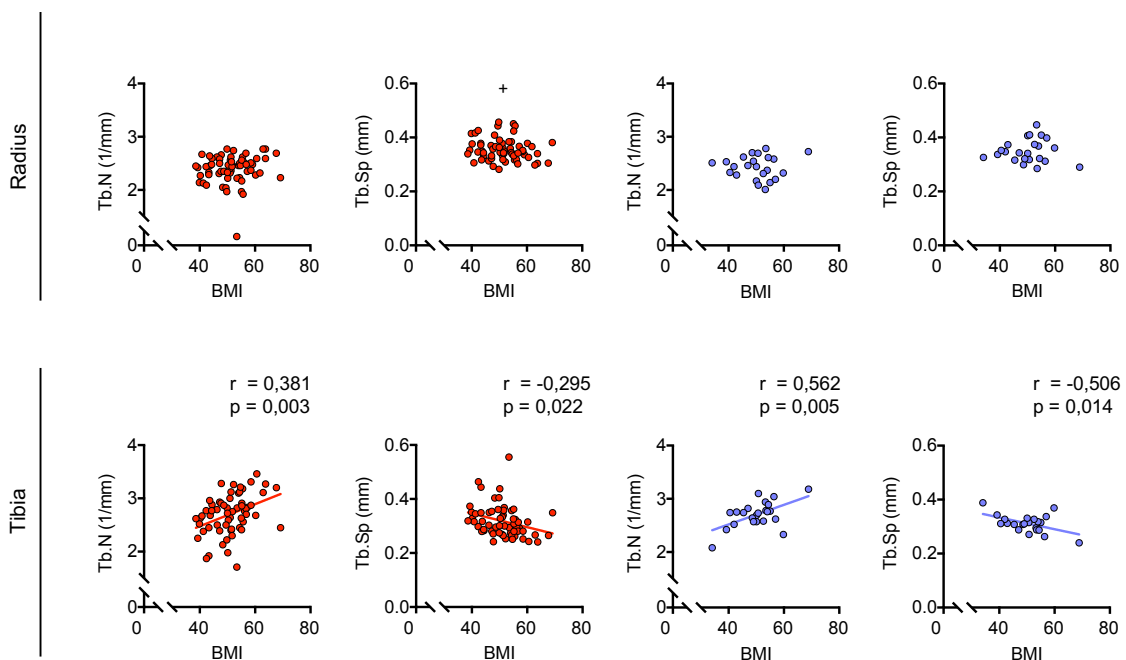


Abb. 21 Geschlechter- und ortsspezifischer Einfluss des BMI korreliert auf trabekuläre Mikroarchitekturparameter; ermittelt mittels HR-pQCT. (+) markiert einen Korrelationswert deutlich außerhalb des Achsenlimits.

Außerdem fiel eine geschlechterunspezifische starke Korrelation des BMI mit Trabekelanzahl und -abstand an der Tibia, jedoch nicht am Radius auf (Abb. 21).

3.2.2 Einfluss des Alters auf den muskuloskelettalen Status

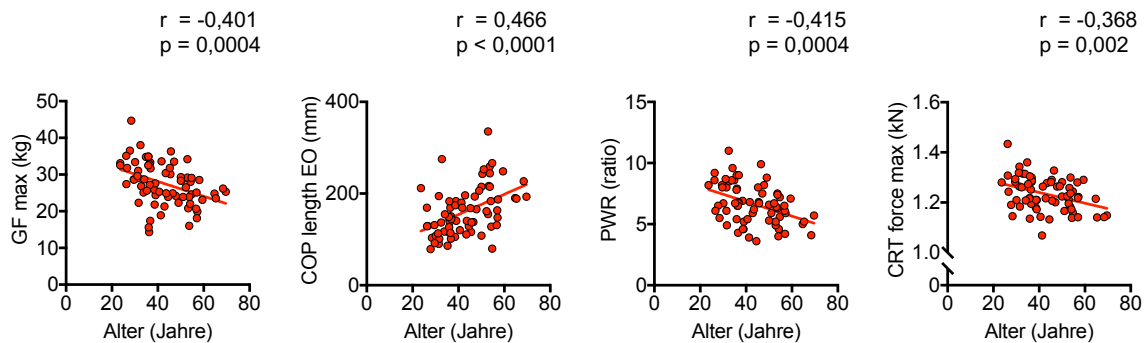


Abb. 22 Einfluss des Alters der Frauen korreliert auf die Messparameter des NMA; ermittelt mittels Mechanographie.

Das Alter korrelierte geschlechterspezifisch mit den Messparametern des NMA. Entsprechend demonstrierten die weiblichen Patienten bei steigendem Alter tendenziell eine Reduktion der Hand- und Beinkraft und sowohl ein niedrigeres Leistungsgewicht, als auch höhere Schwankungsparameter (Abb. 22), wohingegen unter den Männern kein altersabhängiger Zusammenhang mit der neuromuskulären Kapazität bestand.

Zusätzlich stellten sich altersabhängige reduktive Effekte auf die absoluten Knochendichteparameter in der Ganzkörperanalyse dar, welche sich bei beiden Geschlechtern an den Rippen, sowie unter den Frauen an Beinen, Becken, Rumpf und Gesamtskelett zeigten.

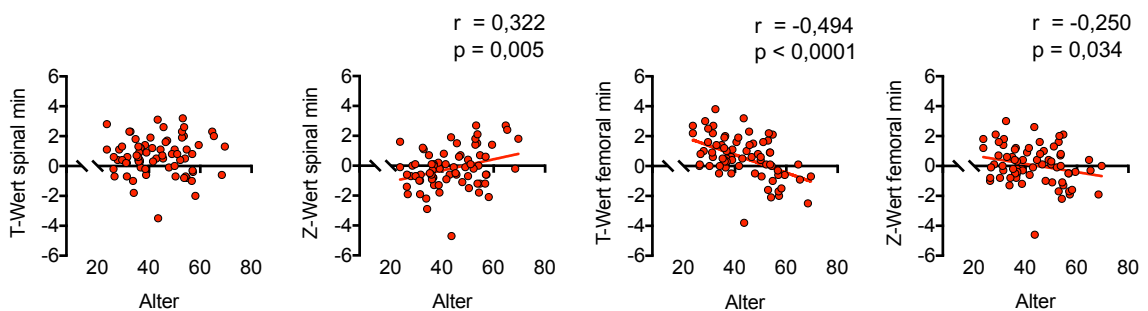


Abb. 23 Einfluss des Alters der Frauen korreliert auf die spinalen und femoralen T- und Z-Werte; ermittelt mittels DXA.

Ausschließlich unter den Frauen korrelierten die konventionellen DXA-Messungen mit dem Alter (Abb. 23). Die Zusammenhänge mit den Z-Werten waren ortsspezifisch dissoziativ, da die Knochendichte femoral erwartungsgemäß negativ, spinal jedoch positiv und bezüglich des Ganzkörperskeletts nicht mit dem

zunehmenden Alter der Frauen korrelierte. Ferner offenbarte der minimale femorale T-Wert den deutlichsten linearen Zusammenhang gegenüber dem Alter.

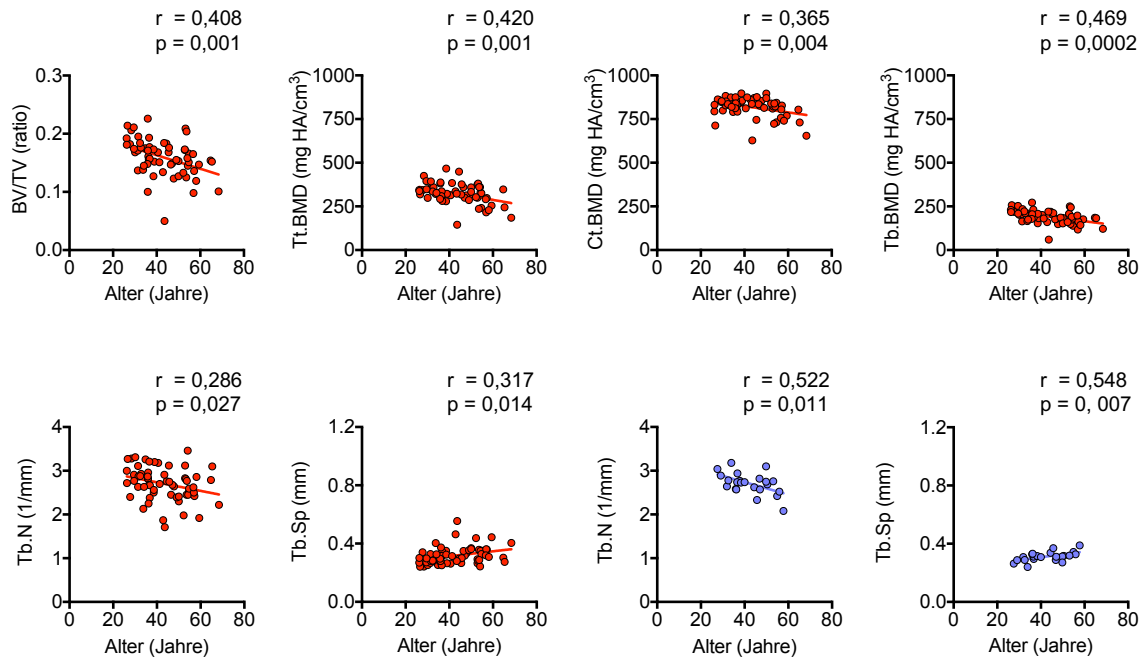


Abb. 24 Geschlechterspezifischer Einfluss des Alters korreliert auf mikrostrukturelle Parameter; ermittelt mittels HR-pQCT.

Die Knochenstrukturparameter waren unter den Frauen deutlich breiter durch das Alter beeinflusst, wohingegen unter den Männern lediglich Trabekelanzahl und -abstand stark korrelative Altersabhängigkeiten aufwiesen (Abb. 24).

3.2.3 Einfluss der Laborparameter auf den muskuloskelettalen Status

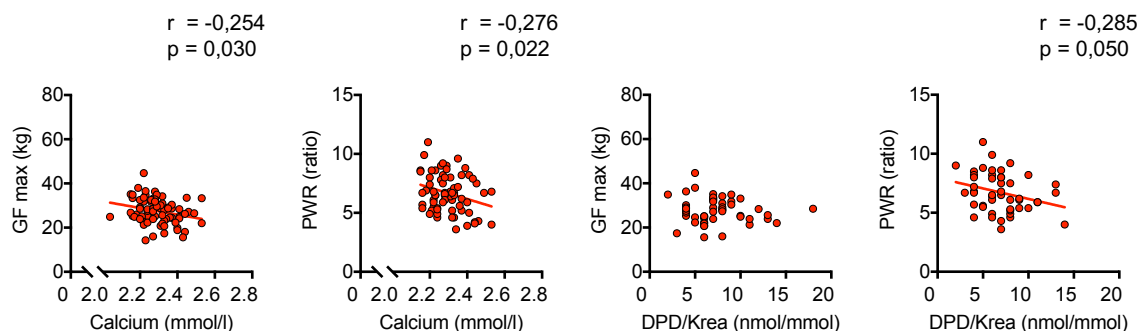


Abb. 25 Einfluss der Laborparameter Serumcalcium und DPD/Krea im Urin korreliert auf NMA-Parameter der Frauen; ermittelt mittels Mechanographie.

Unter den Frauen korrelierten Serumcalcium und DPD/Krea im Urin grenzwertig negativ mit der maximalen Handkraft und dem Leistungsgewicht im

CRT (Abb. 25). Bei den Männern wies DPD/Krea im Urin einen stark negativen Zusammenhang mit der maximalen Beinkraft in Relation zur fettfreien Masse auf.

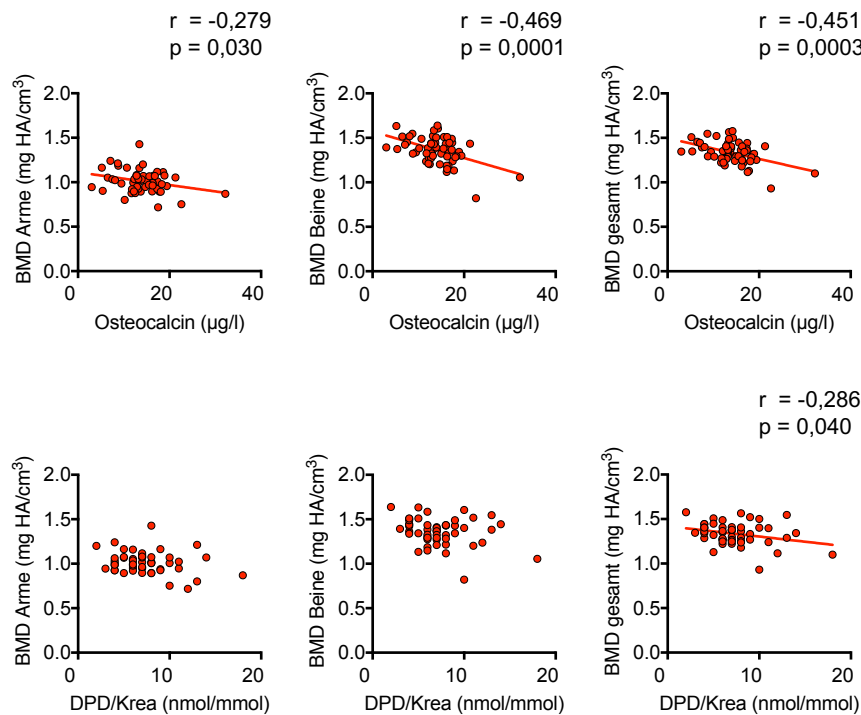


Abb. 26 Einfluss der laborchemischen Knochenumbauparameter Osteocalcin und DPD/Krea korreliert auf regionale DXA-Knochendichteparameter unter den Frauen.

Die Knochenumbauparameter Osteocalcin und DPD/Krea korrelierten negativ mit den absoluten Knochendichteparametern der Frauen (Abb. 26), jedoch nicht der der Männer. Während die Aktivität der Knochenresorption einen annähernd moderaten systemischen Zusammenhang aufwies, korrelierte die Aktivität der Knochenformation stark und zusätzlich regional variabel. So zeigte sich die Formationsaktivität an der oberen bzw. unteren Extremität gegenüber dem Gesamtskelett proportional unter- respektive überdurchschnittlich.

Ferner korrelierte bei den Frauen PTH mit regionalen Unterschieden stark negativ und bei den Männern Phosphat allgemein stark positiv mit den absoluten Knochendichteparametern (Abb. 27).

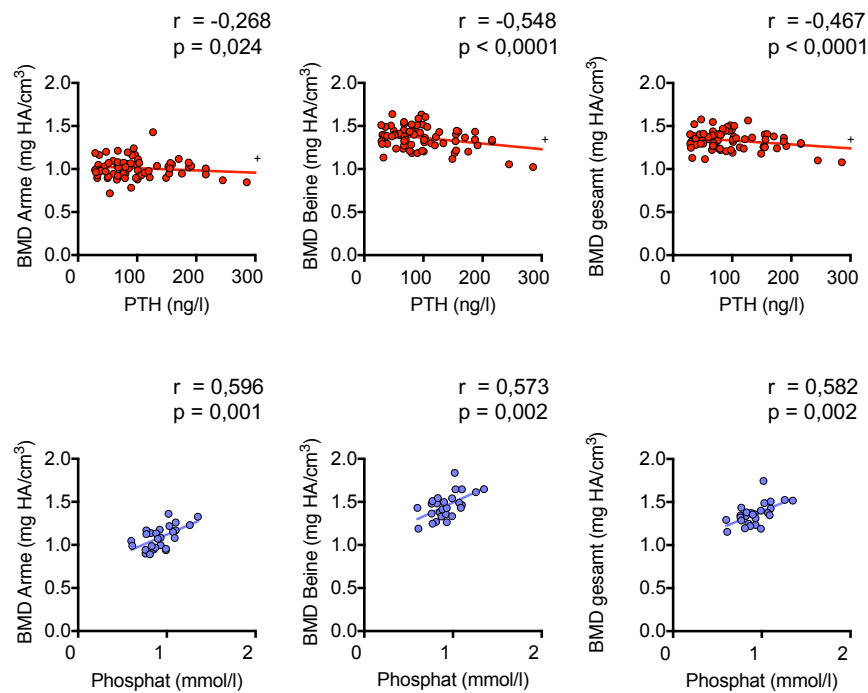


Abb. 27 Geschlechterspezifischer Einfluss der Calciumhomöostase-Laborparameter PTH und Phosphat korreliert auf regionale DXA-Knochendichteparameter.

Hinsichtlich der geschlechtervergleichenden laborchemischen Einflüsse auf den DXA-Knochenstatus findet sich eine Übersicht der Korrelationsanalysen (siehe Anhang 8.12–13). Im Folgenden werden spezifische, statistisch signifikante Zusammenhänge aufgeführt.

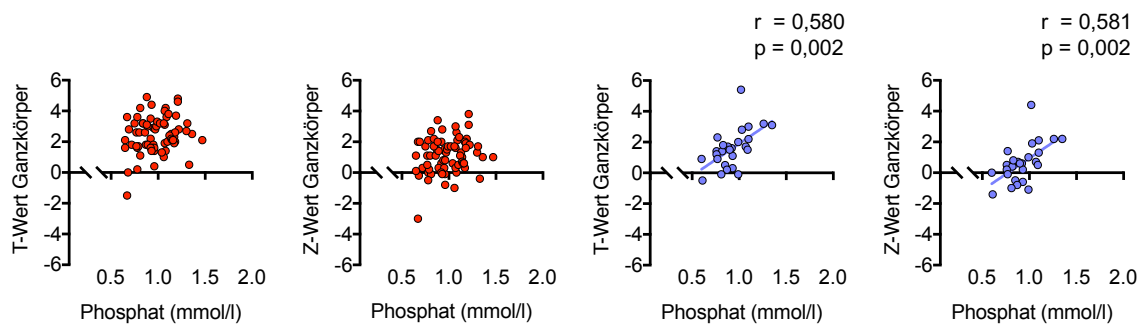


Abb. 28 Geschlechterspezifischer Einfluss des Phosphat-Serumspiegels korreliert auf die T- und Z-Werte des Ganzkörperskeletts; ermittelt mittels DXA.

Erstens zeigte der Kalzium-Serumspiegel weder unter den Männern noch unter den Frauen signifikante Korrelationen mit den Knochendichteparametern. Indes korrelierte der Phosphat-Serumspiegel stark positiv mit den T- und Z-Werten für die Ganzkörpermessung der männlichen Patienten (Abb. 28).

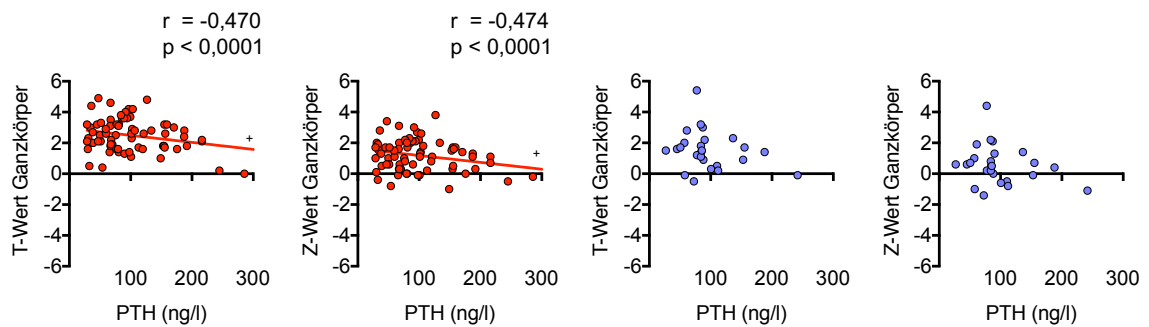


Abb. 29 Geschlechterspezifischer Einfluss des PTH-Serumspiegels korreliert auf die T- und Z-Werte des Ganzkörperskeletts; ermittelt mittels DXA. (+) markiert Korrelationswerte deutlich außerhalb der Achsenlimits.

Zweitens wies der PTH-Spiegel unter den Frauen grenzwertig stark negative Zusammenhänge mit sämtlichen Knochendichteparametern auf (Abb. 29), während unter den Männern keine Korrelationen bestanden. Einen deutlichen Bezug zum PTH stellten hierunter auch die minimalen femoralen T- und Z-Werte dar.

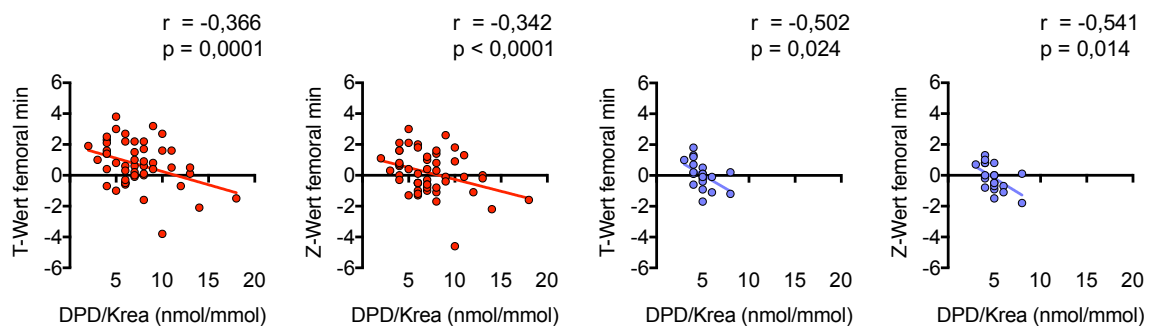


Abb. 30 Geschlechterspezifischer Einfluss der DPD-Crosslinks im Urin korreliert auf die minimalen femoralen T- und Z-Werte; ermittelt mittels DXA.

Diese zeigten unter den Frauen und Männern moderat respektive stark negative Korrelationen mit den DPD-Crosslinks im Urin (Abb. 30). Entsprechend der bekannten Pathophysiologie des sekundären Hyperparathyreoidismus ergab sich

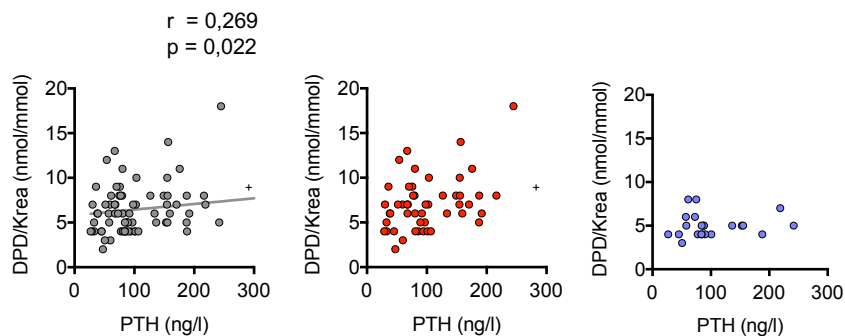


Abb. 31 Geschlechterspezifische Korrelation der Laborparameter PTH und DPD/Krea. (+) markiert Korrelationswerte deutlich außerhalb der Achsenlimits.

eine vermeintlich geschlechterunspezifische signifikante Korrelation zwischen PTH und DPD/Krea (Abb. 31). Im Geschlechtervergleich stellte sich jedoch unter den Männern des Patient*innenkollektivs eine Dissoziation dieses Zusammenhangs dar, während unter den Frauen nach singulärer Exklusion eines extremen PTH-Wertes (+) weiterhin ein moderater Zusammenhang bestand ($p = 0,05$; $r = 0,395$). Ferner korrelierte der Vitamin-D-Serumspiegel in beiden Geschlechtern nicht mit der Knochendichte.

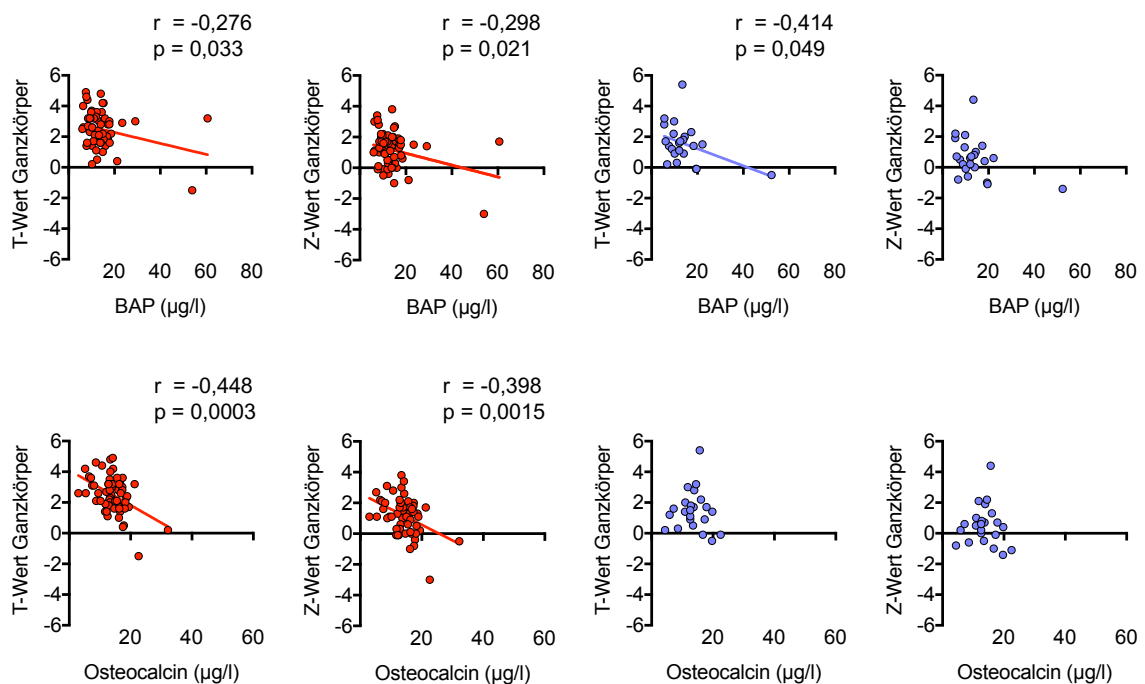


Abb. 32 Geschlechterspezifischer Einfluss der Laborparameter Osteocalcin und BAP korreliert auf die Ganzkörper T- und Z-Werte; ermittelt mittels DXA.

Drittens präsentierten sich widersprüchliche Korrelationen bezüglich der Knochenstoffwechselaktivität des Patient*innenkollektivs. So zeigten vor allem die weiblichen Patienten unter den ansteigenden Knochenformationsmarkern Osteocalcin und BAP negativ korrelierende bzw. reduktive Knochendichteparameter; beispielhaft des Ganzkörper T-Wertes (Abb. 32). Zudem ergaben Interkorrelationen der Knochenumbauparameter lediglich zwischen DPD/Krea und Osteocalcin unter den Frauen einen positiven Zusammenhang.

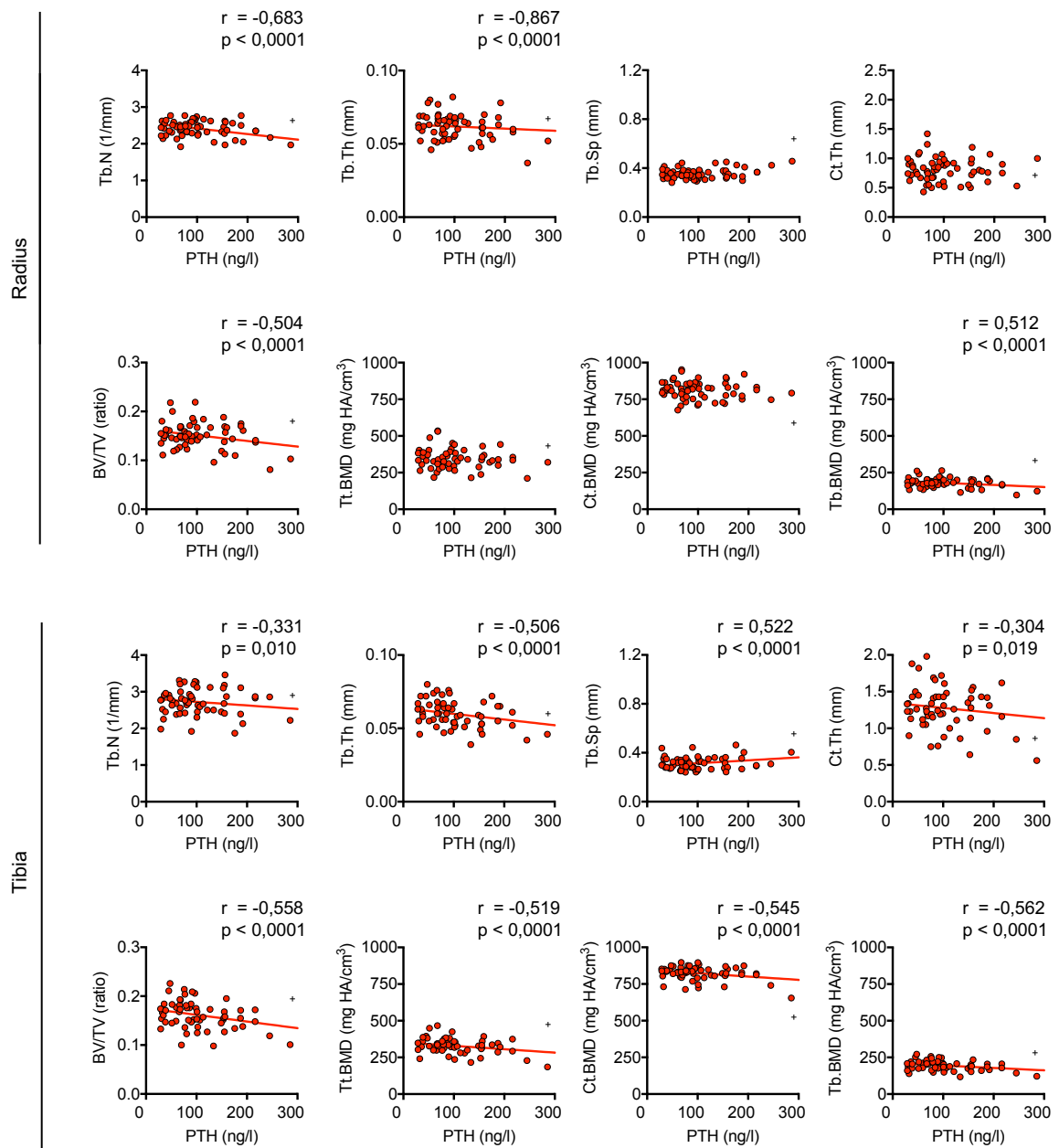


Abb. 33 Ortsspezifischer Einfluss des PTH-Serumspiegels auf mikrostrukturelle Knochenparameter der Frauen im HR-pQCT. (+) markiert Korrelationswerte deutlich außerhalb der Achsenlimits.

Die Mehrheit aller Parameter der Knochenstrukturanalyse korrelierten deutlich mit dem PTH-Serumspiegel unter den Frauen (Abb. 33), jedoch absolut nicht unter den Männern.

Außerdem wiesen die Knochenumbauparameter negative Korrelationen insbesondere mit den trabekulären (Abb. 34), sowie mit den kortikalen Knochenstrukturparametern an Radius und Tibia der Frauen auf. Der

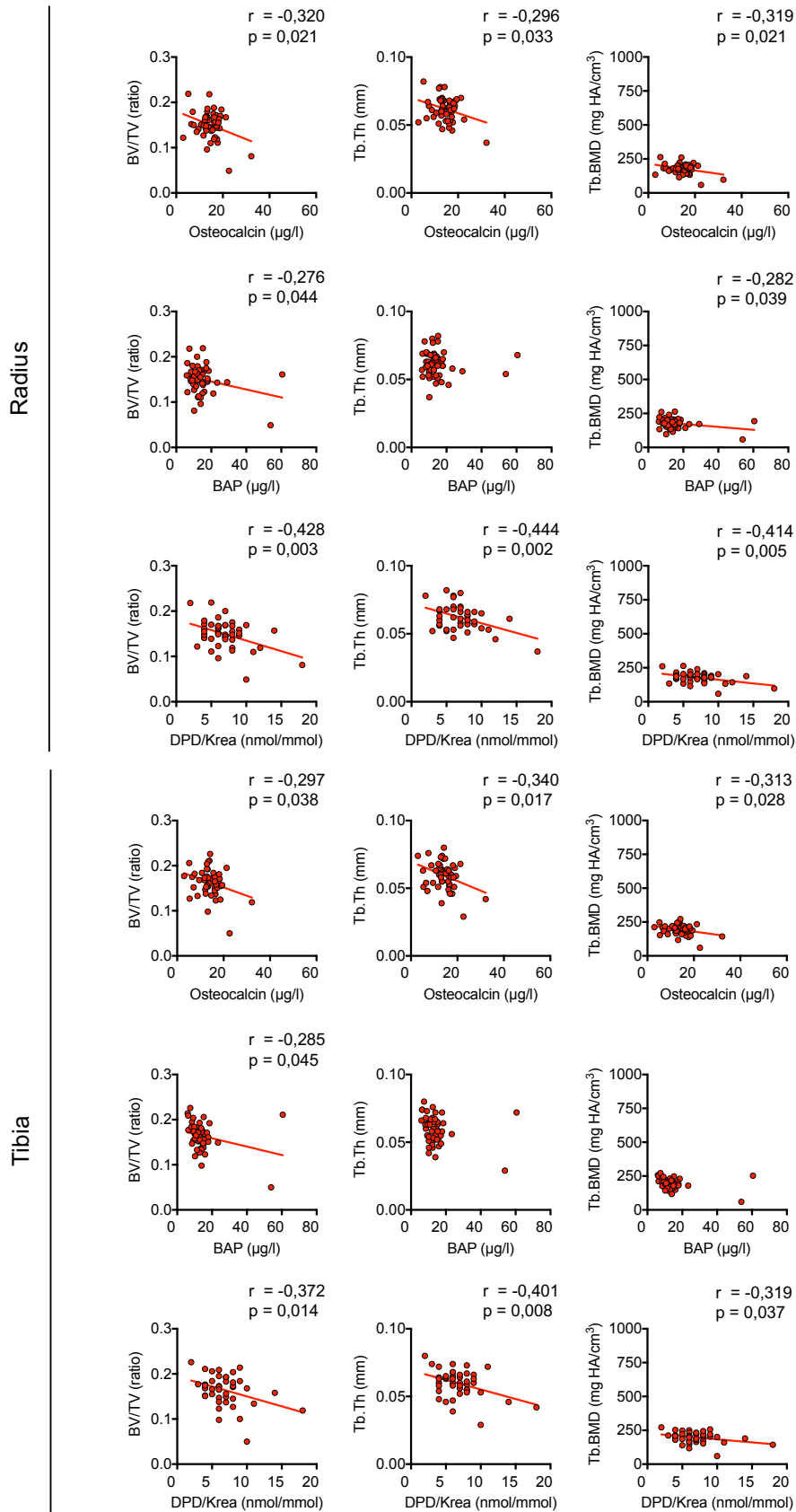


Abb. 34 Ortsspezifischer Einfluss des Knochenstoffwechsels auf trabekuläre Knochenstrukturparameter der Frauen im HR-pQCT. (+) markiert Korrelationswerte deutlich außerhalb der Achsenlimits.

Knochenresorptionsparameter DPD/Krea zeigte diesbezüglich den deutlichsten Zusammenhang. Zur Verdeutlichung des osteokatabolen Potenzials des PTHs an einem extremen Patientenbeispiel aus der Kohorte, präsentierte sich eine bekannte Osteoporose-Patientin mit trabekulär führendem Knochenstrukturverlustsyndrom (siehe Anhang 8.11), sowie einem schweren Vitamin-D-Mangel von 4,7 µg/l und initialen PTH-Serumspiegel von 996,7 ng/l. Trotz Malabsorptionskomponente der bariatrischen Operation konnten mittels Substitution von Cholecalciferol binnen 3 Monaten postoperativ Vitamin D- und PTH-Spiegel von 18,9 µg/l respektive 130,1 ng/l erreicht werden.

Hinsichtlich der laborchemischen Einflüsse auf die periphere Knochenstruktur der Männer ergaben sich stark positive Zusammenhänge zwischen dem Phosphat-Serumspiegel und der trabekulären Knochenvolumenfraktion, sowie der trabekulären Knochendichte der Tibia. Außerdem korrelierte DPD/Krea positiv mit der radialen Kortikalisfläche und negativ mit dem tibialen Trabekelabstand.

3.2.4 Einfluss des NMA auf den skelettalen Status

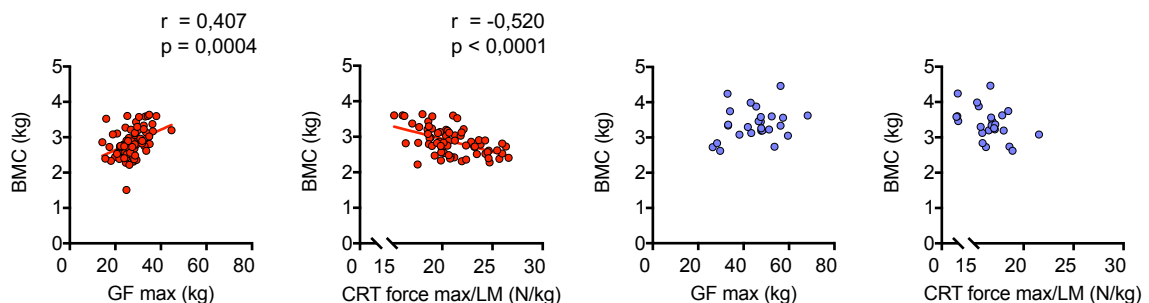


Abb. 35 Geschlechterspezifisches Prädiktionspotenzial des BMC mittels Korrelation der maximalen Hand- und Beinkraft in Relation zur fettfreien Masse.

Die deutlichsten positiven bzw. negativen Zusammenhänge bestanden unter den Frauen zwischen der maximalen Handkraft respektive maximalen Beinkraft in Relation zur fettfreien Masse und dem BMC (Abb. 35). Regional bestand der stärkste Zusammenhang zwischen maximaler Handkraft und femoraler Knochendichte.

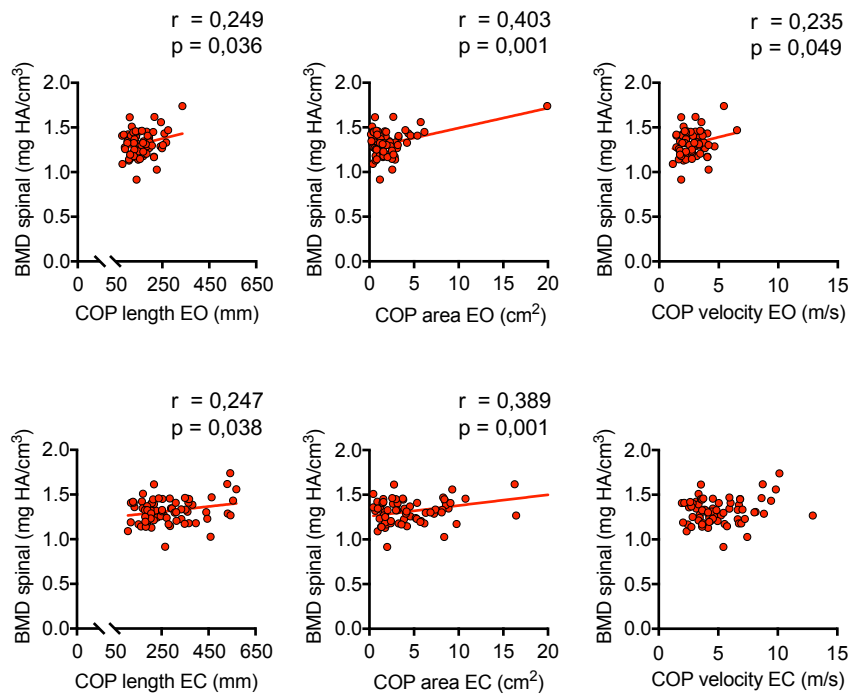


Abb. 36 Prädiktionspotenzial der spinalen DXA-Knochendichte durch Korrelation mit den Romberg-Messparametern der Frauen; ermittelt mittels Mechanographie.

Die Messergebnisse des Romberg Tests, hierunter vor allem der Parameter Schwankungsfläche (unabhängig von einer Visuskontrolle), standen in auffälliger Wechselbeziehung zu der absoluten Knochendichte der Wirbelsäule der Frauen (Abb. 36). Außerdem korrelierte die maximale Beinkraft in Relation zur fettfreien Masse fast mit sämtlichen regionalen absoluten Knochendichteparametern der DXA moderat negativ. Unter den Männern stellten sich stark positive Korrelationen des PWR mit der Knochendichte am Rumpf und Becken dar.

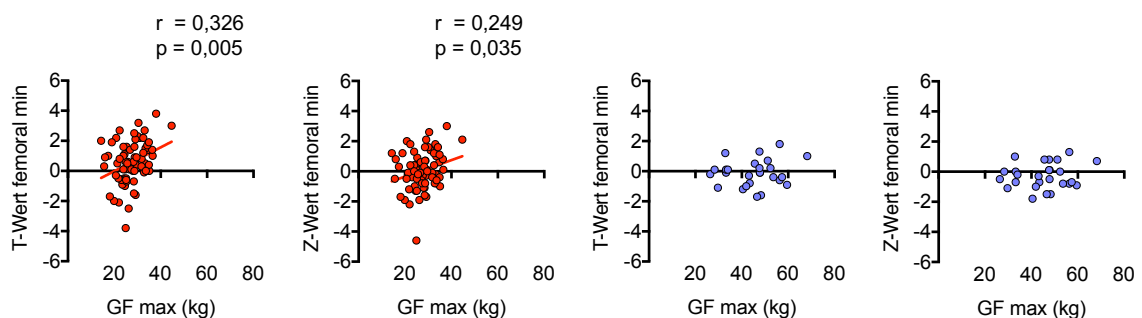


Abb. 37 Geschlechterspezifisches Prädiktionspotenzial der femoralen T- und Z-Werte mittels Korrelation der maximalen Handkraft.

Die Handkraftmessung korrelierte unter den Frauen positiv mit dem femoralen T-Wert, wohingegen unter den Männern kein signifikanter Zusammenhang mit den Knochendichteparametern bestand (Abb. 37).

Auch die Messparameter des Romberg Tests korrelierten lediglich unter den Frauen mit der Knochendichte (siehe Anhang 8.14–15). Hierbei fielen ausschließlich positive Zusammenhänge zwischen den spinalen DXA-Messergebnissen und den Schwankungsparametern auf.

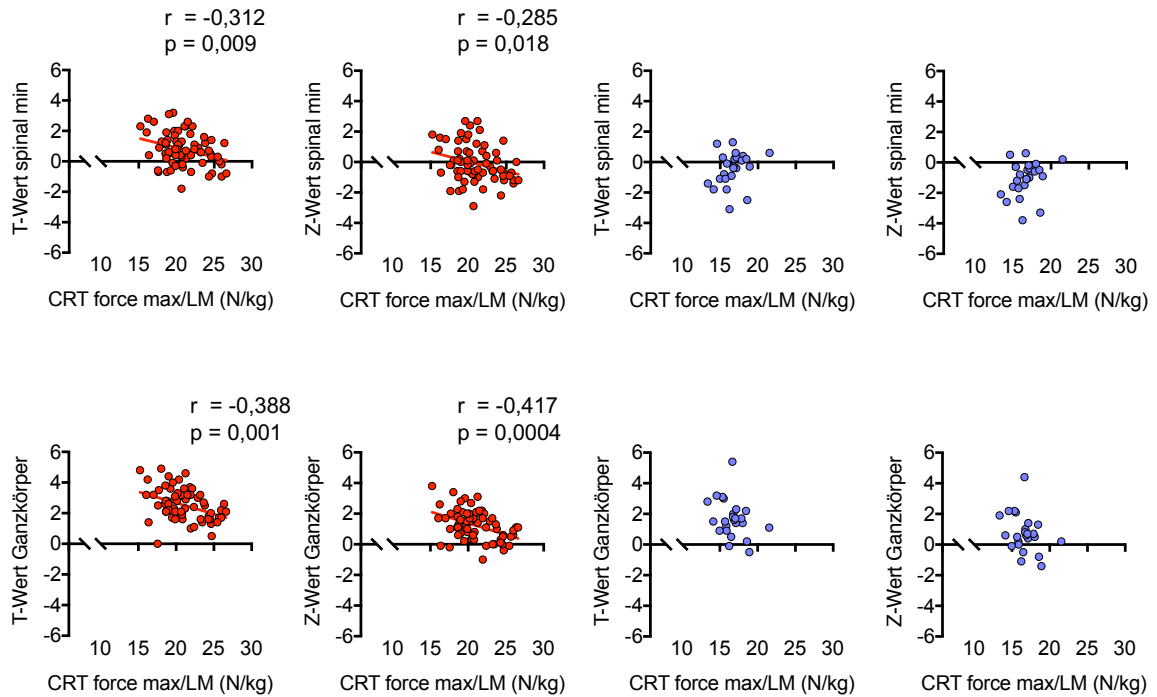


Abb. 38 Geschlechterspezifisches Prädiktionspotenzial der spinalen und femoralen T- und Z-Werte mittels Korrelation der maximalen Beinkraft in Relation zur fettfreien Masse im Rahmen des CRT.

Die signifikantesten Zusammenhänge bezüglich des CRT ergaben sich zwischen der maximalen Beinkraft in Relation zur fettfreien Masse und den Knochendichtemessungen der Frauen (Abb. 38). Sowohl die Knochendichte spinal, als auch noch ausgeprägter des gesamten Skeletts korrelierten negativ mit dem gewichtsabhängigen relativen Kraftparameter.

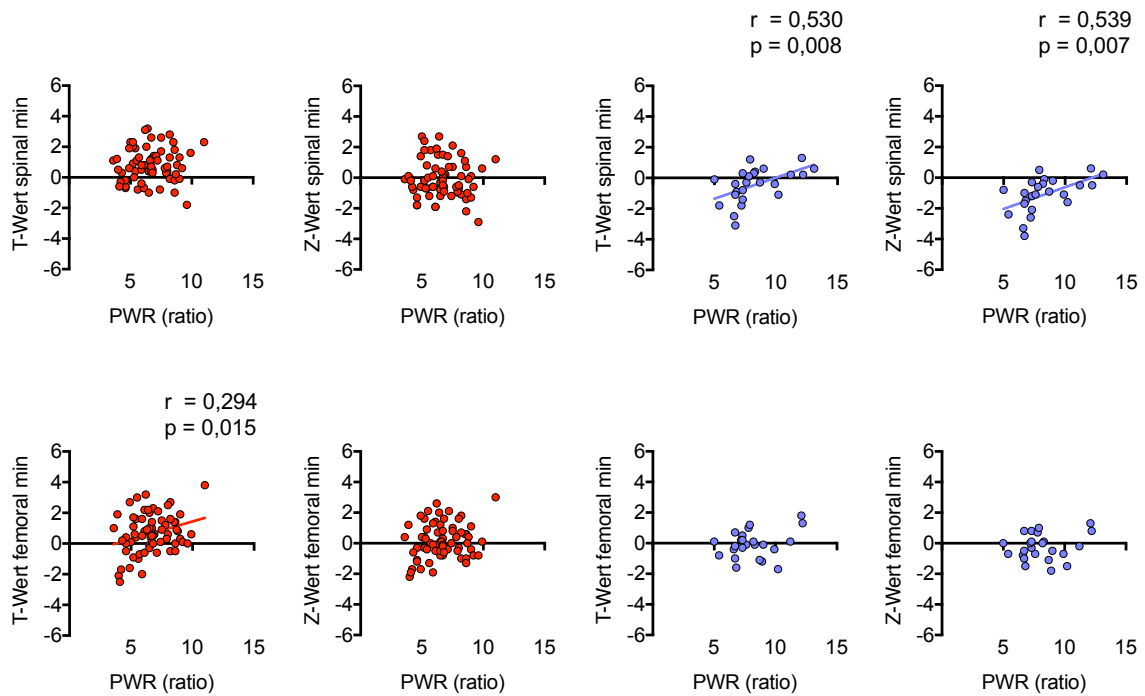


Abb. 39 Geschlechterspezifisches Prädiktionspotenzial der spinalen und femoralen T- und Z-Werte mittels Korrelation des Leistungsgewichtes im Rahmen des CRT.

Weiter hing das PWR positiv mit der Knochendichte zusammen (Abb. 39). Während sich unter den Frauen ein grenzwertig moderater Zusammenhang mit dem niedrigsten femoralen T-Wert zeigte, bot sich bei den Männern ein starker Zusammenhang mit sämtlichen spinalen Knochendichteparametern dar.

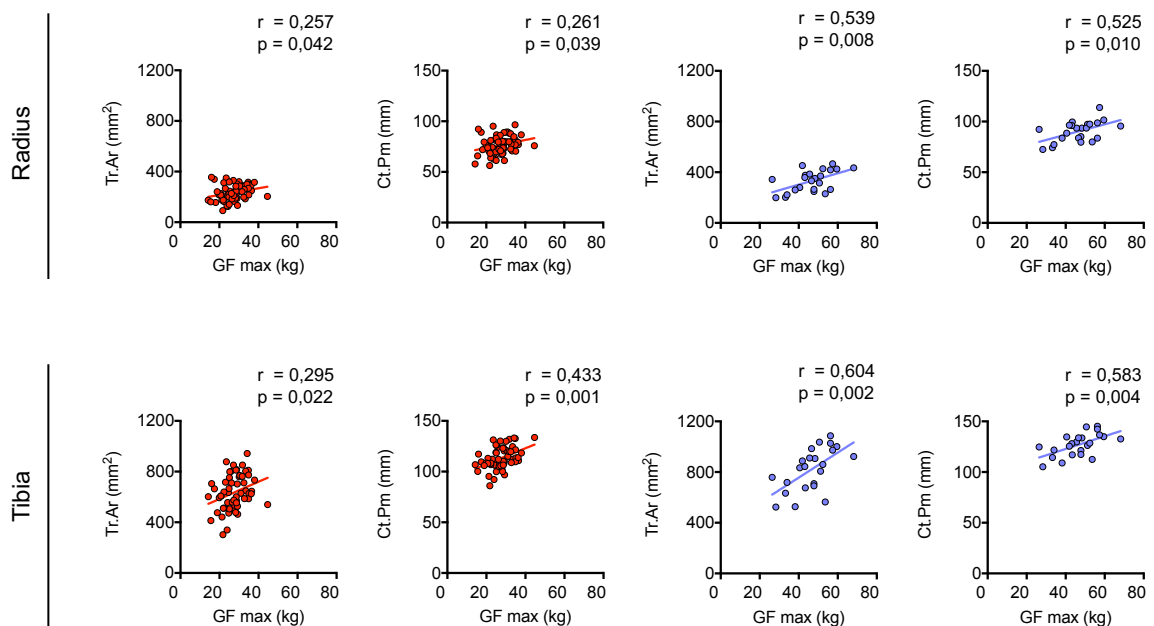


Abb. 40 Geschlechterspezifisches Prädiktionspotenzial geometrischer HR-pQCT-Parameter des Radius und der Tibia mittels Korrelation der maximalen Handkraft.

Hinsichtlich der HR-pQCT-Daten erwies sich die maximale Handkraft im NMA geschlechterunspezifisch, jedoch deutlicher unter den Männern, als Messparameter mit dem stärksten Zusammenhang. Hierbei korrelierten unter den Frauen und Männern die identischen geometrischen Messparameter der oberen und unteren Extremitäten (Abb. 40) mit Ausnahme der kortikalen Dicke des Radius, welche lediglich unter den Männern korrelierte.

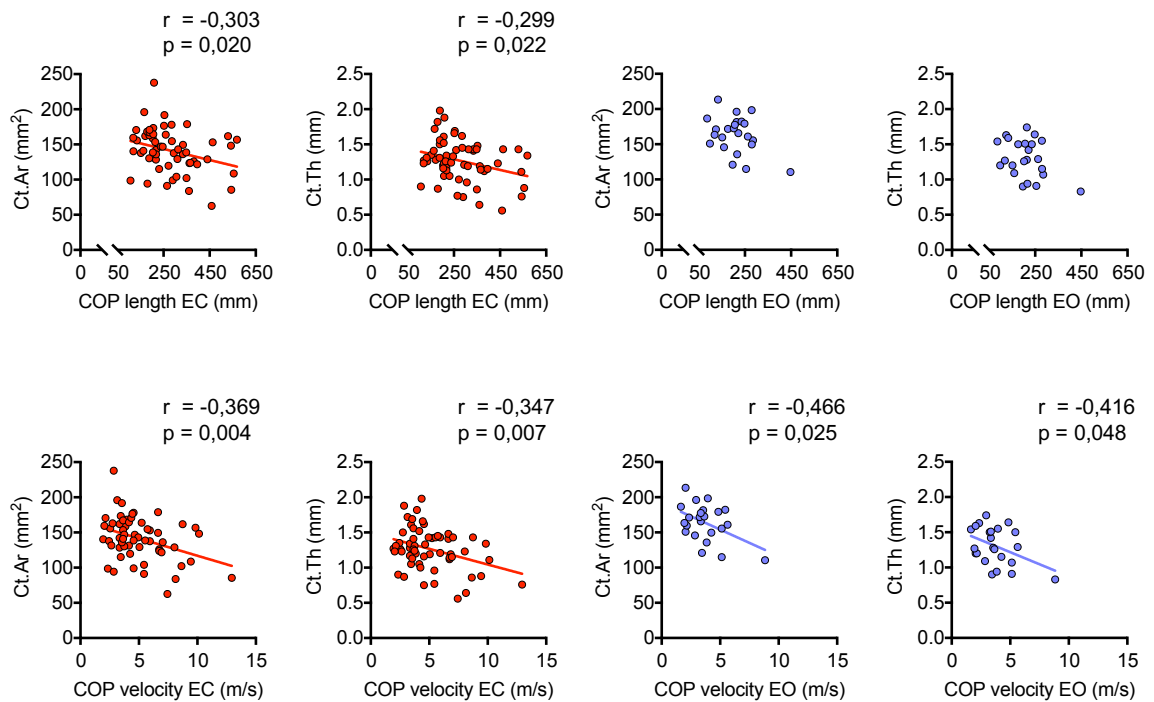


Abb. 41 Geschlechterspezifisches Prädiktionspotenzial geometrischer HR-pQCT-Parameter der Tibia mittels Korrelation unterschiedlicher Parameter (EO/ EC) des Romberg Tests.

Die Messparameter des Romberg Tests zeigten geschlechterspezifische negative Zusammenhänge mit den geometrischen Knochenstrukturparametern der Tibia (Abb. 41). Während unter den Frauen die Schwankungspfadlänge und -geschwindigkeit bei geschlossenen Augen moderat negativ mit der Kortikalisfläche und -dicke der Tibia korrelierten, bestand unter den Männern ein annähernd stark negativer Zusammenhang zwischen den gleichen kortikalen Strukturparametern und der Schwankungsgeschwindigkeit bei geöffneten Augen.

Der relative Beinkraftparameter des CRTs korrelierte negativ mit dem Kortikalisumfang und der trabekulären Querschnittsfläche, sowie der Trabekelanzahl der Tibia in beiden Geschlechtern (Abb. 42).

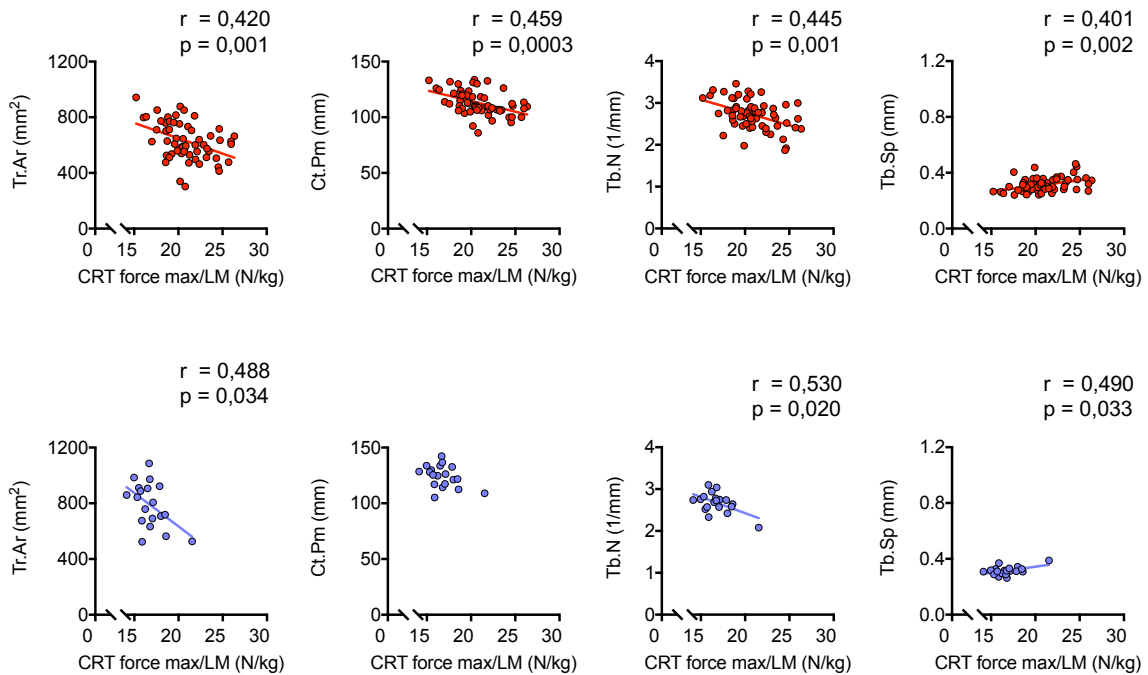


Abb. 42 Geschlechterspezifisches Prädiktionspotenzial mikrostruktureller Parameter der Tibia mittels Korrelation der maximalen Beinkraft in Relation zur fettfreien Masse.

3.2.5 Einfluss der Gewebeverteilung auf den muskuloskelettalen Status

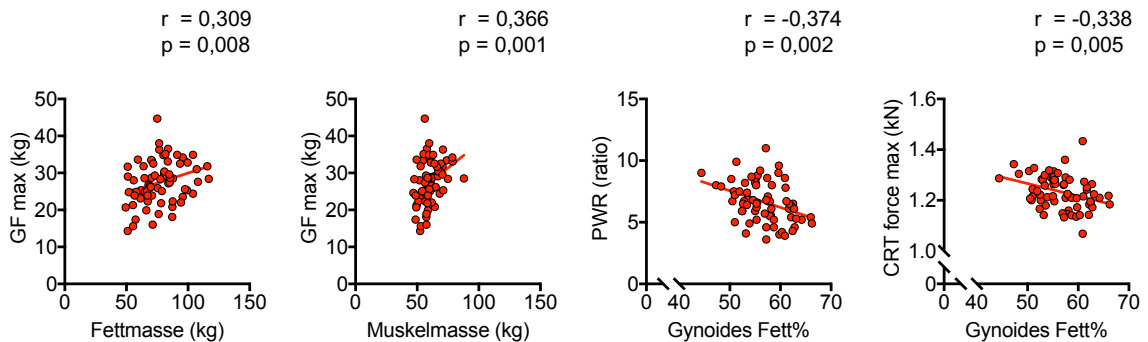


Abb. 43 Einfluss der Fettmasse, Fettfreien Masse und gynoiden Fettverteilung korreliert auf einzelne Messparameter des NMA der Frauen.

Während unter den Frauen die Fett- und Fettfreien Massen positiv mit der maximalen Handkraft korrelierten, bestand ein negativer Zusammenhang zwischen der gynoiden Fettverteilung und den CRT-Parametern (Leistungsgewicht, maximale Beinkraft) (Abb. 43). Bei den Männern ergaben sich keine Korrelationen der Messparameter des NMA und der Ganzkörperzusammensetzung.

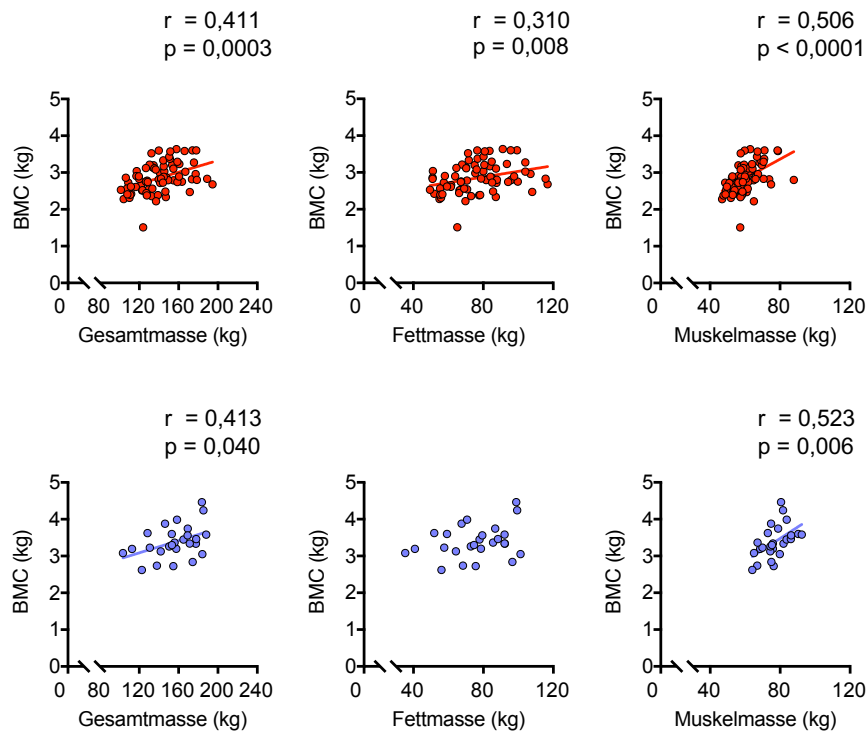


Abb. 44 Geschlechterspezifischer Einfluss der Massenanteile korreliert auf den BMC.

Im Hinblick auf die absoluten Massenverhältnisse (Abb. 44) korrelierten die Gesamtmassen moderat und die Fettfreien Massen stark positiv mit dem BMC der Frauen und Männer. Zusätzlich korrelierte die Fettmasse unter den Frauen moderat positiv mit dem BMC.

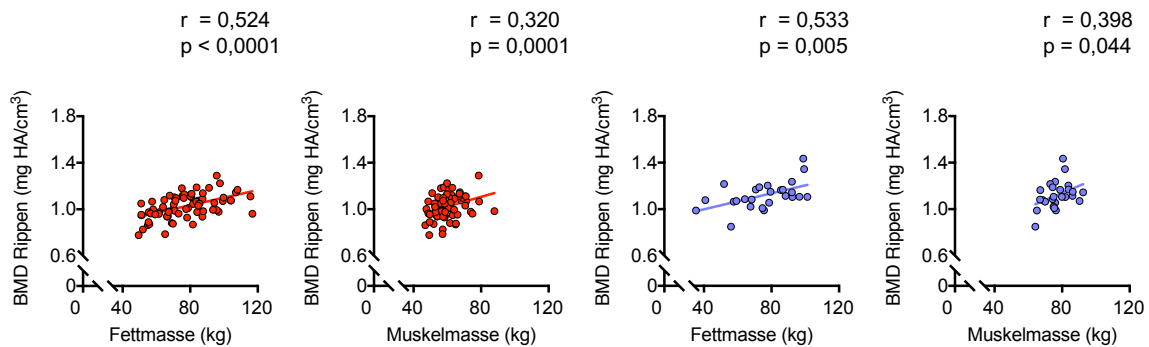


Abb. 45 Geschlechterspezifischer Einfluss der Fett- und Fettfreien Massen korreliert auf die Knochendichte der Rippenregion.

Regional korrelierten neben dem BMI (Abb. 21) ebenfalls die Fett- und Fettfreien Massen positiv mit der costalen Knochendichte (Abb. 45) und zeigten geschlechterunspezifisch starke respektive moderate positive Zusammenhänge in der Ganzkörperanalyse. Ferner ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den Körperkompositionsparametern und den konventionellen Knochendichtewerten, sowohl unter den Frauen, als auch unter den Männern.

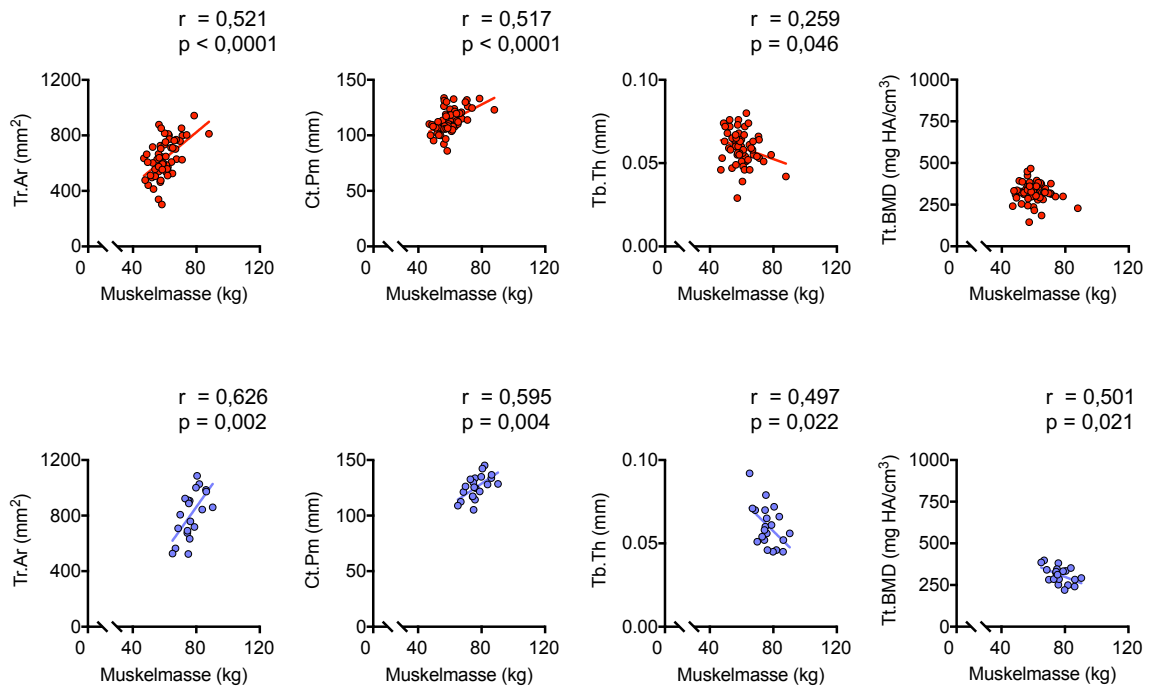


Abb. 46 Geschlechterspezifischer Einfluss der Fettfreien Masse korreliert auf die peripheren Knochenstrukturparameter der Tibia.

Bezüglich der knöchernen Mikroarchitektur wiesen vor allem strukturelle Parameter der Tibia geschlechterunspezifisch (Abb. 46), unter den Frauen jedoch auch teilweise des Radius, Zusammenhänge mit Gewebeverteilungsparametern auf.

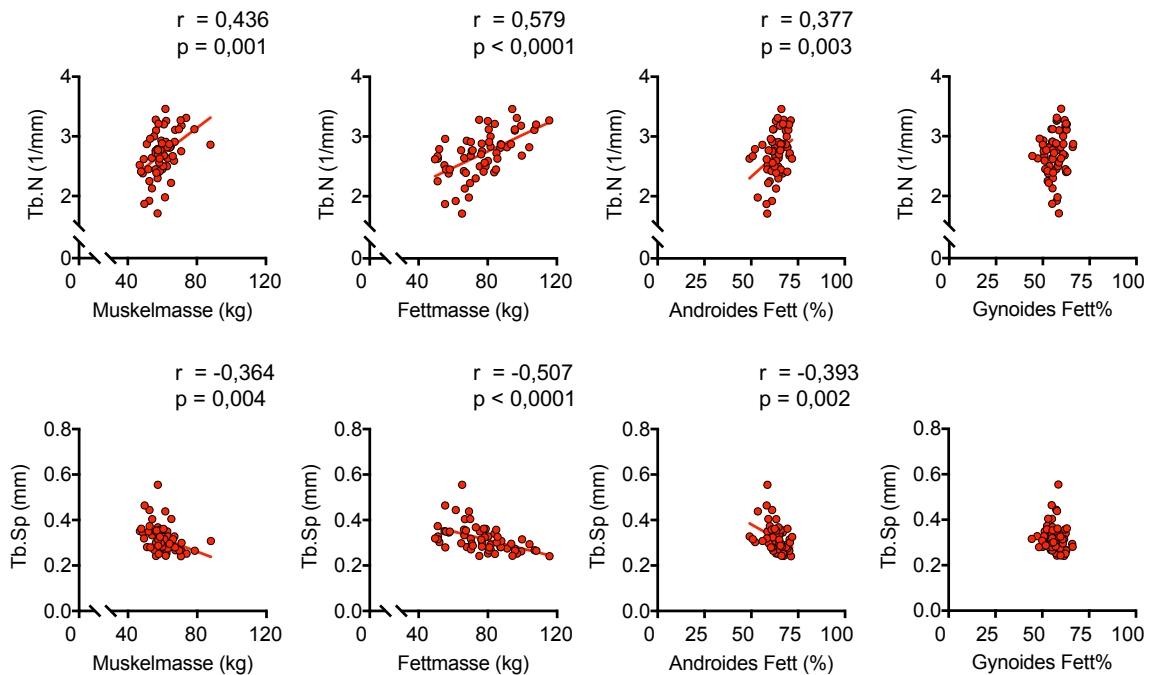


Abb. 47 Einfluss der Körperkomposition korreliert auf die trabekuläre Mikroarchitektur der Tibia unter den Frauen.

Unter den weiblichen Adipositaspatienten korrelierte die Trabekelanzahl moderat positiv mit der Fettfreien Masse und stark positiv mit der Fettmasse (Abb. 47). Zusätzlich war der Zusammenhang zwischen der Trabekelanzahl und der Fettmasse mit einer androiden, jedoch nicht mit einer gynoiden Fettdepotverteilung assoziiert.

4 Diskussion

Vor dem Hintergrund global steigender Zahlen von Osteoporose (117), Adipositas (116) und konsekutiver Bariatrie (78) betroffener Menschen, bestätigt sich die Aktualität und Relevanz der Thematik dieser wissenschaftlichen Studienarbeit. Vorangegangene Arbeiten haben bereits aufgezeigt, dass Adipositaspatient*innen nach bariatrischen Eingriffen signifikante Knochenstoffwechselveränderungen (167), sowie Knochenmasse- (189) und Knochenstrukturverluste (170–174) aufweisen. Im Rahmen unvollständig geklärt pathophysiologischer Mechanismen (164) demonstrieren die bariatrischen Patient*innen postoperativ ein erhöhtes Risiko für Spontanfrakturen (175), weshalb sich diesbezüglich der Terminus „Post-bariatrische Osteopathie“ etablieren könnte. Die Charakterisierung dieses Patient*innenkollektivs zeigt hingegen ein möglicherweise bereits präoperativ bestehendes Risiko für die Knochengesundheit der Patient*innen mit Adipositas auf. Eine umfängliche Untersuchung des muskuloskelettalen Status im weiteren postoperativen Verlauf ermöglicht die Erforschung der hoch komplexen Wechselwirkungen zwischen Knochen- und Fettgewebe und könnte Aufschlüsse hinsichtlich des Adipositas-Paradoxon erreichen.

Demografisch präsentiert sich das Patient*innenkollektiv weitestgehend in Übereinstimmung mit dem Weltregister der bariatrischen Chirurgie (78), welches seit 2014 durch die *International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders* (IFSO) erhoben wird. Die Aussagekraft hinsichtlich eines präoperativen muskuloskelettalen Ausgangsstatus bei Patient*innen mit Adipositas ist daher als repräsentativ einzuschätzen. Entsprechend schließt die Studie größtenteils Frauen im mittleren Alter mit einem BMI um 40 kg/m² ein, welche im westeuropäischen Vergleich leicht vermehrt gewichtsassoziierte Begleiterkrankungen aufweisen und überwiegend mittels Schlauchmagen therapiert werden. Gegebenenfalls sind die geschlechterspezifischen Schlussfolgerungen der unterrepräsentierten Männer des Kollektivs kritisch zu hinterfragen.

Die präoperative Anamnese der gewichtsassoziierten Komorbiditäten (Abb. 9) untermauert die Komplexität des Krankheitsbildes der Adipositas und ermöglicht

im Verlauf dieser prospektiven Beobachtungsstudie eine dezidierte multivariate Analyse der Studienergebnisse.

Zuerst einmal demonstrieren die Adipositaspatient*innen im durchschnittlichen Knochenstoffwechsellabor präoperativ normalniedrige Knochenformationsparameter, sowie hochnormale Knochenresorptionsparameter (Abb. 11). Die ausbleibenden Interkorrelationen der Knochenstoffwechselparameter bestätigen eine Dissoziation der physiologisch gekoppelten Knochenumbauprozesse. Trotz des entkoppelten Knochenumbaus bestehen neben der Resorption kontroverserweise zusätzlich für die Formationsparameter negative Korrelationen mit der Knochendichte (Abb. 26, 34, 36). Entsprechend weisen die Patient*innen des Kollektivs unter einem generellen Anstieg der Knochenstoffwechselaktivität betont osteokatabole Umbauprozesse auf, wohingegen sich eine Reduktion osteoprotektiv auswirkt. Studien mittels Rasterelektronenmikroskop mit Rückstreuielektronen (eng. *quantitative back-scattered electron imaging*, qBEI) konnten zeigen, dass hohe Knochenstoffwechselraten (High-turnover) die Mineralisationszeit verkürzen und den Kalzium- und Knochenmineralsalzgehalt reduzieren (190), während ein niedriger Knochenstoffwechsel (Low-turnover), ähnlich dem Wirkungsmechanismus antiresorptiver Therapien, einen antagonistischen Effekt demonstriert (191). Laborchemisch weisen Patient*innen mit Adipositas in der Literatur ebenfalls eine gedrosselte Knochenformation auf (192), wohingegen der Knochenresorptionsparameter DPD/Krea kontroverserweise sowohl als BMI-abhängig (193), als auch BMI-unabhängig (194,195) dargestellt wird. Hierbei ist zu erwähnen, dass insbesondere Knochenresorptionsparameter im Urin prä-analytische, analytische und post-analytische Variabilitäten aufweisen (196), weshalb im Studienvergleich eine limitierte Aussagekraft besteht. Nichtsdestotrotz steht die insgesamt reduzierte, wenngleich tendenziell osteokatabole Knochenstoffwechsellage des Patient*innenkollektivs im Widerspruch mit den überdurchschnittlichen Knochendichtewerten des Ganzkörperskeletts (Abb. 15). Diesbezüglich sollte das mögliche Artefakt-Risiko bei DXA-Messungen von Patient*innen mit Adipositas berücksichtigt werden, welches in der Literatur bereits als Limitationsfaktor diskutiert wird (197–199). Beispielhaft fällt bei dem Patient*innenkollektiv ein regional limitierter, signifikant positiver Zusammenhang

zwischen BMI und costaler Knochendichte auf (Tab. 14). Während der BMC grundsätzlich eher mit der Fettfreien Masse als mit der Fettmasse korreliert (Abb. 44), kehren sich diese Zusammenhänge hinsichtlich der costalen Knochendichte um (Abb. 45). Entsprechend präsentieren die Patient*innen am ehesten aufgrund der gegenüber einem normalen Referenzkollektiv (200) deutlich erhöhten androgenen Fettverteilung regional falsch-hohe Knochendichtewerte. Unter Patient*innen mit Adipositas muss dieser Weichteileffekt ebenfalls für das Ganzkörperskelett und eine entsprechende Überinterpretation sämtlicher Knochendichteparameter angenommen werden.

Zudem weisen die Adipositaspatient*innen, multifaktoriell begründet (siehe Punkt 1.3), alarmierend hohe Prävalenzen an präoperativ bestehendem Vitamin-D-Mangel und sHPT auf, welche sich ebenfalls in der Literatur bestätigen (201). Diese Laborkonstellation ist mit einer osteomalazischen Knochenstoffwechsellage assoziiert und fördert die Entkopplung der Knochenumbauprozesse (202). Als Bestandteil der Calciumhomöostase manifestiert sich die dauerhafte PTH-Erhöhung in einer endokrinen Hyperaktivität mit osteokataboler Wirkung auf die Dichte (203) und Mikroarchitektur (204) des Knochens. Interessanterweise präsentieren sich die Einflüsse des PTH auf den Skelettstatus lediglich unter den Frauen des Kollektivs korrelativ. Diesbezüglich korrelieren betont die femorale Knochendichte (Abb. 27) und sowohl die Knochendichte des Gesamtkörperskeletts (Abb. 29), als auch die periphere Mikroarchitektur des Radius und der Tibia (Abb. 33). Ferner suggerieren die Zusammenhänge zwischen PTH, DPD/Krea und der femoralen Knochendichte (Abb. 30, 35) einen geschlechterspezifisch betonten Effekt des sHPT auf den Knochen der Frauen gegenüber den Männern, obwohl die Männer vergleichsweise reduzierte Knochendichteparameter aufweisen. Limitationen der Zusammenhänge auf das weibliche Kollektiv könnten durch die geringere männliche Kohortengröße beeinflusst sein, wobei sich die geschlechterspezifischen laborchemischen Beobachtungen ebenfalls in anderen Studienergebnissen darstellen (205). Geschlechterunspezifische Langzeitstudienergebnisse weisen auf die zusätzliche Gefahr einer postoperativen Persistenz beziehungsweise möglichen Aggravation des sHPT trotz leitliniengetreuer Nährstoffsubstitution hin (206,207). Weiterführend, weist DPD/Krea unter den Knochenumbauparametern die deutlichsten negativen Korrelationen mit den peripheren Knochenstrukturparametern auf, wobei sich der

osteokatabole Effekt des sHPT tendenziell trabekulär betont darstellt (Abb. 34). In der Literatur wird der Einfluss einer PTH-Erhöhung auf die kortikale und trabekuläre Knochenmatrix bei normal- (208–210) und übergewichtigen (211,212) Patient*innen hingegen kontrovers diskutiert und als Serumspiegel-abhängig beschrieben (213).

Ferner bilden Calcium und Phosphat, als Hauptbestandteile der Knochensubstanz (214), im Serum informative schwankungsresistente Marker der Knochenstoffwechsellage. Diesbezüglich fallen niedrignormale durchschnittliche Phosphat-Serumspiegel auf, welche sich deutlicher unter den adipösen Männern des Studienkollektivs darstellen (Abb. 10). Einerseits bedingen sich die Hypophosphatämie und Adipositas geschlechterunspezifisch wechselwirkend (215), andererseits weisen Männer mit Adipositas gegenüber Frauen physiologisch und altersabhängig niedrigere Serumspiegel auf (216). Zeitgleich korreliert Phosphat lediglich unter den Männern stark positiv mit der Knochendichte (Abb. 27, 33) und einigen trabekulären Mikrostrukturparametern (BV/TV, Tb.BMD) der Tibia. Vor dem Hintergrund im Geschlechtervergleich schlechter konstituierter Männer der Patient*innengruppe hinsichtlich der Knochendichte (Abb. 15), könnte das Bestehen niedriger Serumphosphatspiegel indikativ für ein Knochengesundheitsrisiko bei Männern mit Adipositas sein. Der geschlechterspezifische Einfluss der Adipositas auf den Knochenstatus bestätigt sich im Tierversuch (217), jedoch nicht klinisch (218). Unter den Männern des Kollektivs bleibt die Pathophysiologie der osteomalazischen Knochenstoffwechselstörung bei vergleichsweise geringerer sHPT-Inzidenz und ausbleibendem Korrelat mit den skelettalen Messparametern ungeklärt. Ursächlich für einen Phosphatverlust könnten eine intrazelluläre Redistribution, eine verringerte intestinale Absorption oder eine erhöhte Exkretion des Phosphats sein (219), welche gegebenenfalls differenzialdiagnostisch abgeklärt werden sollten, wobei eine hohe Inzidenz an Mangelernährung in diesem Kollektiv möglicherweise kausal führend ist.

Während sich das Patient*innenkollektiv fast ausschließlich normokalzämisch präsentiert, geht eine Hyperkalzämie mit einer Hyperpolarisation der Muskulatur und einer konsekutiven Reduktion des Muskelkraftpotenzials einher. Entsprechend korrelieren bei den Frauen steigende Calcium-Serumspiegel erwartungsgemäß negativ mit der Muskelkraft (Abb. 25). Eine reduzierte

Muskelkraft ist wiederum nachteilig mit dem Knochenstatus assoziiert und indikativ für aktivierte Knochenresorptionsprozesse (220).

Bezüglich des neuromuskulären Assessments sollte im Vorfeld erläutert werden, dass die klinischen Anwendungen der Handkraftmessung (221), des Romberg Tests (222) und des CRTs (223) primär einer Sturz- und Frakturrisikoanalyse dienen. Entsprechend ist die klinische Aussagekraft über einen längeren Beobachtungszeitraum insbesondere postoperativ von Relevanz. Die mittlere neuromuskuläre Kapazität der Patient*innen weist erwartungsgemäß eine überdurchschnittliche Handkraft und sowohl eine unterdurchschnittliche Beinkraft, als auch eine erhöhte Schwankungsneigung im Vergleich zu altersentsprechenden normalgewichtigen Referenzgruppen auf, vereinbar mit einem erhöhten Sturzrisiko. Im Vergleich zu einer normalgewichtigen Referenzgruppe (Altersgruppe 40 – 49 Jahre) (224) zeigen die Patient*innen mit Adipositas prozentual eine deutliche muskuläre Überlegenheit in der durchschnittlichen maximalen Handkraft, insbesondere ausgeprägt unter den Männern des Kollektivs (Frauen vs. Männer ca. 126,2% respektive 131,5%). Aufgrund der Verwendung eines anderen Dynamometer-Modells (TKK 5401 Grip-D) besteht eine eingeschränkte Vergleichbarkeit. Hinsichtlich des Romberg Tests, ergibt der Vergleich mit einer normalgewichtigen Referenzgruppe (Altersgruppe 41 – 45 Jahre) (225) für die Frauen respektive Männer des Patient*innenkollektivs bei geöffneten Augen eine prozentual berechnete durchschnittlich erhöhte Schwankungspfadlänge (123,8% vs. 128,5%) und -fläche (159,1% vs. 184,0%) unter Verwendung einer vergleichbaren Leonardo Mechanograph® Kraftmessplatte. Ebenfalls unter Verwendung der gleichen Kraftmessplatte zeigen die CRT-Messergebnisse der adipösen Patient*innen gegenüber einer normalgewichtigen gesunden Kontrollgruppe (Altersgruppe 40 – 49 Jahre) (226) prozentual deutliche Reduktionen, sowohl der maximalen Beinkraft in Relation zur Gesamtmasse (62,8% vs. 53,2%), als auch des Leistungsgewichtes (55,4% vs. 54,6%).

Nichtsdestotrotz könnten einzelne Messparameter prädiktive Aussagen hinsichtlich des skelettalen Status dieses spezifischen Patient*innenkollektivs erreichen. Diesbezüglich könnte die maximale Handkraft den repräsentativsten Messparameter der muskulären Konditionierung darstellen. Überraschenderweise scheint die Handkraft hinweisend für den femoralen Skelettstatus weiblicher

Patienten mit Adipositas zu sein (Abb. 35, 41). Außerdem korrelieren die einander bedingenden geometrischen Knochenstrukturparameter Ct.Pm und Tr.Ar unter den Frauen moderat und unter den Männern stark positiv mit der maximalen Handkraft (Abb. 40). Die geschlechter- und ortsabhängigen Zusammenhänge unterstreichen die unabhängige und repräsentative Aussagekraft des NMA-Messparameters bezüglich des muskuloskelettalen Status. Körperlich aktivere adipöse Patient*innen mit entsprechend höherer maximaler Handkraft könnten eine biomechanisch stimulierte Kompensation ihrer überdurchschnittlichen Traglast mittels adaptiver Verdichtung und Volumenerweiterung der trabekulären Knochenmatrix erreichen. Möglicherweise zeigt sich die maximale Handkraft dadurch positiv beeinflusst, dass Menschen mit Adipositas aufgrund von Bewegungseinschränkungen betont manuelle Tätigkeiten im Sitzen verrichten.

Währenddessen bleiben die Zusammenhänge zwischen den Messparametern im Romberg Test und dem Skelettstatus augenscheinlich willkürlich und spekulativ. Unter den Frauen korreliert eine allgemeine Schwankungsneigung positiv mit einer spinal erhöhten Knochendichte (Abb. 36). Möglicherweise muss eine differenzierte Bewertung der zunächst als positiv beurteilten spinalen BMD-Erhöhungen erfolgen. Beispielsweise könnte aufgrund degenerativer Veränderungen eine schlechte Körperhaltung mit einer reduzierten Muskelkoordination korrelieren oder eine androide Fettverteilung im Rahmen einer Diabeteserkrankung mit beginnenden polyneuropathischen Beschwerden einhergehen.

Die negativen Zusammenhänge zwischen der peripheren Knochengeometrie und der Schwankungsneigung (Abb. 41) weisen mutmaßlich auf einen Gleichgewichtsverlust hin, der mit einer reduzierten Mobilität und entsprechenden Knochenmikroarchitektur einhergeht.

Außerdem zeigen sich bei den Frauen signifikante Zusammenhänge zwischen der Knochendichte und den Messergebnissen im CRT, primär abhängig von der Fettfreien Masse (Abb. 38). Da die Fettfreie Masse den Nenner des Parameters definiert, ergeben sich die entsprechenden Fettfreie Masse-assoziierten negativen Korrelationen. Hinsichtlich der Männer korrelieren das Leistungsgewicht und die spinale Knochendichte stark positiv (Abb. 39). Der Zusammenhang besteht am ehesten über eine grundsätzlich gesteigerte körperliche Aktivität, welche mechanotransduktiv mit einem stabileren skelettalen

Status assoziiert ist. Hinsichtlich der Knochenstruktur ergeben geometrische, sowie mikrostrukturelle Parameter negative Zusammenhänge mit der neuromuskulären Kapazität im CRT (Abb. 42), welche ebenfalls Fettfreie Masse-abhängig sind.

Zusammenfassend zeigt die Korrelationsanalyse heterogene Prädiktionspotenziale hinsichtlich des Skelettstatus basierend auf der muskulären Konditionierung der Patient*innen. Die Zusammenhänge beschränken sich fast ausschließlich auf die Frauen, welche den größten Anteil des Patient*innenkollektivs ausmachen. Um zu klären, ob das NMA entsprechend dem Konzept der muskuloskelettalen Funktionseinheit (227) diagnostische Zusatzinformationen hinsichtlich des Knochenstatus bei Adipositas liefert, sollten sämtliche Parameter anhand einer größeren präoperativen Stichprobe und sowohl im postoperativen Verlauf, als auch unter dem Aspekt des klinisch relevanten Endpunktes Frakturereignis vergleichend reevaluiert werden.

Bei den Untersuchungen der Patient*innen mit Adipositas vor bariatrischer Chirurgie fällt außerdem ein verhältnismäßig geringer Einfluss des BMI auf. Da die stark positive Korrelation zwischen Körpergröße und Körpergewicht eine Nivellierung der anthropometrischen Charakteristika bedingt, geht der Zusammenhang mit den meisten Untersuchungsparametern verloren. Hinweisend für die Relevanz der Körperkomposition, korrelieren die absoluten Masseanteile hingegen deutlich mit den untersuchten laborchemischen, klinischen und strukturellen Parametern. Hierunter präsentiert sich erwartungsgemäß ein primär Fettfreie Masse-, sowie sekundär Fettmasse-vermittelter osteoanaboler Effekt (Abb. 44). Im Vergleich mit verfügbaren Messdaten eines normalgewichtigen Referenzkollektivs (Altersgruppe 40 – 50 Jahre) (228) zeigen die Frauen respektive Männer des Patient*innenkollektivs proportional eine deutliche Reduktion der durchschnittlichen muskulären Gewebeanteile (62,6% vs. 44,5% respektive 70,2% vs. 51,1%) gegenüber eines exzessiven Zuwachses der Fettgewebeanteile (37,4% vs. 55,5% respektive 29,8% vs. 48,9%). Entsprechend könnte bei gleicher mechanischer Belastung eine Verschiebung der Körperzusammensetzung im Relationsverhältnis reduktive Auswirkungen auf den BMC haben. Im segmentalen Vergleich der Ganzkörperanalyse präsentieren die weiblichen Patienten mit Adipositas gegenüber einem normgewichtigen Referenzkollektiv (Altersgruppe 40 – 44 Jahre) (229) allerdings einen systemischen Zuwachs der absoluten

Knochendichte. Vergleichend zeigen sich die Knochendichteparameter an Becken (158,9%), Beinen (157,2%), Rumpf (136,6%), Ganzkörper (123,8%), Kopf (106,6%) und Armen (100,4%) vermutlich körperrgewichtsadaptiert erhöht und regional angepasst an die biomechanischen Belastungsansprüche. Zusätzlich bestehen eine bedingte Vergleichbarkeit unter Verwendung eines alternativen Densitometer-Modells (Norland XR-26) (230) und grundsätzlich der beschriebene additive Einfluss von Weichteilartefakten bei bildgebenden Verfahren unter Patient*innen mit Adipositas. In den klinisch relevanten Osteoporose-Risikoregionen (minimale T-Werte spinal und femoral) demonstriert das Kollektiv wiederum normale beziehungsweise die Frauen und Männer leicht über- respektive unterdurchschnittliche Knochendichtewerte (Abb. 15).

Gegenüber den peripheren Knochenstrukturparametern weist die Fettfreie Masse des Patient*innenkollektivs ebenfalls geschlechterunspezifisch positive Korrelationen auf (Abb. 46). Mikrostrukturell korreliert unter den Frauen zusätzlich die Fettmasse gegenüber der Fettfreien Masse stärker positiv mit der Trabekelanzahl und dem Trabekelabstand an der Tibia (Abb. 47). Dieser Zusammenhang könnte die vergleichsweise besseren Knochendichteparameter unter den Frauen des Patient*innenkollektivs bedingen, welche möglicherweise durch metabolische und hormonelle Veränderungen im Rahmen der Adipositas geschlechterspezifisch positiv beeinflusst sind. Zusätzlich reduziert ein erhöhter BMI die Messergebnisse Artefakt-bedingt (231), sodass dieser positive Effekt möglicherweise stärker ausgeprägt wäre.

In der Knochendichtemessung bei Patient*innen mit morbidem Adipositas scheint die Aussagekraft der Z-Werte limitiert. Ursächlich könnte das junge Alter des Patient*innenkollektivs sein (232). Außerdem zeigt sich eine regionale Diskordanz der spinalen und femoralen Knochendichten, welche sich jedoch auch bei normalgewichtigen Patient*innen darstellt (233). Möglicherweise hat die femorale gegenüber der spinalen Körperregion in der DXA-Messung, entsprechend der geschlechterunspezifisch dominant androiden Fettverteilung des Kollektivs, ein niedrigeres Artefaktpotenzial und aufgrund der stärkeren Belastungsabhängigkeit eine höhere Repräsentanz hinsichtlich des muskuloskelettalen Status. Als Leitwert für das Knochenalter könnte der minimale femorale T-Wert dienen, welcher unter

den Frauen die stärkste Korrelation und unter den Männern die deutlichste Annäherung an das Signifikanzniveau gegenüber dem Alter aufweist.

Abschließend fallen bezüglich der Mikroarchitektur des Knochens bei Adipositaspatient*innen im Vergleich zu einem normalgewichtigen Referenzkollektiv (185) geschlechterunspezifisch histomorphologische Verdichtungen der trabekulären Knochenmatrix mit erhöhten Trabekelanzahlen, sowie reduzierten Trabekeldicken und verringerten Trabekelabständen (Abb. 19) auf, was sich in der Literatur bestätigt (234). Diese mikrostrukturellen Veränderungen erscheinen belastungsadaptiv, da eine positive Korrelation mit dem Körpermasseindex lediglich an der Tibia (Abb. 21), jedoch nicht am Radius besteht. Laborchemisch zeigen sich gegenüber der Trabekelanzahl und dem Trabekelabstand geschlechterunspezifisch keine eindeutigen Zusammenhänge. Die Strukturveränderungen suggerieren unreife trabekuläre Knochenmatrix nach möglicherweise frühzeitig abgeschlossenen Knochenmineralisationsprozessen. Vor dem Hintergrund, dass die Patient*innen des Kollektivs keinen akzelerierten Knochenstoffwechsel aufweisen, welcher mit einer Mindermineralisation der Knochenmatrix assoziiert ist (190), bietet die Dissoziation der physiologisch gekoppelten Knochenumbauprozesse einen möglichen Erklärungsansatz für den trabekulären Strukturwandel. Während unter den Frauen die Knochenformation ortsspezifisch am stärksten negativ mit der absoluten Knochendichte der unteren Extremitäten korreliert (Abb. 26), zeigt sich die Knochendichte betont femoral reduziert (Abb. 15). In der Theorie trifft ein belastungsadaptiert femoral erhöhter Knochenabbau auf eine systemische Nährstoffunterversorgung mit entsprechend reduziertem kompensatorischen Knochenaufbau, sowie einer Entkoppelung der Umbauprozesse. In der Folge bewirkt eine frühzeitige Knochenmineralisation des trabekulären Osteoids (unmineralisierte Knochenmatrix) regional betonte mikrostrukturelle Adaptionen des Knochenskeletts (Abb. 19). Zusätzlich begünstigt die Veränderung der Mineralisationsprozesse eine proportional reduzierte mikrostrukturelle Trabekeldicke (Tb.Th) an der Tibia gegenüber dem Radius im geschlechterunabhängigen, ortsspezifischen Vergleich der oberen und unteren Extremitäten (Abb. 18). Ob es sich hierbei um dysregulative metabolische Auswirkungen im Rahmen der Adipositas oder eine physiologische biomechanische Adaption des menschlichen Skeletts handelt, bleibt zu klären. Um diese Theorie zu

überprüfen, könnte das Gleichgewicht der Knochenstoffwechselfparameter anhand von alters- und geschlechtsadaptierten Knochenbilanzindizes untersucht werden, welche sich unter normalgewichtigen postmenopausalen Frauen balanciert zeigen (195).

Wie bereits aufgeführt, weisen lediglich die mittleren geometrischen Parameter, welche sich gegenseitig beeinflussen, am Radius und an der Tibia signifikante geschlechterspezifische Unterschiede auf (Tab. 13, Abb. 17). Da die männlichen Patienten signifikant höhere anthropometrische Messparameter demonstrieren, präsentieren sich der größere kortikale Umfang, sowie die einhergehend erhöhten kortikalen und trabekulären Querschnittsflächen im Vergleich zu den Frauen am ehesten physiologisch und belastungsadaptiert.

5 Zusammenfassung

In erster Linie bestätigt diese wissenschaftliche Arbeit das Adipositas-Paradoxon und die einhergehend kontroversen Wechselwirkungen zwischen Fett- und Knochenmasse im menschlichen Organismus. Hauptkenntnis der präoperativen muskuloskelettalen Statuserhebung ist die Diskrepanz der bildgebenden und laborchemischen Untersuchungsergebnisse des Patient*innenkollektivs. Grundsätzlich erhöhte Knochendichteparameter stehen im Widerspruch zu einem tendenziell osteokatabolen Knochenstoffwechsel. Hierbei ist die Relevanz des Weichteilartefaktrisikos nicht abschließend geklärt und die Knochendichte möglicherweise überinterpretiert, woraus sich ein bereits präoperativ bestehendes Risiko hinsichtlich der Knochengesundheit bei Patient*innen mit Adipositas ergeben könnte.

Ferner zeigen Adipositaspatient*innen neben den metabolischen Stoffwechselstörungen hohe Inzidenzen von Vitamin-D-Mangel und sekundärem Hyperparathyreoidismus auf. Dabei weisen die Korrelationsanalysen einen geschlechterspezifisch betonten Effekt des sHPT auf den Knochen der Frauen gegenüber den Männern auf. Im Hinblick auf die unterschiedlichen Kohortengrößen und geschlechterspezifischen Referenzwerte für PTH und DPD/Krea sollte der Einfluss des Parathormon-Spiegels auf die Knochenresorption bei weiblichen und männlichen Patienten mit Adipositas größer skaliert vergleichend untersucht werden. Ferner sollten die adipositaschirurgischen Patient*innen bereits präoperativ standardisiert laborchemisch untersucht, sowie individualisiert substitutionstherapiert und verlaufskontrolliert werden, um eine optimale Patient*innenversorgung zu gewährleisten.

Unter den Männern des Kollektivs scheinen sich neben dem sHPT weitere osteomalazische Knochenstoffwechselstörungen negativ auf den Skelettstatus auszuwirken, welche möglicherweise Phosphatspiegel-vermittelt sind. In dieser spezifischen Patientengruppe könnte eine differenzialdiagnostische Fokussuche gegebenenfalls sinnvoll sein.

Neuromuskulär weisen die Patient*innen mit Adipositas erwartungsgemäß eine überdurchschnittliche Handkraft, sowie eine unterdurchschnittliche Beinkraft und eine erhöhte Schwankungsneigung auf. Zur adäquaten Analyse und Einordnung der muskuloskelettalen Kapazität bedarf es jedoch international

standardisierter Referenztabellen, welche in Hinblick auf diese Studiendaten BMI-adaptiert eingeführt werden sollten. Außerdem besteht die Notwendigkeit der Definition von vereinheitlichten Schwellenwerten, um Risikogruppen anhand klinisch relevanter Endpunkte definieren zu können. Das Prädiktionspotenzial des NMA gegenüber des Skelettstatus bleibt vorerst ungeklärt, wobei sich die maximale Handkraft als möglicher unabhängiger und aussagekräftiger Messparameter darstellen könnte. Bezüglich der Bedeutung in der Sturz- und Frakturrisikoanalyse kann das NMA unter den Adipositaspatient*innen erst im Verlauf analysiert werden.

Während sich der muskuloskelettale Status weitestgehend BMI-unabhängig darstellt, hebt die Ganzkörperanalyse die Relevanz der Fettfreien Masse-vermittelten Effekte auf den BMC hervor. In der Essenz bedingen sich schwere Knochen und schwere Muskeln stark wechselwirkend. Zusätzlich scheint sich die Fettmasse bei Adipositaspatient*innen geschlechterspezifisch positiv auf die Knochengesundheit der Frauen auszuwirken.

Die Mikroarchitektur des Knochens bei Patient*innen mit Adipositas im Vergleich mit einem normalgewichtigen Referenzkollektiv präsentiert eine geschlechterunspezifische histomorphologische Verdichtungen der trabekulären Knochenmatrix mit erhöhten Trabekelanzahlen, sowie reduzierten Trabekeldicken und verringerten Trabekelabständen. Ob dieses Phänomen metabolisch dysregulativ oder biomechanisch physiologisch auftritt, sollte in weiteren Studien untersucht werden. Ein möglicher Untersuchungsansatz könnten die Knochenstoffwechselfparameter und entsprechende Knochenbilanzindizes sein.

Summary

This scientific work primarily confirms the ‘obesity paradoxon’ and associated controversial interactions between fat and bone masses within the human organism. Major outcome regarding the preoperative musculoskeletal assessment in patients with morbid obesity is the discrepancy between imaging and laboratory findings, as increased bone density contradicts an osteocatabolic bone metabolism. Meanwhile, the relevance of soft tissue artifacts in diagnostic imaging of obese patients remains inconclusive and bone density parameters may be overestimated, potentially masking a pre-operatively existing risk to bone health in obese patients.

Furthermore, obese patients show high incidences of vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism accompanying their metabolic disorders. The correlation analyses suggest a gender-specific effect of sHPT on the skeleton of women compared to men. Concerning different cohort sizes and gender-specific reference values for PTH and DPD/crea, the influence of parathyroid hormone levels on bone resorption in female and male patients with obesity should be investigated comparatively on a larger scale. In addition, bariatric patients should be subjected to standardized preoperative laboratory controls and individualized substitution therapy, as well as follow-up, in order to ensure optimal patient care.

Among the male patients, other metabolic bone disorders than sHPT might exert detrimental effects on the skeletal status, possibly related to the phosphate metabolism. In this specific patient group, differential diagnostics may be useful.

Clinically, patients with obesity show above-average grip strength, below-average leg strength and an increased sway tendency, as expected. In order to adequately analyze, compare and classify the musculoskeletal capacity however, internationally standardized reference ranges should be introduced. Furthermore, standardized thresholds should be BMI-adapted and based on clinically relevant endpoints in order to define risk groups. The predictive potential of the NMA in relation to the skeletal status remains unclear for the time being, although maximal grip strength seems the most promising independent parameter.

While the musculoskeletal status is largely BMI-independent, the whole-body analysis emphasizes the fat-free mass-mediated effects on BMC. In essence, heavy bones and heavy muscles correlate strongly, whereas fat mass in obese patients seems to have a gender-specific positive effect on bone in women.

The skeletal microarchitecture in obese patients compared to a normal-weight reference population presents a gender-neutral histomorphologic 'densification' of the trabecular bone matrix with an increased trabecular number, reduced trabecular thickness and decreased trabecular separation. Whether this phenomenon occurs in response to metabolic dysregulation or physiologic biomechanical adaptation should be investigated in further studies. A possible investigatory approach could assess bone metabolism and corresponding bone balance indices.

6 Abkürzungsverzeichnis

AGB	=	adjustable gastric banding
aHTN	=	arterielle Hypertonie
BAP	=	knochenspezifische alkalische Phosphatase (eng. bone alkaline phosphatase)
BIA	=	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMC	=	Knochenmineralsalzgehalt bzw. Knochenmasse (eng. <i>bone mineral content</i>)
BMD	=	Knochendichte (eng. <i>bone mineral density</i>)
BMI	=	body mass index
BMU	=	bone multicellular unit
BPs	=	Bisphosphonate
BV/TV	=	trabekuläre Knochenvolumenfraktion (eng. bone volume/tissue volume)
COP	=	center of pressure
COPD	=	chronic obstructive pulmonary disease
CRT	=	chair rising test
CT	=	Computertomographie
Ct.Ar	=	kortikale Querschnittsfläche (eng. cortical bone area)
Ct.BMD	=	kortikale Knochendichte (eng. cortical bone mineral density)
Ct.Pm	=	mittlerer äußerer kortikaler Umfang (eng. cortical perimeter)
Ct.Th	=	kortikale Dicke (eng. cortical thickness)
DPD/Krea	=	Desoxypyridinolin-Crosslinks/Kreatinin
DVO	=	Dachverband Osteologie e.V.
DXA	=	dual-energy X-ray absorptiometry
EC	=	eyes closed
EO	=	eyes open

FEA	=	finite element analysis
FRAX	=	fracture risk assessment tool
GERD	=	gastroesophageal reflux disease
HR-pQCT	=	hochauflösende periphere quantitative CT
HRT	=	hormone replacement therapy
IFSO	=	International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders
IL	=	Interleukin
IOBM	=	Institut für Osteologie und Biomechanik
JIB	=	jejunoileal bypass
KIS1	=	Klinikinformationssystem
LM	=	lean mass
MAF	=	minor allele frequency
MRT	=	Magnetresonanztomographie
MOF	=	major osteoporotic fracture
NMA	=	neuromuskuläres Assessment
OSAS	=	obstructive sleep apnea syndrome
PCOS	=	polycystic ovarian syndrome
PPARs	=	Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren
PTH	=	Parathormon
PWR	=	Leistungsgewicht (eng. power-to-weight ratio)
qBEI	=	Rasterelektronenmikroskop mit Rückstreuetelektronen (eng. quantitative back-scattered electron imaging)
QoL	=	quality of life
RANKL	=	receptor activator of nuclear factor kappa B-ligand
RFs	=	Risikofaktoren
ROI	=	range of interest
RYGB	=	Roux-en-Y gastric bypass
SD	=	Standardabweichung
SERM	=	selective estrogen receptor modulator
SG	=	Schlauchmagen (eng. sleeve gastrectomy)

SHBG	=	Sexualhormonbindendes Globulin
sHPT	=	sekundärer Hyperparathyreoidismus
T1DM, T2DM	=	Diabetes mellitus Typ 1, Typ 2
TBW	=	Total Body Water
Tb.BMD	=	Trabekuläre Knochendichte (eng. trabecular bone mineral density)
Tb.N	=	Trabekelanzahl (eng. trabecular number)
Tb.Sp	=	Trabekuläre Trennung (eng. trabecular seperation)
Tb.Th	=	Trabekuläre Dicke (eng. trabecular thickness)
TM	=	total mass
TNF	=	Tumornekrosefaktor
total BMD	=	Gesamte Knochendichte (eng. total bone mineral density)
Tr.Ar	=	Trabekuläre Querschnittsfläche (eng. trabecular bone area)
VBG	=	vertical banded gastroplasty
WC	=	waist circumference
WHO	=	World Health Organization
WHR	=	waist-to-hip ratio

7 Literaturverzeichnis

1. WHO (2018). Obesity and overweight. Geneva. [Online im Internet]: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [12.01.2020, 20:56].
2. Müller MJ, Geisler C. Defining obesity as a disease. *Eur J Clin Nutr.* 2017;71(11):1256–8.
3. Bray GA et al. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev.* 2017;18(7):715–23.
4. Kyle TK et al. Regarding Obesity as a Disease: Evolving Policies and Their Implications. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016;45(3):511–20.
5. Engin A (2017). Obesity and Lipotoxicity. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology.* Springer International Publishing; Basel.1:1–17.
6. WHO (1998). Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Geneva. [Online im Internet]: https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/ [13.01.2020, 22:15].
7. WHO (2006). WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva. [Online im Internet]: https://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/ [16.05.2020, 09:02].
8. Arroyo-Johnson C, Mincey KD. Obesity Epidemiology Worldwide. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016; 45(4):571–9.
9. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288–98.
10. Abarca-Gómez L et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017;390(10113):2627–42.
11. WHO (2018). Noncommunicable Diseases Country Profiles 2018. Geneva. [Online im Internet]: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274512> [14.05.2019, 18:23].
12. Dobbs R et al. Overcoming obesity: an initial economic analysis. A discussion paper by the McKinsey Global Institute. McKinsey Global Institute. McKinsey & Company; San Francisco. 2014.
13. Ang YN et al. Multifactorial Influences of Childhood Obesity. *Curr Obes Rep.* 2013;2(1):10–22.
14. Qasim A et al. On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. *Obes Rev.* 2018;19(2):121–49.
15. Hill JO et al. Energy balance and Obesity. *Circulation.* 2012;126(1):126–32.
16. Hawkes C. Uneven dietary development: Linking the policies and processes of globalization with the nutrition transition, obesity and diet-related chronic diseases. *Global Health.* 2006;2:1–18.
17. Monteiro CA et al. Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system. *Obes Rev.* 2013;14(S2):21–8.
18. De Vogli R et al. Economic globalization, inequality and body mass index: a

- cross-national analysis of 127 countries. *Crit Public Health*. 2014;24(1):7–21.
19. Fox A et al. What is driving global obesity trends? Globalization or “modernization”? *Global Health*. 2019;15(1):1–16.
 20. Loos RJ. The genetics of adiposity. *Curr Opin Genet Dev*. 2018;50:86–95.
 21. Akiyama M et al. Genome-wide association study identifies 112 new loci for body mass index in the Japanese population. *Nat Genet*. 2017;49(10):1458–67.
 22. Elks CE et al. Variability in the heritability of body mass index: A systematic review and meta-regression. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3(2):1–16.
 23. Borga M et al. Advanced body composition assessment: From body mass index to body composition profiling. *J Investig Med*. 2018;66(5):887–95.
 24. Herpetz S et al. (2015). *Handbuch Essstörungen und Adipositas*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2:358–361.
 25. Lean MEJ et al. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ*. 1995;311(6998):158.
 26. Lo K et al. Waist-to-height ratio, body mass index and waist circumference for screening paediatric cardio-metabolic risk factors: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2016;17(12):1258–75.
 27. Madden AM, Smith S. Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults: A review of anthropometric variables. *J Hum Nutr Diet*. 2016;29(1):7–25.
 28. Thomas EL et al. Excess body fat in obese and normal-weight subjects. *Nutr Res Rev*. 2012;25(1):150–61.
 29. Watson PE et al. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr*. 1980;33(1):27–39.
 30. Duren DL et al. Body composition methods: Comparisons and interpretation. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2(6):1139–46.
 31. Thompson WG et al. Treatment of obesity. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(1):93–102.
 32. Franz MJ et al. Weight-Loss Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Weight-Loss Clinical Trials with a Minimum 1-Year Follow-Up. *J Am Diet Assoc*. 2007;107(10):1755–67.
 33. Ge L et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: Systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2020;369:m696.
 34. Anton SD et al. Effects of Popular Diets without Specific Calorie Targets on Weight Loss Outcomes: Systematic Review of Findings from Clinical Trials. *Nutrients*. 2017;9(822):1–15.
 35. Thom G, Lean M. Is There an Optimal Diet for Weight Management and Metabolic Health? *Gastroenterology*. 2017;152(7):1739–51.
 36. Saunders KH et al. Obesity Pharmacotherapy. *Med Clin North Am*. 2018;102(1):135–48.
 37. Stuby J et al. Appetite-suppressing and satiety-increasing bioactive phytochemicals: A systematic review. *Nutrients*. 2019;11(9):1–19.
 38. Petridou A et al. Exercise in the management of obesity. *Metabolism*. 2019;92:163–9.
 39. Swift DL et al. The Effects of Exercise and Physical Activity on Weight Loss and Maintenance. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):206–13.

40. Ross KM et al. Characterizing the Pattern of Weight Loss and Regain in Adults Enrolled in a 12-Week Online Internet-Based Weight Management Program. *Obesity*. 2018;26(2):318–23.
41. Rosenbaum M, Leibel RL. Adaptive thermogenesis in humans. *Int J Obes*. 2010;34(1):S47–55.
42. O'Reilly GA et al. Mindfulness-based interventions for obesity-related eating behaviours: A literature review. *Obes Rev*. 2014;15(6):453–61.
43. Williamson DA. Fifty Years of Behavioral/Lifestyle Interventions for Overweight and Obesity: Where Have We Been and Where Are We Going? *Obesity*. 2017;25(11):1867–75.
44. Dombrowski SU et al. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: Systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2014;348(5):1–12.
45. Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. S3-Leitlinie: Chirurgie der Adipositas und metabolischer Erkrankungen. 2018.
46. Fried M et al. Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Gastroenterol a Hepatol*. 2017;71(6):487–500.
47. Dixon JB et al. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(6):628–42.
48. Angrisani L et al. Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey 2014. *Obes Surg*. 2017;27(9):2279–89.
49. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg*. 2013;23(4):427–36.
50. Boido A et al. Bariatric surgery and prevention of cardiovascular events and mortality in morbid obesity: Mechanisms of action and choice of surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(5):437–43.
51. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273(3):219–34.
52. Corcelles R et al. Total Weight Loss as the Outcome Measure of Choice After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg*. 2016;26(8):1794–8.
53. Azagury DE, Morton JM. Bariatric Surgery: Overview of Procedures and Outcomes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(3):647–56.
54. Takemoto E et al. Reduction in comorbid conditions over 5 years following bariatric surgery in medicaid and commercially insured patients. *Obesity*. 2018;26(11):1807–14.
55. Douglas IJ et al. Bariatric Surgery in the United Kingdom: A Cohort Study of Weight Loss and Clinical Outcomes in Routine Clinical Care. *PLoS Med*. 2015;12(12):1–18.
56. Maiz C et al. Bariatric surgery in 1119 patients with preoperative body mass index < 35 (kg/m²): results at 1 year. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(5):1127–32.
57. Park CH et al. Comparative Efficacy of Bariatric Surgery in the Treatment of Morbid Obesity and Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2019;29(7):2180–90.
58. Beamish AJ et al. Cardiovascular effects of bariatric surgery. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(12):730–43.
59. Blanco DG et al. High cardiovascular risk patients benefit more from bariatric surgery than low cardiovascular risk patients. *Surg Endosc*. 2018;33(5):1626–31.

60. Zhang Y et al. Improvement in Nocturnal Hypoxemia in Obese Patients with Obstructive Sleep Apnea after Bariatric Surgery: a Meta-Analysis. *Obes Surg.* 2019;29(2):601–8.
61. Moran LJ, Norman RJ. The Effect of Bariatric Surgery on Female Reproductive Function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4352– 4354.
62. Eid GM et al. Effective treatment of polycystic ovarian syndrome with Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2005;1(2):77–80.
63. Escobar-Morreale HF et al. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6364–9.
64. Speck RM et al. A systematic review of musculoskeletal pain among bariatric surgery patients: Implications for physical activity and exercise. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10(1):161–70.
65. Hooper MM et al. Musculoskeletal findings in obese subjects before and after weight loss following bariatric surgery. *Int J Obes.* 2007;31(1):114–20.
66. Lindekilde N, et al. The impact of bariatric surgery on quality of life: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015;16(8):639–51.
67. Reges O et al. Association of Bariatric Surgery Using Laparoscopic Banding, Roux-en-Y Gastric Bypass, or Laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs Usual Care Obesity Management With All-Cause Mortality. *JAMA.* 2018;319(3):279–90.
68. Adams TD et al. Long-Term Mortality After Gastric Bypass Surgery. *N Engl J Med.* 2007;357(8):753–61.
69. Sjöström L et al. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. *N Engl J Med.* 2007;357(8):741–52.
70. English WJ, Williams DB. Metabolic and Bariatric Surgery: An Effective Treatment Option for Obesity and Cardiovascular Disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(2):253–69.
71. Jakobsen GS et al. Association of Bariatric Surgery vs Medical Obesity Treatment With Long-term Medical Complications and Obesity-Related Comorbidities. *JAMA.* 2018;319(3):291–301.
72. Axelsson KF et al. Fracture Risk After Gastric Bypass Surgery: A Retrospective Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(12):2122–31.
73. Rousseau C et al. Change in fracture risk and fracture pattern after bariatric surgery: Nested case-control study. *BMJ.* 2016;354:1–12.
74. Lim RBC. Prevalence of All-Cause Mortality and Suicide among Bariatric Surgery Cohorts: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(1519):1–16.
75. Neovius M et al. Risk of suicide and non-fatal self-harm after bariatric surgery: results from two matched cohort studies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(3):197–207.
76. Buchwald H. The evolution of metabolic/bariatric surgery. *Obes Surg.* 2014;24(8):1126–35.
77. Steenackers N et al. Iron deficiency after bariatric surgery: What is the real problem? *Proc Nutr Soc.* 2018;77(4):445–55.
78. Welbourn R et al. Bariatric Surgery Worldwide: Baseline Demographic Description and One-Year Outcomes from the Fourth IFSO Global Registry Report 2018. *Obes Surg.* 2019;29(3):782–95.
79. Arterburn D et al. Comparative Effectiveness and Safety of Bariatric Procedures for Weight Loss: A PCORnet Cohort Study. *Ann Intern Med.*

- 2018;169(11):741–50.
80. Pucci A, Batterham RL. Mechanisms underlying the weight loss effects of RYGB and SG: similar, yet different. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(2):117–28.
 81. Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis, and Treatment of Osteoporosis*. *Am J Med.* 1993;94:646-50.
 82. WHO (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva. [Online im Internet]: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39142> [25.02.2020, 21:44].
 83. Kanis JA et al. The Diagnosis of Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9(8):1137–41.
 84. Dachverband Osteologie (DVO) e.V. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei postmenopausalen Frauen und bei Männern: Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. -Langfassung-. 2017.
 85. Siris ES et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: A position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014;25(5):1439–43.
 86. Dachverband Osteologie (DVO) e.V. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen: Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. - Kurzfassung und Langfassung-. 2014.
 87. Warriner AH. Which Fractures Are Most Attributable to Osteoporosis? *J Clin Epidemiol.* 2011;64(1):46–53.
 88. Kanis JA et al. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):385–97.
 89. Hernlund E et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch. Osteoporos.* 2013;8(1-2)136.
 90. Hadji P et al. Prevalence and incidence of patients with an osteoporosis diagnosis and high fracture risk. *Osteologie.* 2019;28(01):74–5.
 91. Hadji P et al. The Epidemiology of Osteoporosis-Bone Evaluation Study (BEST). An Analysis of Routine Health Insurance Data. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(4):52–7.
 92. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Prospects 2019: Methodology of the United Nations population estimates and projections (ST/ESA/SER.A/425).* 2019.
 93. Alswat KA. Gender Disparities in Osteoporosis. *J Clin Med Res.* 2017;9(5):382–7.
 94. Awasthi H et al. The underlying pathophysiology and therapeutic approaches for osteoporosis. *Med Res Rev.* 2018;38(6):2024–57.
 95. Khosla S et al. Effects of Sex and Age on Bone microstructure at the Ultradistal Radius: A Population-Based Noninvasive In Vivo Assessment. *J Bone Miner Res.* 2006;21(1):124–31.
 96. Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32(1):115–34.
 97. Cosman F et al. Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359–81.

98. Frost HM. Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling. *Calcif Tissue Res.* 1969;3(1):211–37.
99. Bellido T. Osteocyte-driven bone remodeling. *Calcif Tissue Int.* 2014;94(1):25–34.
100. Han Y et al. Paracrine and endocrine actions of bone - The functions of secretory proteins from osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts. *Bone Res.* 2018;6(1):1–11.
101. Wilson S et al. Health-related quality of life in patients with osteoporosis in the absence of vertebral fracture: A systematic review. *Osteoporos Int.* 2012;23(12):2749–68.
102. Glaser DL, Kaplan FS. Osteoporosis Definition and Clinical Presentation. *Spine (Phila Pa 1976).* 1997;22(245):125–65.
103. Bazzocchi A et al. DXA: Technical aspects and application. *Eur J Radiol.* 2016;85(8):1481–92.
104. Milovanovic P et al. Age- and Sex-Specific Bone Structure Patterns Portend Bone Fragility in Radii and Tibiae in Relation to Osteodensitometry: A High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography Study in 385 Individuals. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2015;70(10):1269–75.
105. Mikolajewicz N et al. HR-pQCT Measures of Bone Microarchitecture Predict Fracture: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Miner Res.* 2019;35(3):1–14.
106. Digby MG et al. HR-pQCT: A non-invasive “biopsy” to assess bone structure and strength. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2016;101(5):268–70.
107. Nishiyama KK, Shane E. Clinical Imaging of Bone Microarchitecture with HR-pQCT. *Curr Osteoporos Rep.* 2013;11(2):147–55.
108. Shi L et al. Fast and accurate 3-D registration of HR-pQCT images. *IEEE Trans Inf Technol Biomed.* 2010;14(5):1291–7.
109. Rabenberg M et al. Vitamin D status among adults in Germany - results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health.* 2015;15(1):1–15.
110. Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):898–907.
111. Cheng C et al. New Frontiers in Osteoporosis Therapy. *Annu Rev Med.* 2020;71(1):277–88.
112. Riggs BL, Hartmann LC. Selective Estrogen-Receptor Modulators - Mechanisms of Action and Application to Clinical Practice. *N Engl J Med.* 2003;348(12):618–30.
113. Liedert AM et al. Signaltransduktionswege der Mechanotransduktion in Knochenzellen. *Osteologie.* 2010;19(3):240–4.
114. McClung MR. Romosozumab for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Sarcopenia.* 2018;4(1):11–5.
115. Hu L et al. Mesenchymal stem cells: Cell fate decision to osteoblast or adipocyte and application in osteoporosis treatment. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2).
116. WHO (2017). Prevalence of obesity among adults, BMI \geq 30, age-standardized Estimates by WHO region. Geneva. [Online im Internet]; <https://apps.who.int/gho/data/node.main.A900A?lang=en> [10.05.2019, 17:22]
117. Curtis EM et al. The impact of fragility fracture and approaches to osteoporosis risk assessment worldwide. *Bone.* 2017;104:29–38.
118. Gullberg B et al. International Original Article World-wide Projections for Hip

- Fracture. *Osteoporos Int.* 1997;7:407–13.
119. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: Is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(1):35–43.
 120. David V et al. Mechanical loading down-regulates peroxisome proliferator-activated receptor γ in bone marrow stromal cells and favors osteoblastogenesis at the expense of adipogenesis. *Endocrinology.* 2007;148(5):2553–62.
 121. Greco EA, Lenzi A, Migliaccio S. The obesity of bone. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2015;6(6):273–86.
 122. Wee NKY et al. The brain in bone and fuel metabolism. *Bone.* 2016;82:56–63.
 123. Weivoda MM et al. Identification of osteoclast-osteoblast coupling factors in humans reveals links between bone and energy metabolism. *Nat Commun.* 2020;11(1):1–13.
 124. Dimitri P et al. Obesity is a risk factor for fracture in children but is protective against fracture in adults: A paradox. *Bone.* 2012;50(2):457–66.
 125. Fassio A et al. The obesity paradox and osteoporosis. *Eat Weight Disord.* 2018;23(3):293–302.
 126. Frost HM. Bone “mass” and the “mechanostat”: A proposal. *Anat Rec.* 1987;219(1):1–9.
 127. Iwaniec UT, Turner RT. Influence of body weight on bone mass, architecture and turnover. *J Endocrinol.* 2016;230(3):R115–30.
 128. Pollock NK et al. Is adiposity advantageous for bone strength? A peripheral quantitative computed tomography study in late adolescent females. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(5):1530–8.
 129. Walsh JS, Vilaca T. Obesity, Type 2 Diabetes and Bone in Adults. *Calcif Tissue Int.* 2017;100(5):528–35.
 130. Zahid H et al. Inflammation, dysregulated metabolism and aromatase in obesity and breast cancer. *Curr Opin Pharmacol.* 2016;31:90–6.
 131. Hetemäki N et al. Estrogen metabolism in abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(12):4588–95.
 132. Simó R et al. Novel insights in SHBG regulation and clinical implications. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(7):376–83.
 133. Laurent MR et al. Sex hormone-binding globulin regulation of androgen bioactivity in vivo: Validation of the free hormone hypothesis. *Sci Rep.* 2016;6(35539):1–12.
 134. Compston JE. Sex steroids and Bone. *Physiol Rev.* 2001;81(1):419–47.
 135. Ma L et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: A meta-Analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(5):319–32.
 136. Conte C et al. Insulin resistance and bone: a biological partnership. *Acta Diabetol.* 2018;55(4):305–14.
 137. Samelson EJ et al. Diabetes and Deficits in Cortical Bone Density, Microarchitecture, and Bone Size: Framingham HR-pQCT Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(1):54–62.
 138. Frassetto L et al. Acid balance, dietary acid load, and bone effects—a controversial subject. *Nutrients.* 2018;10(4):1–9.
 139. Ilesanmi-Oyelere BL et al. The relationship between nutrient patterns and bone mineral density in postmenopausal women. *Nutrients.* 2019;11(6):1–10.

140. Yue R et al. Leptin Receptor Promotes Adipogenesis and Reduces Osteogenesis by Regulating Mesenchymal Stromal Cells in Adult Bone Marrow. *Cell Stem Cell*. 2016;18(6):782–96.
141. Tencerova M et al. High-Fat Diet–Induced Obesity Promotes Expansion of Bone Marrow Adipose Tissue and Impairs Skeletal Stem Cell Functions in Mice. *J Bone Miner Res*. 2018;33(6):1154–65.
142. Roizen JD et al. Obesity Decreases Hepatic 25-Hydroxylase Activity Causing Low Serum 25-Hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res*. 2019;34(6):1068–73.
143. Pannu PK et al. Calcium and Vitamin D in Obesity and Related Chronic Disease. *Adv Food Nutr Res*. 2016;77:57–100.
144. Unamuno X et al. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(9):1–11.
145. Ouchi N et al. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14(6):561–6.
146. Iikuni N et al. Leptin and Inflammation. *Curr Immunol Rev*. 2008;4(2):70–9.
147. Singh P et al. Differential effects of leptin on adiponectin expression with weight gain versus obesity. *Int J Obes*. 2016;40(2):266–74.
148. Frühbeck G et al. Involvement of the leptin-adiponectin axis in inflammation and oxidative stress in the metabolic syndrome. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–8.
149. Kanazawa I. Adiponectin in Metabolic Bone Disease. *Curr Med Chem*. 2012;19(32):5481–92.
150. Pal China S et al. Adiponectin signaling and its role in bone metabolism. *Cytokine*. 2018;112(3):116–31.
151. Motyl KJ, Rosen CJ. Understanding leptin-dependent regulation of skeletal homeostasis. *Biochimie*. 2012;94(10):2089–96.
152. Ducy P et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: A central control of bone mass. *Cell*. 2000;100(2):197–207.
153. Li J et al. Obesity and leptin influence vitamin D metabolism and action in human marrow stromal cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;198:105564.
154. Mundy GR. Osteoporosis and Inflammation. *Nutr Rev*. 2007;65(3):147–51.
155. Fatahi S et al. The Association between Osteocalcin and C-Reactive Protein; A Relation of Bone with Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res*. 2019;51(6):353–61.
156. Moerman EJ et al. Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma/stem cells: The role of PPAR- γ 2 transcription factor and TGF- β /BMP signaling pathways. *Aging Cell*. 2004;3(6):379–89.
157. Demontiero O et al. Aging and bone loss: New insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(2):61–76.
158. Robinson L et al. Pharmacological treatment options for low Bone Mineral Density and secondary osteoporosis in Anorexia Nervosa: A systematic review of the literature. *J Psychosom Res*. 2017;98:87–97.
159. Schorr M et al. Bone mineral density and estimated hip strength in men with anorexia nervosa, atypical anorexia nervosa and avoidant/restrictive food intake disorder. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(6):789–97.
160. Greco EA et al. Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index. *Int J Clin Pract*. 2010;64(6):817–20.
161. Palermo A et al. BMI and BMD: The potential interplay between obesity and bone fragility. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(6):544.

162. Nielson CM et al. Obesity and fracture in men and women: An epidemiologic perspective. *J Bone Miner Res.* 2012;27(1):1–10.
163. Van Dielen FMH et al. Macrophage inhibitory factor, plasminogen activator inhibitor-1, other acute phase proteins, and inflammatory mediators normalize as a result of weight loss in morbidly obese subjects treated with gastric restrictive surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):4062–8.
164. Gagnon C, Schafer AL. Bone Health After Bariatric Surgery. *JBMR plus.* 2018;2(3):121–33.
165. Ben-Porat T et al. Bone health following bariatric surgery: Implications for management strategies to attenuate bone loss. *Adv Nutr.* 2018;9(2):114–27.
166. Yu EW. Bone metabolism after bariatric surgery. *J Bone Miner Res.* 2014;29(7):1507–18.
167. Liu C et al. Changes in Bone Metabolism in Morbidly Obese Patients After Bariatric Surgery: A Meta-Analysis. *Obes Surg.* 2016;26(1):91–7.
168. Crawford MR et al. Increased Bone Turnover in Type 2 Diabetes Patients Randomized To Bariatric Surgery Versus Medical Therapy At 5 Years. *Endocr Pract.* 2017;24(3):256–64.
169. Rodríguez-Carmona Y et al. Bone mineral density after bariatric surgery: A systematic review. *Int J Surg.* 2014;12(9):976–82.
170. Stein E et al. Bariatric surgery results in cortical bone loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):541–9.
171. Elaine WY et al. Two-year changes in bone density after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1452–9.
172. Frederiksen KD et al. Bone Structural Changes and Estimated Strength After Gastric Bypass Surgery Evaluated by HR-pQCT. *Calcif Tissue Int.* 2016;98(3):253–62.
173. Shanbhogue VV et al. Bone structural changes after gastric bypass surgery evaluated by HR-pQCT: A two-year longitudinal study. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(6):685–93.
174. Schafer AL et al. Effects of Gastric Bypass Surgery on Bone Mass and Microarchitecture Occur Early and Particularly Impact Postmenopausal Women. *J Bone Miner Res.* 2018;33(6):975–86.
175. Fashandi AZ et al. Bariatric surgery increases risk of bone fracture. *Surg Endosc.* 2018;32(6):2650–5.
176. Nakamura KM et al. Fracture risk following bariatric surgery: A population-based study. *Osteoporos Int.* 2014;25(1):151–8.
177. Lu CW et al. Fracture risk after Bariatric surgery: A 12-year nationwide cohort study. *Med (United States).* 2015;94(48):1–7.
178. Johansson H et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res.* 2014;29(1):223–33.
179. Yu EW et al. Fracture Risk After Bariatric Surgery: Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Adjustable Gastric Banding. *J Bone Miner Res.* 2017;32(6):1229–36.
180. Kim J, Brethauer S. Metabolic bone changes after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11(2):406–11.
181. Busetto L et al. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity Released “Practical Recommendations for the Post-Bariatric Surgery Medical Management.” *Obes Surg.* 2018;28(7):2117–21.
182. Gschwind YJ et al. A best practice fall prevention exercise program to improve balance, strength / power, and psychosocial health in older adults: Study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Geriatr.* 2013;13(1):1–13.

183. Novotec Medical GmbH und Stratec Medizintechnik GmbH (2016). Leonardo Mechanography Grundlagen. Pforzheim [Online im Internet]: <https://www.galileo-training.com/de-deutsch/produkte/leonardo-mechanograph/mechanograph.html> [14.02.2020, 19:09].
184. Mussawy H et al. Changes in cortical microarchitecture are independent of areal bone mineral density in patients with fragility fractures. *Injury*. 2017;48(11):2461–5.
185. Burt LA. Sex- and Site-Specific Normative Data Curves for HR-pQCT. *J Bone Miner Res*. 2016;31(11):2041–7.
186. Samelson EJ et al. Cortical and trabecular bone microarchitecture as an independent predictor of incident fracture risk in older women and men in the Bone Microarchitecture International Consortium (BoMIC): A Prospective Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(1):34–43.
187. Nishiyama KK, Shane E. Clinical Imaging of Bone Microarchitecture with HR-pQCT. *Curr Osteoporos Rep*. 2013;11(2):147–155.
188. Cohen J. Statistical Power Analysis. *Curr Dir Psychol Sci*. 1992;1(3):98–101.
189. Geoffroy M et al. Impact of Bariatric Surgery on Bone Mineral Density: Observational Study of 110 Patients Followed up in a Specialized Center for the Treatment of Obesity in France. *Obes Surg*. 2019;29:1765-72.
190. Roschger P et al. New observations on bone quality in mild primary hyperparathyroidism as determined by quantitative backscattered electron imaging. *J Bone Miner Res*. 2007;22(5):717–23.
191. Ruffoni D et al. Effect of temporal changes in bone turnover on the bone mineralization density distribution: A computer simulation study. *J Bone Miner Res*. 2008;23(12):1905–14.
192. Xu Y et al. Correlations between serum concentration of three bone-derived factors and obesity and visceral fat accumulation in a cohort of middle aged men and women. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):143.
193. Moreiro J et al. Parathyroid hormone and bone marker levels in patients with morbid obesity before and after biliopancreatic diversion. *Obes Surg*. 2007;17(3):348–54.
194. Cifuentes M et al. Bone turnover and body weight relationships differ in normal-weight compared with heavier postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2003;14(2):116–22.
195. Papakitsou EF et al. Body mass index (BMI) and parameters of bone formation and resorption in postmenopausal women. *Maturitas*. 2004;47(3):185–93.
196. Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnover - uses and limitations. Vol. 51, *Ann Clin Biochem*. 2014;51(2):189–202.
197. Yu EW et al. Bone Loss After Bariatric Surgery: Discordant Results Between DXA and QCT Bone Density. *JBMR*. 2014;29(3):542–550.
198. Amnuaywattakorn S et al. Simulated increased soft tissue thickness artifactually decreases trabecular bone score: A phantom study *Clinical rheumatology and osteoporosis*. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):1–7.
199. Knapp KM et al. Obesity Increases Precision Errors in Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Measurements. *J Clin Densitom*. 2012;15(3):315–9.
200. Min KB, Min JY. Android and gynoid fat percentages and serum lipid levels in United States adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(3):377–87.
201. Wortsman J et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):690–3.

202. Stanbury SW. Vitamin D and hyperparathyroidism. The Lumleian Lecture 1981. *J R Coll Physicians Lond.* 1981;15(4):205–17.
203. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001;22(4):477–501.
204. Seitz S et al. Impaired bone mineralization accompanied by low vitamin D and secondary hyperparathyroidism in patients with femoral neck fracture. *Osteoporos Int.* 2013;24(2):641–9.
205. Wei JH et al. High Incidence of Secondary Hyperparathyroidism in Bariatric Patients: Comparing Different Procedures. *Obes Surg.* 2018;28(3):798–804.
206. Santos D et al. Bone Metabolism in Adolescents and Adults Undergoing Roux-En-Y Gastric Bypass: a Comparative Study. *Obes Surg.* 2019;29(7):2144–50.
207. Switzer NJ et al. Long-term hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism outcomes of the Roux-en-Y gastric bypass: a systematic review. *Obes Rev.* 2017;18(5):560–6.
208. Hansen S et al. Effects on bone geometry, density, and microarchitecture in the distal radius but not the tibia in women with primary hyperparathyroidism: A case-control study using HR-pQCT. *J Bone Miner Res.* 2010;25(9):1941–7.
209. Stein EM et al. Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2013;28(5):1029–40.
210. Vu TDT et al. New insights into the effects of primary hyperparathyroidism on the cortical and trabecular compartments of bone. *Bone.* 2013;55(1):57–63.
211. Sukumar D. Obesity alters cortical and trabecular bone density and geometry in women. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):635–645.
212. Tay YKD et al. Trabecular Bone Score in Obese and Nonobese Subjects with Primary Hyperparathyroidism before and after Parathyroidectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1512–21.
213. Goltzman D. Physiology of Parathyroid Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(4):743–58.
214. Kramer B, Shear MJ. Composition of bone. *J Biol Chem.* 1928;79:147–60.
215. Obeid OA. Low phosphorus status might contribute to the onset of obesity. *Obes Rev.* 2013;14(8):659–64.
216. Håglin L et al. Hypophosphataemia in the metabolic syndrome. Gender differences in body weight and blood glucose. *Eur J Clin Nutr.* 2001;55(6):493–8.
217. Gautam J et al. Micro-architectural changes in cancellous bone differ in female and male C57BL/6 mice with high-fat diet-induced low bone mineral density. *Br J Nutr.* 2014;111(10):1811–21.
218. Salamat MR et al. Association between obesity and bone mineral density by gender and menopausal status. *Endocrinol Metab.* 2016;31(4):547–58.
219. Leung J, Crook M. Disorders of phosphate metabolism. *J Clin Pathol.* 2019;72(11):741–7.
220. Bettis T et al. Impact of muscle atrophy on bone metabolism and bone strength: implications for muscle-bone crosstalk with aging and disuse. *Osteoporos Int.* 2018;29(8):1713–20.
221. Kamiya K et al. Association between hand-grip strength and site-specific risks of major osteoporotic fracture: Results from the Japanese Population-based

- Osteoporosis Cohort Study. *Maturitas*. 2019;130(5):13–20.
222. Howcroft J et al. Elderly fall risk prediction using static posturography. *PLoS One*. 2017;12(2):1–13.
 223. Rupp T et al. Low physical performance determined by chair rising test muscle mechanography is associated with prevalent fragility fractures. *Arch Osteoporos*. 2018;13(1):71.
 224. Yu R et al. Reference Values of Grip Strength, Prevalence of Low Grip Strength, and Factors Affecting Grip Strength Values in Chinese Adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(6):551.e9-16.
 225. Wiegmann S et al. Balance performance across the lifespan assessed by the Leonardo Mechanograph®: A cross-sectional study. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2020;5(1):1-13.
 226. Dietzel R et al. Cross-sectional assessment of neuromuscular function using mechanography in women and men aged 20-85 years. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2013;13(3):274–81.
 227. Tagliaferri C et al. Muscle and bone, two interconnected tissues. *Ageing Res Rev*. 2015;21:55–70.
 228. Ofenheimer A et al. Reference values of body composition parameters and visceral adipose tissue (VAT) by DXA in adults aged 18–81 years—results from the LEAD cohort. *Eur J Clin Nutr*. 2020.
 229. Rico H et al. Age-Related Differences in Total and Regional Bone Mass: A cross-sectional study with DXA in 429 normal women. 1993;3:154–9.
 230. Tothill P et al. Anomalies in dual energy X-ray absorptiometry measurements of total-body bone mineral during weight change using Lunar, Hologic and Norland instruments. *Br J Radiol*. 1999;72(859):661–9.
 231. Caksa S et al. Influence of soft tissue on bone density and microarchitecture measurements by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *Bone*. 2019;124:47–52.
 232. Carey JJ et al. DXA-Generated Z-Scores and T-Scores May Differ Substantially and Significantly in Young Adults. *J Clin Densitom*. 2007;10(4):351–8.
 233. Woodson G. Dual X-ray absorptiometry T-score concordance and discordance between hip and spine measurement sites. *J Clin Densitom*. 2000;3(4):319–24.
 234. Evans AL et al. Bone density, microstructure and strength in obese and normal weight men and women in younger and older adulthood. *J Bone Miner Res*. 2015;30(5):920–8.

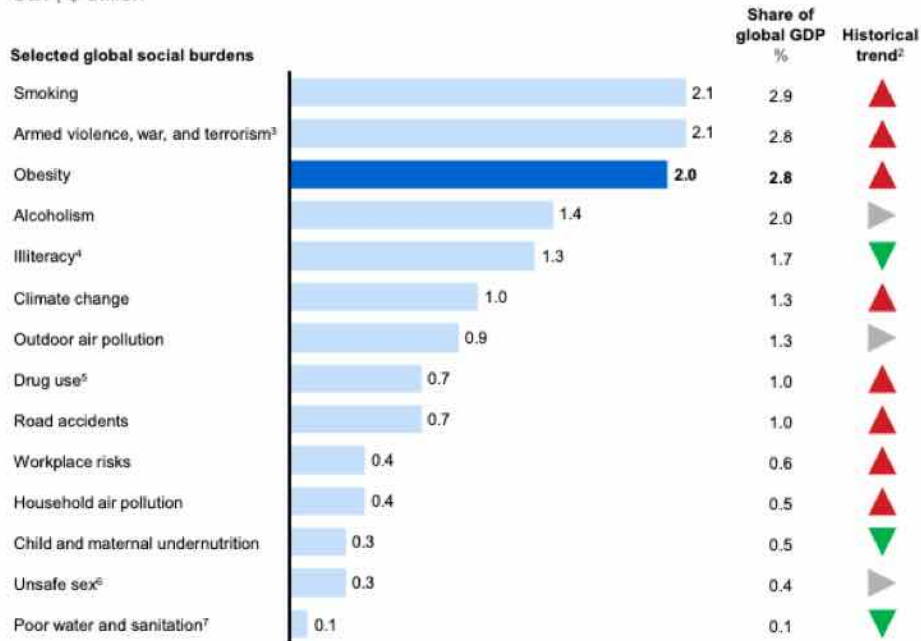
8 Anhang

Exhibit E1

Obesity is one of the top three global social burdens generated by human beings

Estimated annual global direct economic impact and investment to mitigate selected global burdens, 2012¹

GDP, \$ trillion



1 Based on 2010 disability-adjusted life years (DALY) data from the Global Burden of Disease database and 2012 economic indicators from the World Bank; excluding associated revenue or taxes; including lost productivity due to disability and death, direct cost, e.g., for health care, and direct investment to mitigate; GDP data on purchasing power parity basis.

2 Based on historical development between 1990 and 2010 of total global DALYs lost (Global Burden of Disease).

3 Includes military budget.

4 Includes functional illiteracy.

5 Includes associated crime and imprisonment.

6 Includes sexually transmitted diseases. Excludes unwanted pregnancies.

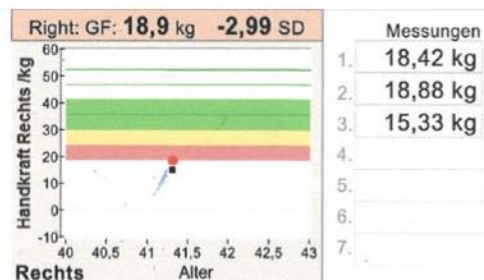
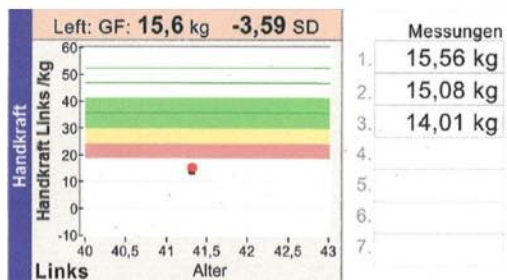
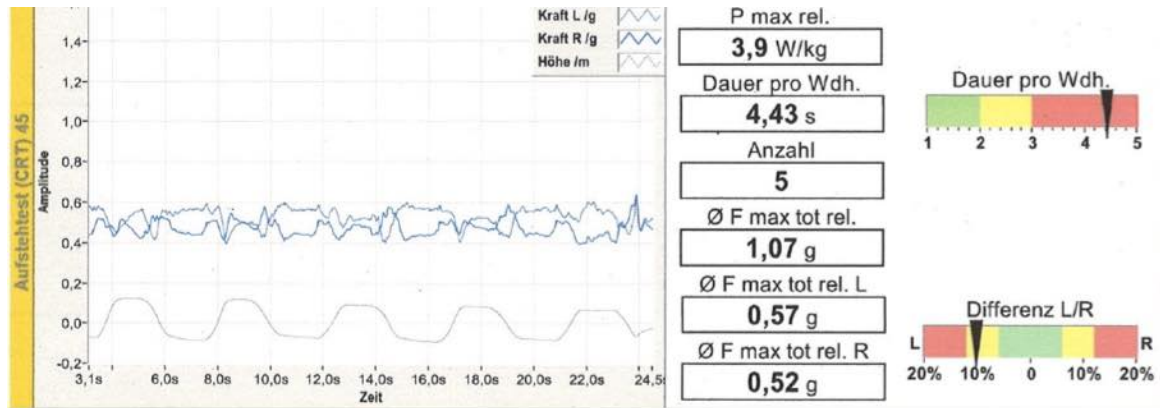
7 Excludes lost time to access clean water source.

SOURCE: Literature review; World Health Organization Global Burden of Disease database; McKinsey Global Institute analysis

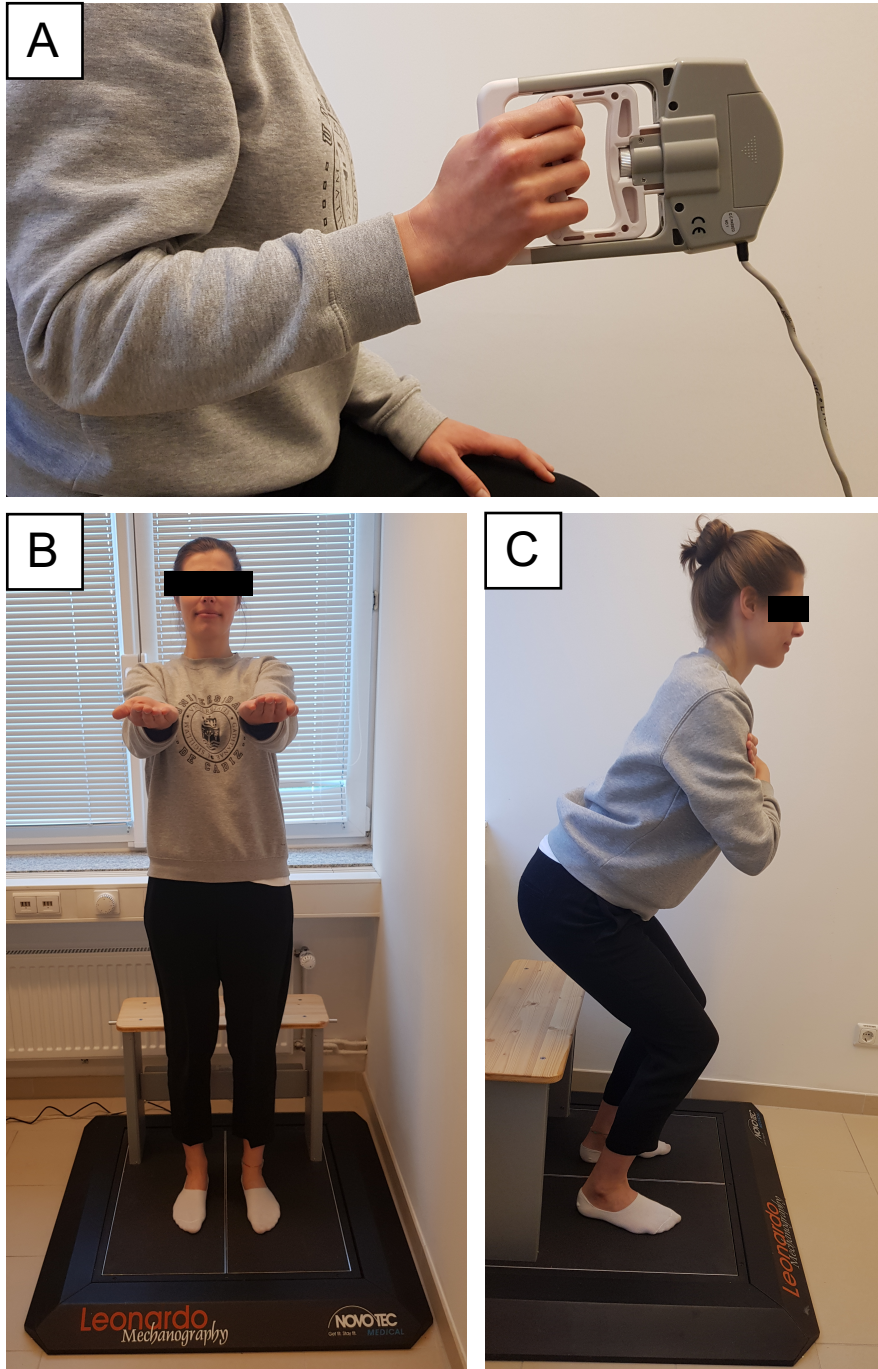
8.1 Geschätzte jährliche direkte globale wirtschaftliche Auswirkungen bzw. Investitionen ausgewählter Belastungsparameter weltweit. McKinsey Global Institute, 2012.

8.2 Geschätzte geschlechterspezifische Osteoporose-Prävalenz (T-Wert femoral $\leq -2,5$ SD) der Altersgruppe ≥ 50 Jahre und Gesamtbevölkerung. Modifiziert nach Hernlund, 2013.

EU-Länder	Osteoporose-Prävalenz					
	Männer		Frauen		gesamt	
	(abs.)	(%)	(abs.)	(%)	(abs.)	(%)
Österreich	89.862	6.5	368.685	22.2	458.547	5.5
Belgien	120.695	6.6	476.875	22.4	597.570	5.6
Bulgarien	81.482	6.4	336.425	20.9	417.907	5.6
Zypern	9.263	6.2	31.032	19.3	40.295	3.7
Tschechien	103.114	6.0	425.944	20.4	529.058	5.0
Dänemark	61.456	6.5	221.912	21.1	283.368	5.1
Estland	11.642	6.2	65.789	22.2	77.431	5.8
Finnland	61.054	6.4	243.399	21.5	304.453	5.7
Frankreich	691.112	6.7	2.784.198	22.5	3.475.310	5.5
Deutschland	1.006.652	6.6	4.017.260	22.6	5.023.912	6.1
Griechenland	135.202	6.9	507.505	22.3	642.707	5.7
Ungarn	94.949	6.2	452.158	21.1	547.107	5.5
Irland	37.127	6.2	129.309	20.0	166.436	3.7
Italien	749.237	6.9	3.042.794	23.4	3.792.031	6.3
Lettland	19.210	6.1	111.236	22.3	130.446	5.8
Litauen	27.136	6.1	148.375	21.7	175.511	5.3
Luxemburg	4.541	6.1	17.422	21.0	21.963	4.3
Malta	4.190	6.9	16.074	19.8	20.264	4.9
Niederlande	175.244	6.3	643.258	20.8	818.502	4.9
Polen	338.756	6.8	1.509.772	20.1	1.848.528	4.8
Portugal	117.738	6.7	475.882	22.0	593.620	5.6
Rumänien	198.065	6.2	835.885	20.5	1.033.950	4.8
Slowakei	42.726	5.8	188.911	19.4	231.637	4.2
Slowenien	20.543	6.0	89.489	21.5	110.032	5.4
Spanien	496.368	6.8	1.952.987	22.6	2.449.355	5.4
Schweden	113.722	6.9	409.373	22.4	523.095	5.6
Großbritannien	679.424	6.7	1.527.331	21.9	2.206.755	5.2
EU-27	5.490.510	6.6	22.029.280	22.1	27.519.790	5.5



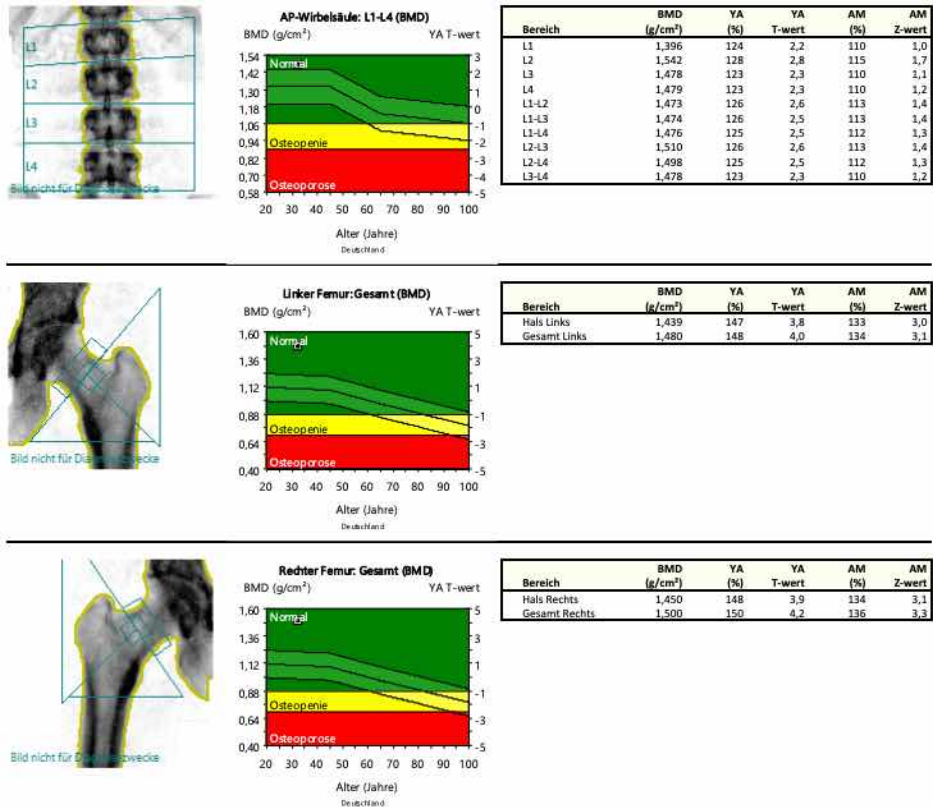
8.3 Patient*innenbeispiel der via Leonardo Mechanographie ermittelten Messergebnisse im NMA: Die Patientin weist eine verzögerte Aufstehgeschwindigkeit mit leicht linksbetonter Seitendifferenz der Beinkraft im CRT, unauffällige Schwankungsparameter im Romberg Test und eine deutlich reduzierte maximale Handkraft beidseits auf.



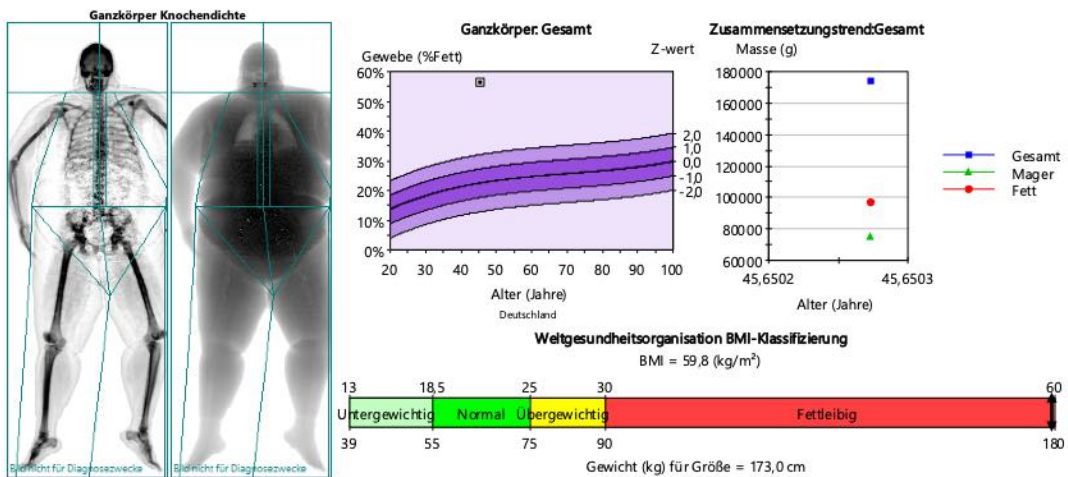
8.4-6 Beispiel für die Durchführung A) der maximalen Handkraftmessung mittels Dynamometer, B) des Romberg Tests und C) des CRT auf der Kraftmessplatte via Leonardo Mechanographie.



8.7 Beispiel für die Lagerung und Durchführung der Knochendichtemessung, sowie die Ganzkörperanalyse in DXA-Technologie.



8.8 Patient*innenbeispiel der via DXA-Technologie ermittelten Messergebnisse: Die Patientin weist überdurchschnittliche Knochendichteparameter der Osteoporose-Risikoregionen, bzw. spinal und insbesondere femoral auf.

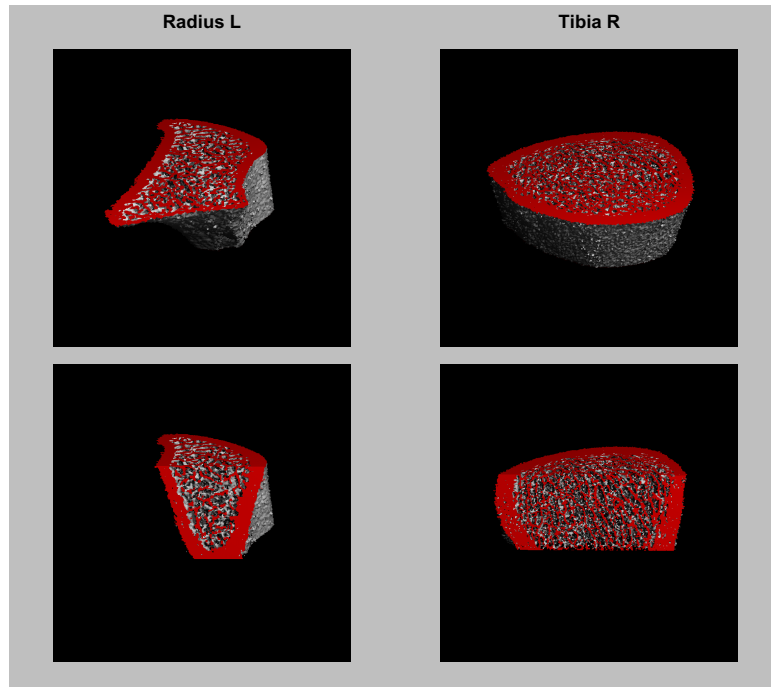


8.9 Patient*innenbeispiel der via DXA-Technologie ermittelten Messergebnisse: Der Patient weist eine Adipositas Grad III nach WHO-Klassifikation und eine überdurchschnittliche Fettgewebeverteilung auf.

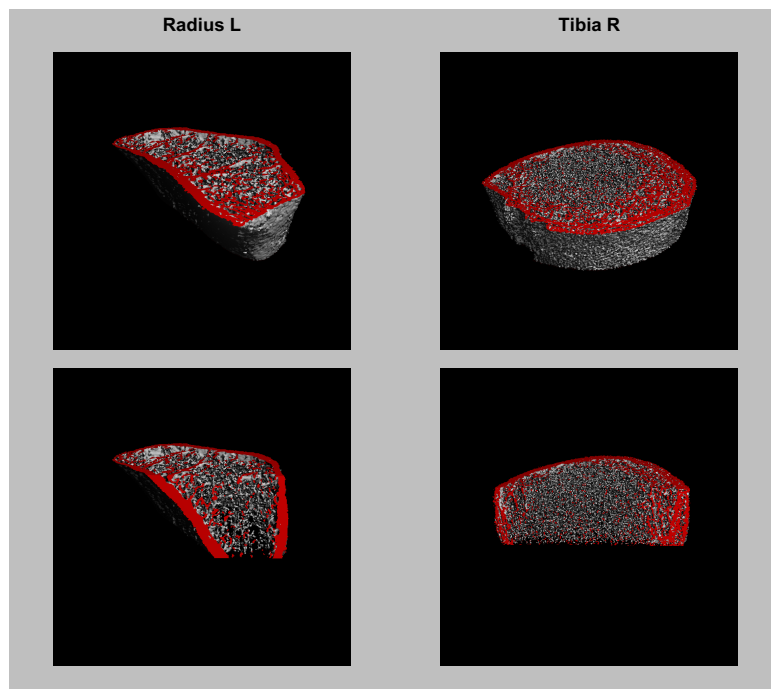


8.10 Beispiel für die Lagerung und Durchführung der Knochenstrukturanalyse mit dem HR-pQCT-Scanner.

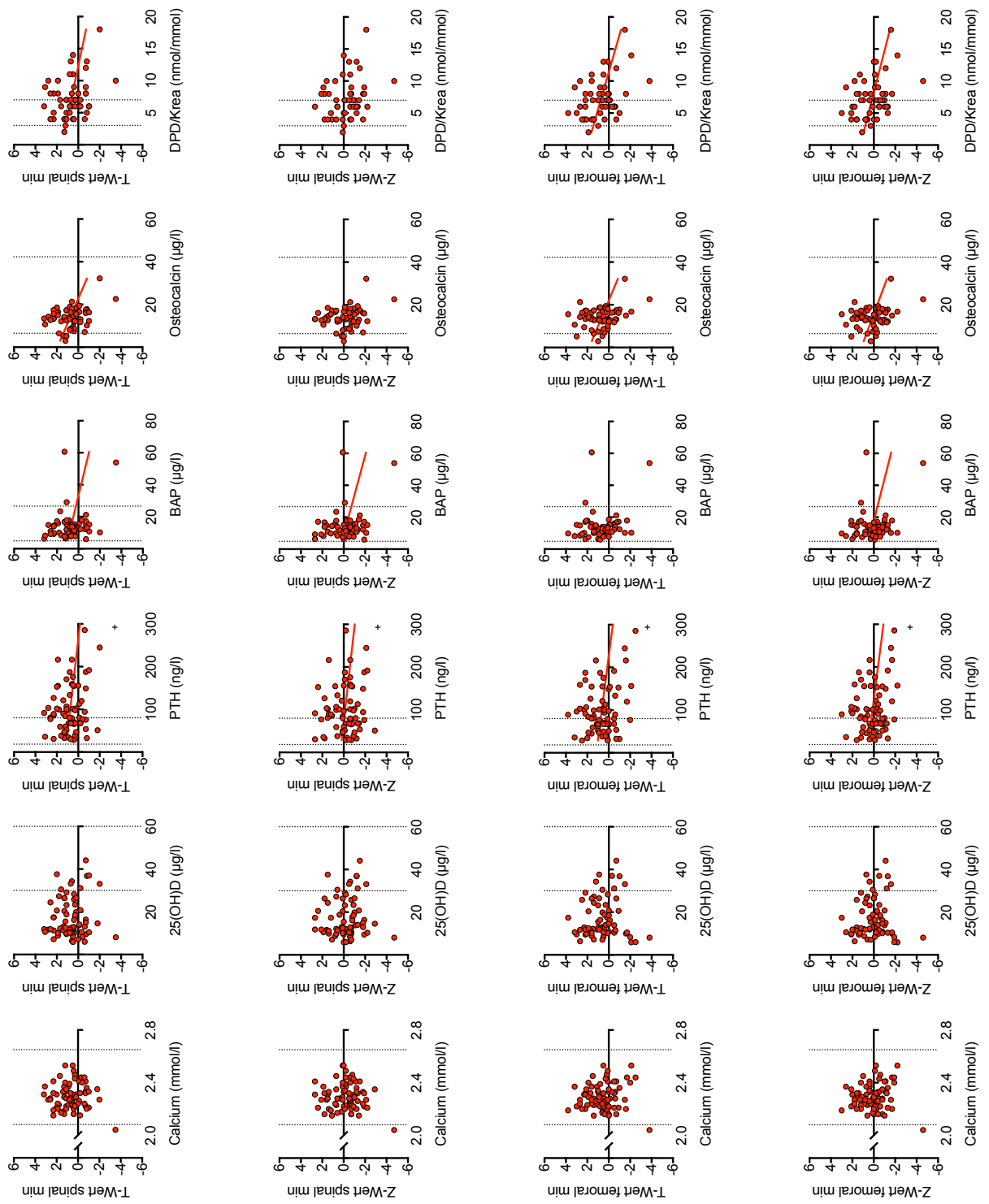
Normale Knochendichte



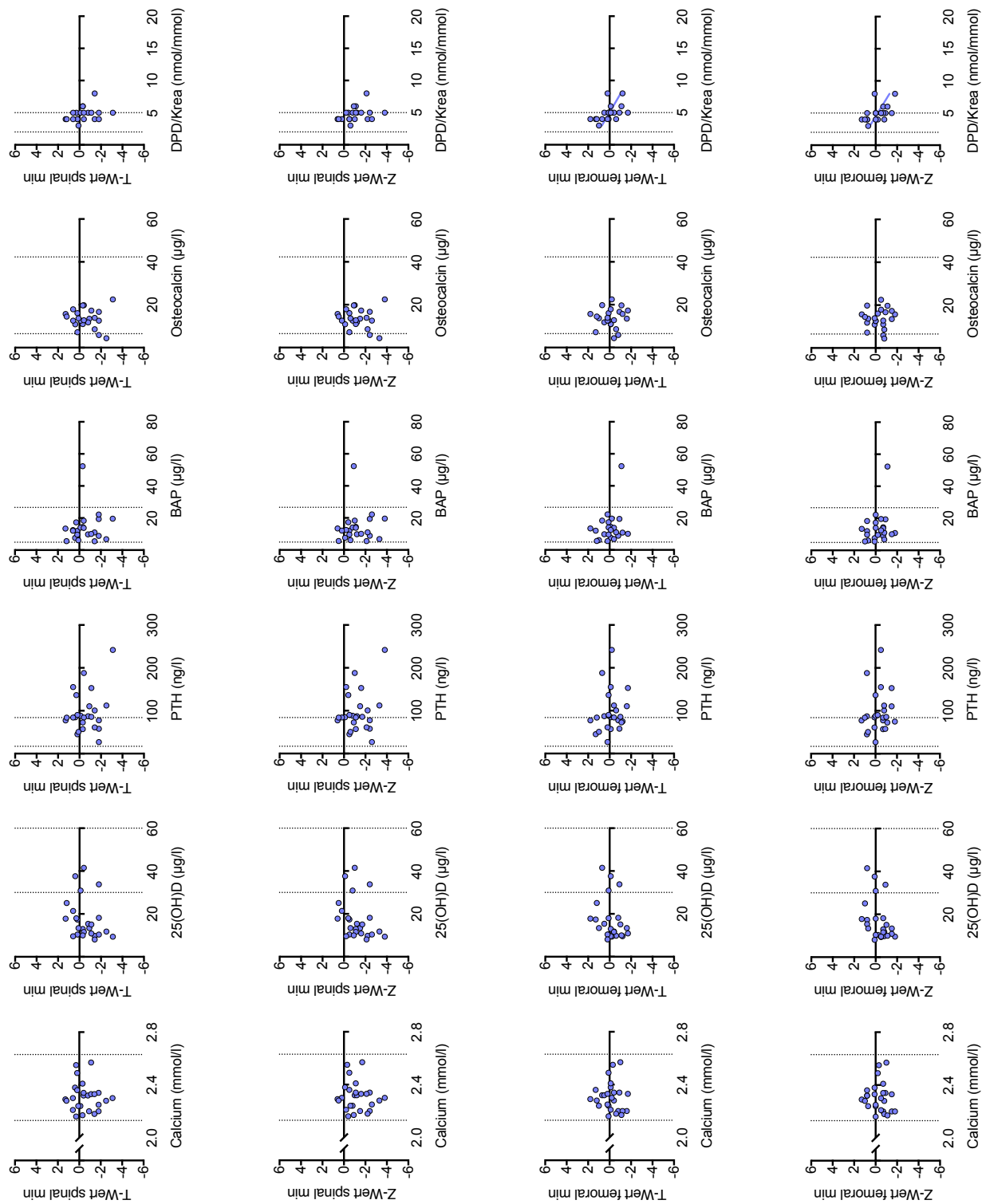
Osteoporose



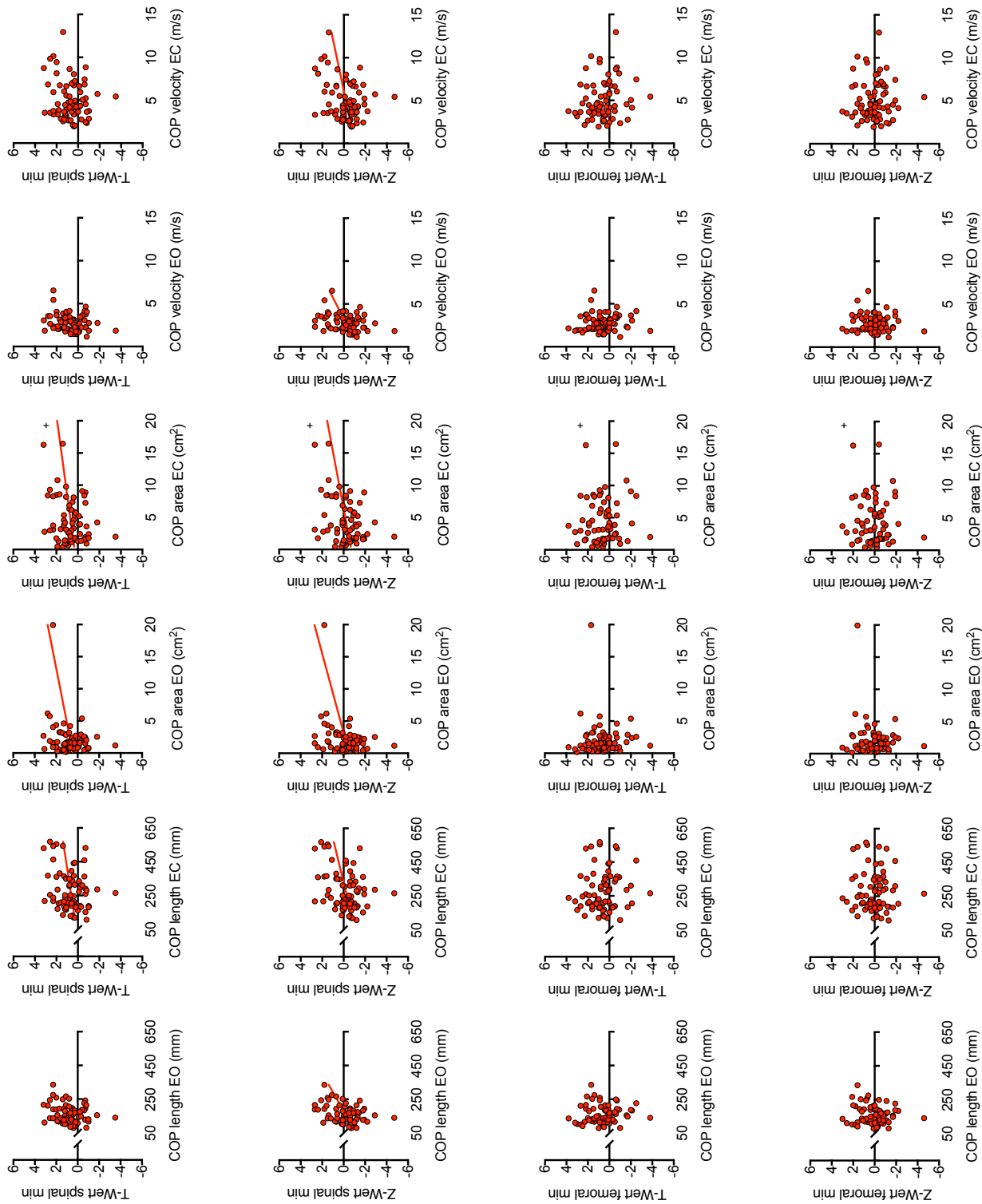
8.11 Patient*innenbeispiele der via HR-pQCT ermittelten Messergebnisse: (Oben) Patientin mit einer eher überdurchschnittlichen Konfiguration der peripheren Knochenstrukturparameter, insbesondere der Kortikalisdicke. (Unten) Bekannte Osteoporose-Patientin mit einer deutlichen Reduktion der mikrostrukturellen Knochenqualität und einem ausgeprägten trabekulär führenden Knochenstrukturverlustsyndrom.



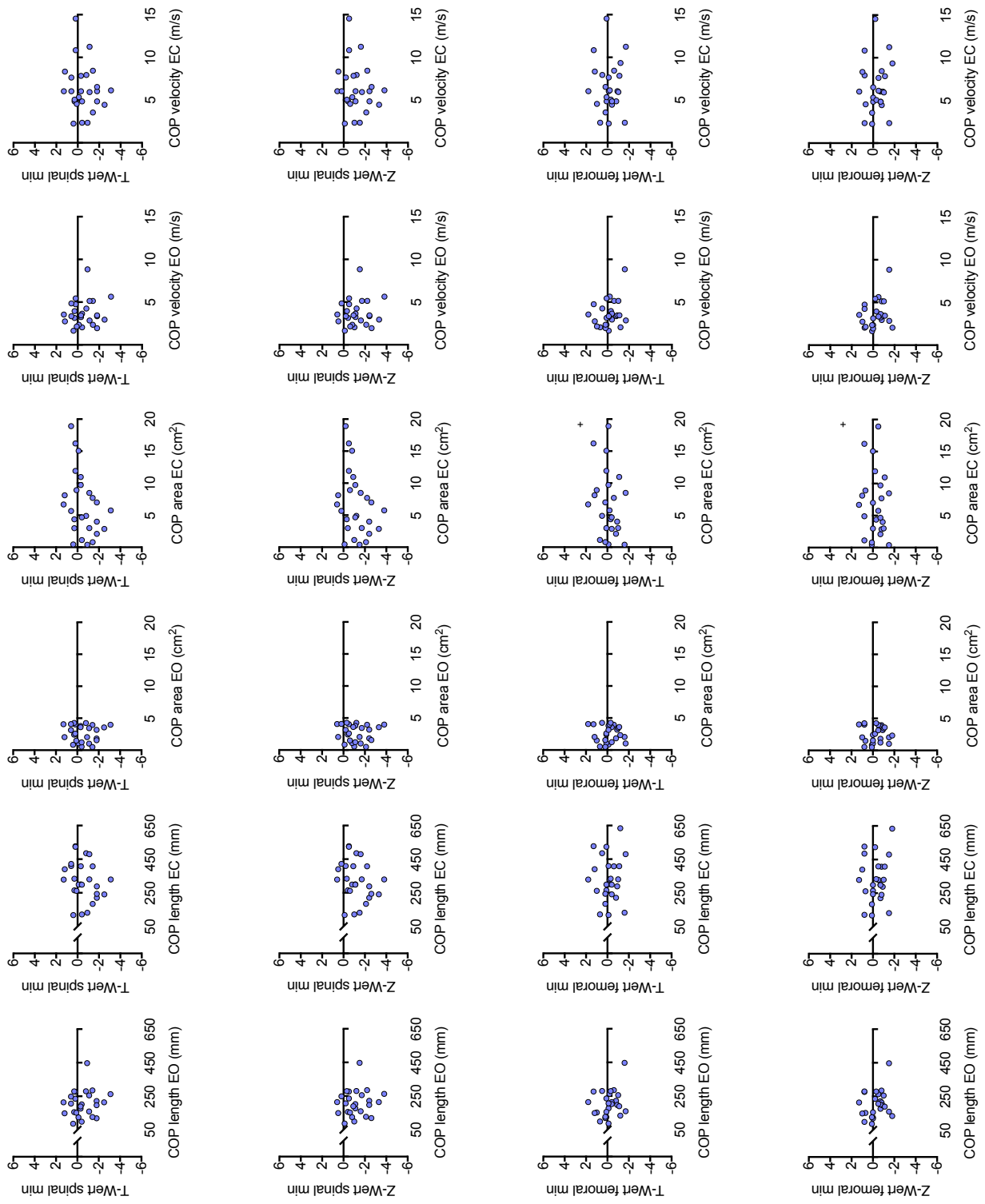
8.12 Einfluss der Laborparameter der Calciumhomöostase und des Knochenstoffwechsels korreliert auf die spinalen und femoralen T- und Z-Werte der Frauen. (+) markiert Korrelationswerte deutlich außerhalb der Achsenlimits.



8.13 Einfluss der Laborparameter der Calciumhomöostase und des Knochenstoffwechsels korreliert auf die spinalen und femoralen T- und Z-Werte der Männer.



8.14 Einfluss der Messparameter des Romberg Tests korreliert auf die spinalen und femoralen T- und Z-Werte der Frauen. (+) markiert Korrelationswerte deutlich außerhalb der Achsenlimits.



8.15 Einfluss der Messparameter des Romberg Tests korreliert auf die spinalen und femoralen T- und Z-Werte der Männer.
 (+) markiert Korrelationswerte deutlich außerhalb der Achsenlimits.

9 Danksagung

Im Anschluss an diese wissenschaftliche Arbeit möchte ich die Gelegenheit nutzen, einigen Menschen für ihr Vertrauen, ihre Unterstützung und Geduld zu danken.

In erster Linie gilt mein Dank insbesondere Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Michael Amling, der dieses Projekt inspiriert, kontinuierlich begleitet und wesentlich gefördert hat. Herr Professor Amling hat mein akademisches Interesse für die medizinische Forschung geweckt und meine Zeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter seines Institutes wird mir auf ewig in besonderer Erinnerung bleiben. Meiner Überzeugung nach gibt es wenige Mentoren dieses Formates und es ist ein außerordentliches Glück sie begleiten und von Ihnen lernen zu dürfen.

Besonderer Dank gilt ebenfalls meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Ralf Oheim, sowie Herrn Prof. Dr. med. Florian Barvencik, die mich während meiner Zeit am Institut uneingeschränkt unterstützt haben und mir bei sämtlichen Fragen mit hilfreichen und fundierten Kommentaren zur Seite standen. Außerdem möchte ich all denjenigen Menschen danken, die das Institut durch ihre individuelle, kompetente und kollegiale Mitarbeit gestalten und bereichern. Insbesondere zu erwähnen sind an dieser Stelle Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. biol. hum. Tim Rolvien, Dr. med. Nico Maximilian Jandl, Dr. med. Julian Stürznickel, Dr.-Ing. Michael Hahn, Dr. med. Felix Schmidt, Simon von Kroge, Tobias Rupp und Regina Deiwick.

Abschließend möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Oliver Mann, Dr. med. Anna Duprée, Julia Gerullies und allen Mitarbeitern des Adipositas-Centrums am UKE einen großen Dank aussprechen, für ihren maßgeblichen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit und eine besonders interessante Forschungskoooperation.

10 Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

11 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

Emil Mauritz von Vopelius