

Aus dem Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie,
Klinik für Orthopädie,
Klinik für Unfall- und Wiederherstellungsmedizin
der Medizinischen Fakultät Charitè - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Einfluss der medikamentös eingestellten Hypertonie und Hypothyreose
auf die Effizienz von Alendronat zur Therapie der Osteoporose**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charite – Universitätsmedizin Berlin

von
Monika Drewke
aus Lieberose

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. C. Perka

2. Prof. Dr. med. M. Wagner

3. Priv.-Doz. Dr. med. D. Wohlrab

Datum der Promotion: 14.06.2009

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1 OSTEOPOROSE	3
1.2 HYPERTONIE	5
1.3 SCHILDDRÜSENERKRANKUNGEN	7
1.4 ZIELSTELLUNG	9
2. MATERIAL UND METHODE	9
2.1 PATIENTENKOLLEKTIV	10
2.1.1 EINSCHLUSSKRITERIEN	11
2.1.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN	11
2.1.3 KLASSIFIZIERUNG DER PATIENTEN	12
2.2 OSTEOPOROSE RELEVANTE ANAMNESE, REKO OSTEOPOROSE- RISIKO-FRAGEBOGEN, EIGENER FRAGEBOGEN	13
2.3 KNOCHENDICHTEMESSUNG MITTELS QCT	14
2.4 LEBENSQUALITÄT MITTELS IOF-QUALEFFO 41-SCORE	15
2.5 SCHMERZEMPFINDEN MITTELS VISUELLER ANALOG SKALA (VAS) ...	16
2.6 STATISTIK	16
3. ERGEBNISSE	17
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV	17
3.2 REKO-OSTEOPOROSE-RISIKO-FRAGEBOGEN	20
3.3 KNOCHENDICHTEMESSUNG MITTELS QCT	20
3.4 LEBENSQUALITÄT MITTELS IOF-QUALEFFO 41-SCORE	26
3.5 SCHMERZEMPFINDEN MITTELS VAS	29
4. DISKUSSION	30
4.2 LEBENSQUALITÄT	35
4.3 SCHMERZEMPFINDEN MITTELS VAS	37
4.4 METHODENKRITIK	39
4.5 SCHLUSSFOLGERUNG	43
5. ZUSAMMENFASSUNG	44
6. QUELLENVERZEICHNIS	46
6.1 LITERATURVERZEICHNIS	46
6.2 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	52
6.3 EIGENSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	53
6.4 LEBENSLAUF	54
6.5 DANKSAGUNG	55

1. Einleitung

Bedeutende Fortschritte in der Grundlagenforschung, Diagnostik und Therapie der Osteoporose lassen dieses Krankheitsbild als eine der wichtigsten Volkskrankheiten in der heutigen Zeit erkennen (3). Dennoch ist die Bevölkerung unterdiagnostiziert und untertherapiert (4). Nicht selten ist das Frakturereignis der erste Anlass, über das Vorliegen einer Osteoporose nachzudenken sowie diagnostische als auch therapeutische Schritte zu initiieren (6). In Deutschland schätzt man die Zahl der Osteoporosekranken auf sieben Millionen, von denen jedoch nur ein Teil eine Diagnostik und eine Therapie erfahren (4; 6). Osteoporose ist definiert als eine systemische Skeletterkrankung die durch eine reduzierte Knochenmasse und Veränderung der knöchernen Mikroarchitektur zu einer verminderten Bruchfestigkeit des Knochens (3; 6) und Abnahme der Knochenmineraldichte führt, wodurch die Inzidenz der Fragilitätsfrakturen sowohl an den Wirbelkörpern als auch am Femur und an peripheren Gelenken ansteigt. Über individuelle gesundheitliche und psychosoziale Folgen hinaus bedeutet dies eine enorme sozioökonomische Bürde. Schätzungen gehen davon aus, dass in der Bundesrepublik Deutschland mindestens 2,5 bis 3 Milliarden Euro jährlich für die Therapie der Osteoporose ausgegeben werden, während man für die medikamentöse Behandlung nur ca. 10% der Gesamtsumme aufwendet (38). Aktuellere Daten lassen sogar einen Kostenrahmen von 1,5 bis 2 Milliarden Euro jährlich alleine für die Versorgung osteoporotischer Frakturen bzw. Gesamtkosten von 4,5 bis 5 Milliarden Euro für die Behandlung der Osteoporose vermuten (47). Die postmenopausale Osteoporose ist durch einen Anstieg der Frakturrate einige Jahre nach Eintritt der Menopause gekennzeichnet, betrifft überwiegend Brustwirbelsäule (BWS) und Lendenwirbelsäule (LWS) sowie den distalen Radius meist nach inadäquatem Trauma und lässt einen kausalen Zusammenhang zwischen der Zunahme des Frakturrisikos und dem Östrogenmangel vermuten. Die Altersosteoporose umfasst überwiegend Menschen über 75 Jahre. Hauptfrakturlokalisation ist das proximale

Femur durch altersbedingte Stürze bei Multimorbidität und spezifisch geriatrische Syndrome, z. B. neuromuskuläre Dysfunktion (6).

Ergebnisse internationaler epidemiologischer Studien stimmen darin überein, dass die Inzidenz von Frakturen ohne Hochenergietrauma mit dem Alter exponentiell ansteigt, nachgewiesen an weitgehend komplett erfassten hüftgelenksnahen Frakturen, da sie fast ausschließlich stationär behandelt werden. Die Europäische Studie zur Vertebrealen Osteoporose (EVOS)(19) und die Europäische Prospektive Osteoporose Studie (EPOS)(63) weisen nach, dass die Inzidenz osteoporoseverdächtiger Wirbelkörperfrakturen mit steigendem Lebensalter exponentiell zunimmt. Zur Erkennung gefährdeter Patienten, zur Diagnostik und Therapie der Osteoporose-Krankheit nach evidenzbasierten Kriterien, entwickelt der Dachverband deutschsprachiger wissenschaftlicher Gesellschaften für Osteologie (DVO) Leitlinien (5). Die Lebenserwartung der Bevölkerung Deutschlands nimmt zu. Für ältere Menschen beläuft sie sich bei 60-Jährigen Männern auf weitere 20,3 Jahre nach der Sterbetafel 2003/2005 und auf weitere 20,6 Jahre nach der neueren Sterbetafel 2004/2006. Ebenfalls aus der aktuelleren Sterbetafel lässt sich ablesen, dass statistisch jeder zweite Mann zumindest 79 Jahre alt wird. Unter den Frauen kann fast jede zweite sogar ihren 85. Geburtstag vollenden (62). Zunehmendes Alter ist eine positive Entwicklung in der Bevölkerung, wenn die Lebensqualität erhalten bleibt. Dies bedeutet aber auch mehr Nebenerkrankungen bei den Patienten. Die postmenopausale und senile Osteoporose stellen eher selten eine Einzelerkrankung dar.

Die Hypertonie ist nach wie vor eine der häufigsten Erkrankungen in industrialisierten Ländern. Die Prävalenz eines erhöhten Blutdrucks beträgt bei 20-Jährigen etwa 5%. Sie nimmt mit dem Alter zu und erreicht bei über 60-Jährigen 30-40% unter anderem bedingt durch zunehmende Arteriosklerose und Rigidität der Gefäße (32).

Auch Schilddrüsendysfunktionen steigen im Alter an. Die Colorado-Prävalenzstudie zeigt erhöhte TSH- Werte bei 5% der 18- 24- Jährigen und steigt bei Frauen ab 75 Jahren auf 20%. Der Anteil erhöhter TSH- Werte ist bei Frauen höher als bei Männern, besonders bei denen, die sich in der Postmenopause befinden (12).

Postmenopausale Frauen haben ein erhöhtes Risiko sowohl an Osteoporose als auch an kardiovaskulären Erkrankungen zu leiden und eine unbehandelte Schilddrüsenerkrankung kann Osteoporose und kardiovaskuläre Krankheitsbilder zum Ausbruch bringen. Eine intensive Diagnostik soll besonders bei älteren Frauen durchgeführt werden, und bei nachgewiesener Schilddrüsendysfunktion muss diese einer Behandlung zugeführt werden (50). Osteoporose in Verbindung mit Schilddrüsendysfunktion sieht man als sekundäre Konsequenz der veränderten Schilddrüsenfunktion an. In der Literatur berichtet man von direkten Effekten des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) auf den Knochenumbau, vermittelt durch einen TSH-Rezeptor (39; 49).

Daraufhin untersuchen Lee et al. den Zusammenhang zwischen subklinischer Schilddrüsendysfunktion und Knochenmineraldichte (Bone Mineral Density-BMD) an Frauen mit dem Ergebnis, dass sowohl bei subklinischem Hyper- wie auch Hypothyroidismus diese vermindert ist (40). Die biochemischen Grundlagen sind hinreichend in der Grundlagenliteratur erläutert (11).

1.1 Osteoporose

Definition

Osteoporose ist definiert als Minderung der Knochenmasse und dadurch bedingt eine Verschlechterung der Knochenarchitektur. Beides zusammen erhöht das Frakturrisiko deutlich. Den Empfehlungen der Osteoporose Expertenkommission der WHO (World Health Organization-Weltgesundheitsorganisation) folgend wird die Diagnose gestellt, wenn die Knochendichte mehr als 2,5 Standardabweichungen (SD) niedriger liegt als der Mittelwert im Referenzkollektiv junger Erwachsener gleicher Rasse und gleichen Geschlechts. Dies wird auch als T-Score von weniger als 2,5 SD bezeichnet. Menschen mit einem T-Score von -1 SD, das heißt im unteren Normbereich des jungen Referenzkollektivs, haben eine niedrige Knochendichte, und man geht von einem im Alter erhöhten Osteoporoserisiko aus (23).

Diagnostik

Eine frühe Diagnosestellung war entscheidend für die erfolgreiche Behandlung des Krankheitsbildes und es wurde dabei gemäß den Empfehlungen der DVO- Leitlinie Osteoporose bei postmenopausalen Frauen vorgegangen (5). Zur Diagnostik gehörten sowohl eine profunde Anamneseerhebung wie auch eine intensive körperliche Untersuchung zur Erkennung bestehender Risikofaktoren. Veranlasst wurde im Rahmen der klinischen Untersuchung die Bestimmung der Knochendichte, Röntgenbilder von BWS und LWS, wie auch ein Laborscreening zum Ausschluss sekundärer Formen der Osteoporose (5; 1).

Allgemeine Therapie

Das Hauptziel jeder Osteoporosebehandlung war das Vermeiden von Frakturen. Um das zu erreichen bedurfte es mehr als nur der medikamentösen Therapie. Es gehörten auch eine ausgewogene Ernährung, reich an Kalzium und Vitamin D3, regelmäßige körperliche Aktivität, sowie die Sturzprophylaxe dazu (33).

Medikamentöse Therapie

Eine neue Ära der Behandlung von Knochenkrankheiten begann vor 30 Jahren mit der Einführung der Bisphosphonate, eine Substanz die auf der Oberfläche des Knochens angereichert wird, den Knochenabbau hemmt und zu einer kontinuierlichen positiven Knochenbilanz durch Zunahme von Spongiosa und Kompakta führt. Das antiresorptive Prinzip über die Hemmung der Osteoklasten wurde schon lange bei anderen Krankheitsbildern (Morbus Paget, Hyperkalzämie, Knochenmetastasen) genutzt, da nicht nur Knochenzerstörung allgemein, sondern auch das Tumorwachstum im Knochen und Knochenmark gehemmt wurde (3). Bisphosphonate sind chemisch stabile Abkömmlinge des natürlichen Pyrophosphat. Dies wiederum ist eine endogene Substanz, die an der physiologischen Regulation der Kalzifizierung und Entkalzifizierung mitwirkt (61). Mehrere Mechanismen waren bekannt, welche die Wirksamkeit von Bisphosphonate erklärten, unter anderem durch Hemmung der Osteoklasten-Aktivität, insbesondere durch Hemmung der

Protonen-ATPase (3). Erster Vertreter dieser Gruppe war das Fosamax (Natriumalendronat) welches in großen klinischen Studien erfolgreich getestet wurde (3). Kalzium und Vitamin D3 gehören heute zur Basistherapie der Osteoporose (5), und das seit ca. 25 Jahren. Ausgehend von der Erkenntnis, dass bei postmenopausalen Frauen eine verminderte Kalziumresorption aus dem Darm im Vergleich zu Normalpersonen vorlag, versuchten Pak et al. und Jowsey et al. Kalziuminfusionen (15mg Ca/kg/d als Kalzium-Gluconat) zur Behandlung der Osteoporose anzuwenden und konnten damit die Knochenschmerzen vermindern, die Knochenresorption bremsen, den Knochenanbau stimulieren sowie eine verbesserte Kalziumbilanz erreichen (26). Auch Popovtzer et al. wiesen durch die Infusion von Kalzium eine verbesserte Kalziumbilanz, Verminderung der Beschwerden, Abnahme der Frakturrate sowie histologisch eine Zunahme der Kortikalisdicke nach (26).

Supplementierung der Nahrung mit Kalzium und Vitamin D3 wurde laut Leitlinie 2003 für postmenopausale Frauen wie folgt empfohlen:

- Bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine tägliche Kalziumaufnahme von 1500 mg durch entsprechende Ernährung nicht gewährleistet war, wurde eine tägliche Supplementierung nach Bedarf (bis zu 1000 mg Kalzium) empfohlen (Empfehlungsgrad B).
- Bei institutionalisierten und/oder in ihrer Mobilität eingeschränkten Frauen über 65 Jahre wurde eine Supplementierung mit 1200 mg Calcium + 800 mg genuinem Vitamin D3 (Colecalciferol) per os täglich empfohlen (Empfehlungsgrad A)(5).

Außer den Bisphosphonaten konnten zur Therapie der Osteoporose folgende Substanzen eingesetzt werden:

Fluoride, Kalzitinin, Hormonersatztherapie, Selektive Östrogen Rezeptor Modulatoren (SERM), Alfakalzidol, Strontium-Ranelat, Teriparatid (Parathormon 1-31).

1.2 Hypertonie

Die neue Klassifikation der WHO definierte, unabhängig vom Alter, den optimalen Blutdruck mit Werten von <120/80 mm Hg und den normalen

Blutdruck mit Werten von <130/85 mm Hg (46). Die Deutsche Hochdruckliga e.V. (DHL) erstellte im Jahr 2006 eine Hypertonie-Leitlinie. Darin wurde der Blutdruck wie folgt klassifiziert (Tabelle 1):

Kategorie	Systolisch (mm Hg)	Diastolisch (mm Hg)
Optimal	<120	<80
Normal	<130	<85
Hochnormal	130 – 139	85 – 89
Hypertonie 1	140 – 159	90 -99
Hypertonie 2	160 – 179	100 – 109
Hypertonie 3	> 180	> 110
Isolierte syst. Hypertonie	< 140	< 90

Tabelle 1: Klassifikation und Definition von Blutdruckbereichen in mm Hg laut der Deutschen Hochdruckliga e.V. 2006

Gemessen wurde der Blutdruck in der täglichen Praxis mit indirekten Meßmethoden. Als Goldstandard galt bei der Blutdruckmessung die bereits 1896 von Riva-Rocci (RR) entwickelte und 1905 von Korotkoff modifizierte Methode. Die modernen vollautomatischen (elektronischen) Blutdruckmessgeräte funktionieren nach einem anderen, dem sog. Oszillometrischen Prinzip. Blutdruckschwankungen lagen unterschiedliche Ursachen zu Grunde. Sie waren kardial oder vaskulär bedingt. Die Blutdruckregulation stellte das Ergebnis des komplexen Zusammenspiels vieler Mechanismen und Substanzen dar. Über verschiedene Rezeptorsysteme wurden diese Schwankungen erfasst und der Körper konnte durch regulative Mechanismen reagieren. Zur Therapie der Hypertonie standen verschiedene Medikamente zur Verfügung. Auf Grund unterschiedlicher Wirkmechanismen wurden sie in Stoffgruppen eingeteilt. Zu ihnen gehörten Beta- Rezeptorenblocker (Beta-Blocker), Kalzium-Antagonisten, ACE- Hemmer, Angiotensin II-Rezeptorenblocker (AT1-Blocker), Alpha- Rezeptorenblocker und Diuretika. Welche

Medikamente für einen Patienten geeignet waren, hing unter anderem von deren Nebenerkrankungen ab (46).

1.3 Schilddrüsenerkrankungen

Schilddrüsenerkrankungen wurden charakterisiert einerseits durch Störungen der Funktion und andererseits durch Veränderungen der Organgröße und -struktur der Schilddrüse. Beides musste nicht zwangsläufig gleichzeitig vorhanden sein. Schilddrüsenerkrankungen mit Störung der Schilddrüsenfunktion konnten in zwei große Gruppen unterteilt werden, die mit einem Überschuss und die mit einem Mangel an Schilddrüsenhormon. Die Hyperthyreose war Folge eines Überschusses an zirkulierenden und rezeptorgebundenen Schilddrüsenhormonen unabhängig von der Bedarfsregulation des Organismus und der auslösenden Ursache. Ihr Krankheitsbild war vielseitig (28). Bei einer Hypothyreose wurde eine nicht ausreichende Schilddrüsenhormonversorgung der Körperzellen festgestellt. Neonatal oder frühkindlich erworben führte sie zu irreversiblen schweren geistigen und körperlichen Störungen. Die Symptome der im Erwachsenenalter erworbenen Hypothyreose beschränkten sich auf reversible Folgen des Mangels an Schilddrüsenhormon (28).

Die Struma umfasste den Zustand einer sonographisch bzw. tastbar/sichtbar vergrößerten Schilddrüse, also die strukturelle Störung. Bei euthyreoter Stoffwechsellage bezeichnete man sie als euthyreote Struma. Sie war diffus, ein- oder mehrknotig. Ihr konnten sehr unterschiedliche Ursachen/ Krankheitsbilder zugrunde liegen (28).

Die WHO-Klassifikation der Strumagröße lautete wie folgt:

- -Grad 0: keine Struma
- -Grad I: tastbare, bei rekliniertem Kopf sichtbare Struma
- -Grad II: sichtbare Struma ohne mechanische Komplikationen
- -Grad III: große, aus Entfernung sichtbare Struma oder kleine (retrosternale) Struma mit mechanischen Komplikationen (28).

In der Diagnostik stand die Anamneseerhebung an erster Stelle. Sie konnte wichtige Hinweise für eine Funktionsstörung der Schilddrüse liefern, die sich bereits einer vermuteten Hyper- bzw. Hypothyreose zuordnen ließen. Auch die Frage nach familiärer Häufung von Schilddrüsenerkrankungen wurde geklärt. Dann folgte die klinische Untersuchung. Durch sie wurde der anamnestische Verdacht auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung bzw. eine -erkrankung überprüft, erhärtet oder entkräftet. Sie begann mit der Inspektion. Darauf folgte die Palpation der Schilddrüsenregion. Zur Klärung der Schilddrüsenfunktion eigneten sich Laboruntersuchungen, wie die Bestimmung der Schilddrüsenhormonserumkonzentration von fT4 (freies Thyroxin) und fT3 (freies Trijodthyronin) sowie des TSH. Die im klinischen Alltag verfügbaren Methoden lieferten Resultate mit prinzipiell gleicher Zuverlässigkeit (Radio-, Enzym-, Lumineszenz-, Fluoreszenzimmunoassay und andere). Zur Klärung spezieller Fragestellungen standen noch weitere Laboruntersuchungen zur Verfügung, wie z. B. die Bestimmung von Schilddrüsenautoantikörpern und Tumormarkern, sowie eine molekulargenetische Diagnostik (18). Auch bildgebende Verfahren konnten zur weiteren Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen eingesetzt werden. Mit der Einführung der Schilddrüsenultraschalluntersuchung wurde die früher häufiger eingesetzte Röntgenuntersuchung zum Nachweis einer Ösophagusverdrängung überflüssig, deren Nachteil die geringe Spezifität der Befunde war. Die Schilddrüsenzintigraphie lieferte Informationen über den globalen (gesamten) und regionalen (örtlichen) Funktionszustand des Schilddrüsenorgans. Sie ermöglichte Regionen (z.B. Knoten) mit gesteigerter („heiße“ oder „warme“ Knoten) oder verminderter bzw. fehlender Aktivität („kalte“ Knoten) zu erkennen. Die Feinnadelpunktion der Schilddrüse und die zytologische Untersuchung des so gewonnenen Punktes waren unverzichtbar, wenn es um die Frage der Dignität von Schilddrüsenknoten ging.

Zur Therapie von Schilddrüsenerkrankungen standen Medikamente zur Verfügung. Je nach Krankheitsbild wurden Jodpräparate, Schilddrüsenhormone, Kombinationen von Schilddrüsenhormonen und Jod, sowie Thyreostatika eingesetzt. Die Radiojodbehandlung fand

Anwendung bei bestehendem autonomem Adenom, bei Morbus Basedow, bei Hyperthyreose. Auch als Verkleinerungstherapie der endemischen Struma ohne Schilddrüsenüberfunktion kam sie zum Einsatz, wenn die medikamentöse Therapie erfolglos und eine Operation nicht möglich war. Die Operation stellte bei ausgedehnter Hyperplasie des Schilddrüsengewebes, häufig auch retrosternal, und bei Umbau mit knotiger Struktur (kalte Knoten), die Methode der Wahl dar (18).

1.4 Zielstellung

Das Ziel bestand darin, eine klinisch prospektive, nicht geblindete Studie zu erarbeiten, welche den Einfluss von Hypertonus bzw. Hypothyreose auf die Therapie der Osteoporose untersuchte. Die Hypothese der Arbeit lautete:

1. Das Vorliegen eines medikamentös eingestellten Hypertonus beeinflusste das Outcome einer Bisphosphonattherapie bei einer gleichzeitig vorliegenden Osteoporose.
2. Die langfristige Thyroxinapplikation bei Hypothyreose beeinflusste das Outcome einer Bisphosphonattherapie bei einer gleichzeitig vorliegenden Osteoporose.

2. Material und Methode

Die Probandinnen erfuhren zu Beginn der Studie eine ausführliche klinische Untersuchung mit krankheitsspezifischer Anamneseerhebung. In der ersten Befragung wurden die folgenden Fragebögen erhoben:

1. REKO (Regionale Kreise Osteoporose)-Osteoporose-Risiko-Fragebogen
2. IOF (International Osteoporosis Foundation)-Qualeffo 41- Score
3. Eigener Osteoporose-Fragebogen I mit inkludierter VAS

Zum Verständnis für die Patientinnen war zu den Fragebögen ein persönliches Anschreiben beigelegt, welches das Anliegen in kurzer Form zum Ausdruck brachte. In der zweiten Befragung fanden Verwendung:

1. IOF-Qualeffo 41-Score
2. Eigener Osteoporose-Fragebogen II mit inkludierter VAS

Die erste Datenerfassung erfolgte im Zeitraum vom 2. Januar bis 31. März 2005. Nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung in der Praxis zum Hintergrund der Untersuchung willigten alle Patientinnen mit ihrer Unterschrift ein. Auch die Dokumente der zweiten Befragungsrunde wurden in der Praxis ausgehändigt. Jeder Proband erhielt eine Untersuchung. Nach Eingang aller Daten und Befunde erfolgte die statistische Aufbereitung. Die Aufteilung der Patientinnen geschah entsprechend ihrem Nebenerkrankungsprofil in drei Gruppen.

Die zweite Befragung der ausgewählten 90 Probandinnen umfasste den Untersuchungszeitraum 1. Juli bis 30. September 2005. Verwendet wurden die oben genannten Hilfsmittel.

2.1 Patientenkollektiv

Die Patientenakten einer orthopädischen und einer hausärztlichen Praxis wurden hinsichtlich des Krankheitsbildes Osteoporose gesichtet. Entscheidend war ein Knochendichtewert, gemessen mittels QCT, kleiner als 80 mgHA/cm^3 . 451 Patienten kamen in die engere Auswahl zur nachfolgenden Durchführung einer Osteodensitometrie. Bei 117 Patienten konnte eine therapiebedürftige primäre Osteoporose mittels QCT, Anamnese, klinischer Untersuchung und Labor festgestellt werden. Röntgenbilder der BWS und LWS in zwei Ebenen zur Erfassung existierender Wirbelkörperfrakturen lagen ebenfalls vor. Diese in die engere Auswahl gestellten Patienten erhielten eine leitliniengerechte Therapie. Nach einem weiteren Screening verblieben 90 Patientinnen die alle Kriterien (siehe Punkt 2.1.1 und 2.1.2) erfüllten. Sie wurden nach ausführlicher Aufklärung in die klinische Studie eingeschlossen. Bei den Studienteilnehmerinnen handelte es sich um Frauen mit

postmenopausaler/seniler Osteoporose. Die Genehmigung dieser Studie erfolgte durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Brandenburg.

2.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden alle Patientinnen mit einer postmenopausalen Osteoporose und dem Vorliegen einer der beiden Nebenerkrankungen, Schilddrüsendysfunktion bzw. Hypertonus oder postmenopausale Osteoporose als alleiniges Krankheitsbild, eingeschlossen. Die Erfassung erfolgte mittels der Fragebögen, mit einem Laborscreening und einer körperlichen Untersuchung im Sinne eines orthopädischen Status.

Nach Aufklärung über Nutzen und Risiken der Untersuchung gaben alle ihr schriftliches Einverständnis zur Verwendung der Daten für eine wissenschaftliche Arbeit.

Eine mittels QCT gesicherte postmenopausale bzw. senile Osteoporose (Befund nicht älter als sechs Monate), deren leitliniengerechte Therapie mit Kalzium, Vitamin D3 und dem Antiresorptivum Alendronsäure, sowie ein Röntgenbefund der BWS und LWS mussten vorliegen. Es wurden Probandinnen mit und ohne Fraktur in der Anamnese eingeschlossen. Es ließ sich nicht vermeiden, dass bei einigen Probandinnen neben den genannten noch weitere Nebenerkrankungen auftraten, die jedoch nicht in den Ausschlusskriterien vorhanden waren.

Alle Patientinnen erhielten eine Verordnung zum Osteoporosesport nach Muster 56 der KVB (Kassenärztlichen Vereinigung Brandenburg).

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterium war eine sekundäre Osteoporose bei Einnahme von Antiepileptika oder bei Vorhandensein einer der folgenden Grunderkrankungen: Hypogonadismus, Hypercortisolismus, primärer Hyperparathyreoidismus, Diabete mellitus Typ I, Malassimilation (5).

Weiterhin wurden Patientinnen von der Studie ausgeschlossen, bei denen eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutraten: Einnahme von

Prednisolon bzw. einem gleich wirkenden Kortisonpräparat in einer Dosierung von 7,5mg/die oder mehr über einen Zeitraum von sechs Monate, chronisch-entzündliche Erkrankungen wie Rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, Nierenfunktionsstörung mit Kreatininanstieg über 144 mmol/l, schwere Niereninsuffizienz mit einer Kreatininclearance < 35 ml/min, schweres Malabsorptionssyndrom, Schluckbeschwerden bzw. Schluckstörungen, Z. n. Blutungen im Bereich des oberen Magendarmtraktes, frische Ulzerationen, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes wie z. B. Zustand nach Magen- und Dünndarmresektion, unkontrollierter Hypertonus, Myokardinfarkt in den letzten sechs Monaten, instabile Angina pectoris, Osteomalazie, Hypokalzämie, HIV-positive Patienten, Schilddrüsenkarzinom, Knochenstoffwechselerkrankungen. Wurde die Osteoporose anders therapiert als mit Kalzium, Vitamin D und Alendronsäure, z. B. mit Strontium, Kalzitinin, Fluoriden, Hormonen oder Alfacalcidol, war dieses ebenfalls ein Ausschlusskriterium. Nicht zuletzt wurden Männer für die vorliegende Studie ausgeschlossen.

2.1.3 Klassifizierung der Patienten

Unter Beachtung aller Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte bei 117 Probanden das Screening nach dem zusätzlichen Auftreten einer Hypertonie bzw. einer Hypothyreose. Aus den verbleibenden 90 Probandinnen konnten folgende Gruppen gebildet werden:

Gruppe 1 : Osteoporose und Hypertonus

Gruppe 2 : Osteoporose und Schilddrüsenerkrankung

Gruppe 3 : Osteoporose ohne Begleiterkrankungen

Von den 30 Probanden in der Hypertonie-Gruppe erhielten 21 eine Monotherapie (davon 12x Beta-Blocker, 5x Calcium-Antagonist, 3x ACE-Hemmer, 1x AT1-Blocker), fünf eine Zweifachkombination (2x Calcium-Antagonist und Beta-Blocker, 2x Calcium-Antagonist und ACE-Hemmer, 1x Beta-Blocker und ACE-Hemmer), drei eine Dreifachkombination (1x Calcium-Antagonist und Beta-Blocker und ACE-Hemmer, 1x AT1-Blocker

und Diuretikum und Calcium- Antagonist, 1x AT1-Blocker und Diuretikum und Beta-Blocker) und einer eine Vierfachkombination (AT1-Blocker und Diuretikum und Beta-Blocker und Calcium-Antagonist).

Von den 30 Probanden der Schilddrüsen-Gruppe erhielten 19 eine Monotherapie mit L-Thyroxin (1x L-Thyroxin 25µg, 9x L-Thyroxin 50µg, 2x L-Thyroxin 75µg, 2x L-Thyroxin 100µg) und 11 L-Thyroxin plus Blutdruckmedikamente. Eine reine Schilddrüsen-Gruppe, d. h. 30 Probanden, die anamnestisch und klinisch nur Osteoporose und hypothyroide Schilddrüsendysfunktion aufwiesen, ließ sich nicht erstellen. In der Arbeit wurde dennoch bei diesen Patienten von der Schilddrüsen-Gruppe gesprochen.

2.2 Osteoporose relevante Anamnese, REKO Osteoporose- Risiko-Fragebogen, eigener Fragebogen

Um mittels Anamnese die Diagnose Osteoporose zu erhärten oder zu entkräften kamen Standardfragen bzw. Standardfragebögen zur Anwendung. Der Osteoporose-Risiko-Fragebogen war ein solches international anerkanntes Mittel zur Einschätzung des Risikos der befragten Person, an einer Osteoporose zu erkranken. In der Studie kam er zur Anwendung und wurde zu Studienbeginn von allen Patientinnen ausgefüllt.

Der eigene Fragebogen I wurde selbst entworfen und erfasste detailliert weitere Risikofaktoren, alle Nebenerkrankungen, Medikamenteneinnahmen und den Lebensstil. Er stellte eine umfangreiche Ergänzung des Osteoporose-Risiko-Fragebogens dar und lieferte Zusatzbefunde, u. a. ein minimales Standard-Labor. Dieses beinhaltete ein kleines Blutbild, CRP, Ca, Ph, Kreatinin, AP, Gamma-GT, TSH und die Eiweiß-Elektrophorese in Anlehnung an die DVO-Leitlinie Osteoporose bei postmenopausalen Frauen 2003 (8) zum Ausschluss einer sekundären Osteoporose.

Der eigene Fragebogen II wurde verwendet, um Nebenwirkungen der Therapie zu erfassen.

2.3 Knochendichtemessung mittels QCT

Bei den Probandinnen wurde die quantitative Computertomographie (QCT) angewandt, vor Beginn der Studie und sechs Monate danach. Diese Untersuchung war in der Region verfügbar und jeder Probandin zugänglich. Sie war die beste Methode, um frühen Verlust an trabekulärem Knochen der Wirbelsäule zu entdecken. Sie erlaubte eine Unterscheidung von spongiösen und kompakten Knochen. Die gemessenen Werte wurden als Masse an Hydroxylapatit (HA) berechnet:

Normal	>120	HA/cm ³
Osteopenie	80-120	HA/cm ³
Osteoporose	<80	HA/cm ³ (3)

Anders war es bei der Dual Energy X-ray Absorptiometry, auch DXA genannt. Zwei Energiestrahlen unterschiedlicher Intensität wurden durch das Skelett hindurchgeschickt. Aus der Menge der Strahlung, die durch den Knochen gelangte, konnte die Masse des Mineralgehalts des Knochens mittels Computer errechnet werden (3).

Die Ergebnisse stellten sich als T-Wert auch T-Score bzw. Z-Wert auch Z-Score dar:

T-Wert bzw. T-Score: Vergleich der Dichtewerte der gemessenen Person mit denen eines normalen jungen Erwachsenen (Vergleich mit der „maximalen Knochendichte“)

Z-Wert bzw. Z-Score: Vergleich der Dichtewerte der gemessenen Person mit „Normalpersonen“ im gleichen Alter und mit gleichem Geschlecht (4)

Obwohl laut DVO-Leitlinie Osteoporose bei postmenopausalen Frauen 2003 die DXA- Messung empfohlen war griff man für die Studie auf das QCT aus oben genannten Gründen zurück. Sie war zu Studienbeginn eine gleichberechtigt zugelassene Meßmethode.

2.4 Lebensqualität mittels IOF-Qualeffo 41-Score

Das Untersuchungsinstrument IOF- Qualeffo 41-Score war ein in vielen europäischen Ländern zur spezifischen Erfassung der Lebensqualität bei Osteoporosepatienten evaluierter Fragenkatalog der European Foundation of Osteoporosis. Er diagnostizierte mittels 41 Fragen den aktuellen Gesundheitszustand, gegliedert in fünf Domänen, die wie folgt lauteten:

1. Schmerz, 2. körperliche Leistungsfähigkeit, 3. allgemeine Gesundheit, 4. soziale Leistungsfähigkeit, 5. geistige Leistungsfähigkeit. Damit war er Maßstab für die allgemeine Lebensqualität bei Osteoporosepatienten (41). Zum besseren Verständnis wurde nachstehend in kurzer Form der Inhalt der Domänen erläutert: Die Domäne Schmerz (Q-Schmerz) lieferte im Kapitel A mit seinen Fragen 1-5 Antworten zur Häufigkeit, Dauer, Stärke und Beeinträchtigungen.

Die körperliche Leistungsfähigkeit (Q-physisch) wurde im Kapitel B: Aktivitäten des täglichen Lebens und im Kapitel C: Tätigkeiten im Haus mit den Fragen 6-14 eruiert. Unter den Aktivitäten des täglichen Lebens verstand man u. a. Anziehen, Baden, Duschen, Toilettengang, Körperpflege, Schlaf (Fragen 6-9). Zu den Tätigkeiten im Haus gehörten z. B. Reinigung, Mahlzeiten vor- und zubereiten (Fragen 10-14).

Die allgemeine Gesundheit wurde im Kapitel D: Bewegung mit den Fragen 15-22 erfasst und lieferte Aussagen zur gegenwärtigen Beweglichkeit der Patientinnen, wie z. B. Aufstehen vom Stuhl, Bücken, Treppe steigen, Benutzung öffentlicher Verkehrsmittel.

Aussagen zur sozialen Leistungsfähigkeit (Q-sozial) erhielt man im Kapitel E: Freizeit, soziale Aktivitäten mit der Beantwortung der Fragen 23-29. Darunter war u. a. die Teilnahme an Aktivitäten in Vereinen, Besuche von Freunden und Verwandten, sowie die Ausübung von Sport, Gartenarbeit und Hobbys zu verstehen.

Die letzte Domäne des Q-total war die geistige Leistungsfähigkeit (Q-mental), mit den Fragen 30-32 im Kapitel F: Wahrnehmung der allgemeinen Gesundheit und mit den Fragen 33-41 im Kapitel G: Stimmung/Mentale Funktion. Darunter verstand man die Einschätzung der Lebensqualität sowie die subjektiv eingeschätzte Stimmung des Probanden

(z.B. Vigilanz, Einsamkeit, Zuversicht, Energie, Gereiztheit, Kontaktfreudigkeit, Heiterkeit, Befürchtung von Abhängigkeit).

Mittels der Formel (aktueller Score-41) x 100 (von den Autoren

164

vorgegeben) konnte der IOF- total zweimal (vor und sechs Monate nach Therapie) berechnet werden (41). Zur besseren Interpretation der eigenen Ergebnisse wurden Einzelberechnungen bezüglich der Untergruppen durchgeführt.

2.5 Schmerzempfinden mittels Visueller Analog Skala (VAS)

Die VAS (Visuelle Analogskala) als Hilfsmittel zur Darstellung der Schmerzintensität wurde als diagnostisches Mittel eingesetzt, da in Reabilität und Praktikabilität am verbreitetsten und am besten statistisch vergleichbar (59).

2.6 Statistik

Alle Daten wurden in Excel (Microsoft) in tabellarischer Form dokumentiert und sowohl mit SPSS Version 12.0 als auch mit XLStat (Addinsoft) statistisch untersucht. Im deskriptiven Anteil der Arbeit wurden die Daten als Mittelwerte mit Standardabweichung, Minimal- und Maximalwert angegeben. Unterschiede eines Parameters zwischen zwei unabhängigen Gruppen wurde mittels des Mann-Whitney U-Tests für nicht-parametrische Daten auf Signifikanz geprüft. Intraindividuelle Unterschiede vor und nach Therapie wurden mittels des Wilcoxon- Tests für verbundene nicht-parametrische Daten auf Signifikanz getestet. Korrelationen wurden in Abhängigkeit der zu überprüfenden Daten mittels Pearson oder Spearman Korrelationskoeffizient getestet. Das Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Tests auf $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Es waren 90 Patientinnen in die Studie integriert. Das Durchschnittsalter wurde in Abbildung 1 dargestellt. Es betrug in der Gruppe 1 (Osteoporose und Hypertonie) durchschnittlich 71,2 Jahre, in der Gruppe 2 (Osteoporose und Schilddrüsenerkrankung) durchschnittlich 71,2 Jahre und in der Gruppe 3 (Osteoporose ohne Begleiterkrankungen) durchschnittlich 67,3 Jahre. Den jüngsten Altersdurchschnitt wies die Gruppe 3 auf. Die Gruppen unterschieden sich daher signifikant im Alter. Gruppe 3 zu Gruppe 1 ($p=0,021$) und Gruppe 3 zu Gruppe 2 ($p=0,019$). Gruppe 1 zu Gruppe 2 wiesen keinen signifikanten Unterschied auf.

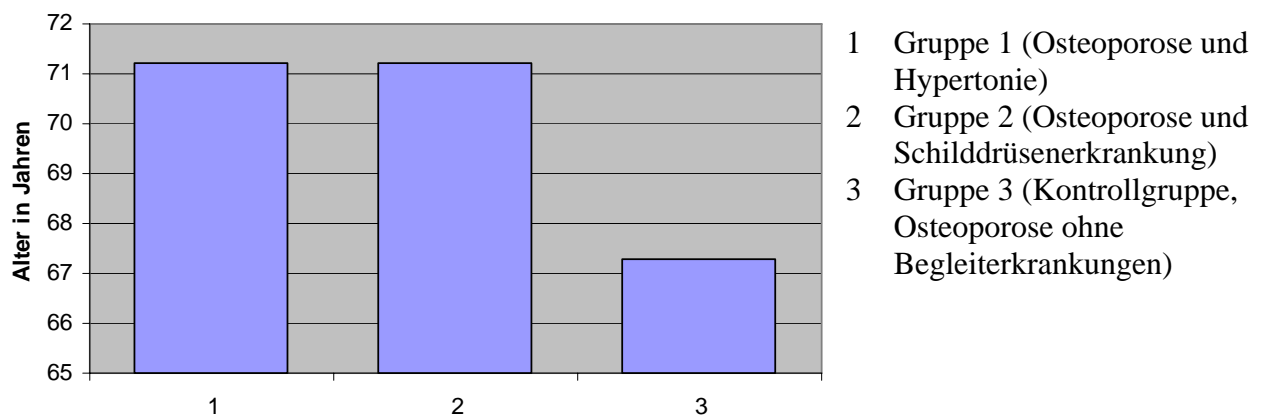


Abb.1. Durchschnittsalter der Patientengruppen

Im gesamten Untersuchungsgut fand man eine negative Korrelation zwischen Alter und 1. BMD. Das heißt, je höher das Alter, desto kleiner war der BMD zum 1. und zum 2. Messpunkt. Mit diesem Ergebnis konnte gezeigt werden, dass die Knochendichte mit dem Alter abnahm. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Alter und der Häufigkeit des Auftretens von Wirbelkörperfrakturen, d.h. je höher das Alter der Patientinnen war, desto häufiger kamen Wirbelkörperfrakturen vor. In der Schilddrüsen-Gruppe lag dieses Aufkommen höher als in der Kontrollgruppe ($p=0,36$), doch es bestand keine Signifikanz. Keine Korrelation hingegen ließ sich zwischen dem Alter und dem Auftreten

anderer Frakturen sowie zwischen dem Auftreten von Wirbelkörperfrakturen und sonstigen Frakturen nachweisen. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Alter und der Größenabnahme, das bedeutete, je höher das Alter der Patientinnen, desto stärker die Größenabnahme. In der Hypertonie-Gruppe bestand keine Signifikanz, jedoch in der Schilddrüsen-Gruppe ($p < 0,0001$).

Die Schulbildung der Probanden wurde in Abbildung 2 veranschaulicht und lag in der Gruppe 1 im Durchschnitt bei 7,7 Klassen, in der Gruppe 2 bei 8,2 Klassen und in der Gruppe 3 bei 8,3 Klassen. Alter und Schulbildung unterschieden sich in der Hypertonie-Gruppe nicht signifikant ($p = -0,377$). In der Schilddrüsen-Gruppe hingegen ließ sich Signifikanz nachweisen ($p < 0,0001$).

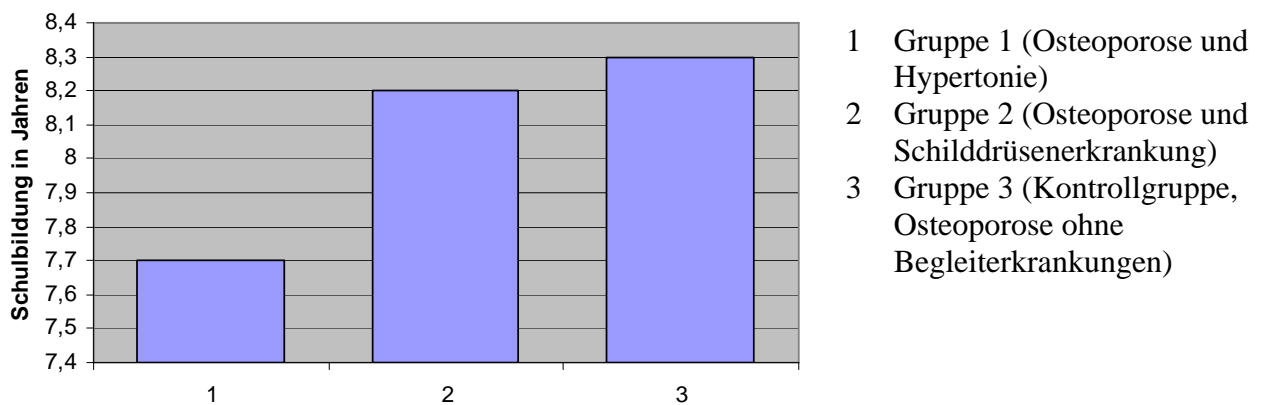


Abb. 2. Durchschnittliche Schulbildung in den Patientengruppen

Die Studie zeigte eine negative Korrelation zwischen dem Alter und der Schulbildung. Das hieß, je höher das Alter der Probandinnen, desto geringer war ihre Schulbildung. Die Gruppe 3 (Kontrollgruppe) hatte das geringste Alter und die höchste Schulbildung. In der Hypertonie-Gruppe betrug das Signifikanzniveau $p = -0,377$ für die Korrelation zwischen Alter und Schulbildung (keine Signifikanz).

Der Vergleich von Schulbildung und Arthrosegrad der Gruppe 1 mit der Gruppe 3 führte zu folgenden Ergebnissen:

Schule- Gruppe 1: Mittelwert 7,733

Schule- Gruppe 3: Mittelwert 8,267 ($p = 0,030$).

Die Probandinnen der Gruppe 1 hatten eine geringere Schulbildung als die der Gruppe 3.

Arthrosegrad Gruppe 1: Mittelwert 1,233

Arthrosegrad Gruppe 3: Mittelwert 1,567 (p=0,027).

In der Gruppe 1 waren weniger Probandinnen mit Arthrose als in der Gruppe 3.

In der Hypertonie-Gruppe lag der durchschnittliche Blutdruckwert zu Beginn der Studie bei 135/83 mmHg und nach Therapie der Osteoporose bei 133/78 mmHg.

In der Kontrollgruppe wurde ein durchschnittlicher Blutdruckwert zu Beginn der Studie von 122/78 mmHg und nach Therapie der Osteoporose von 117/75 mmHg gemessen (Abb.3). Signifikanz zeigt die 1. Diastole (p=-0,049). 1. Systole zu 2. Systole und 2. Diastole hingegen ließen keine Signifikanz erkennen.

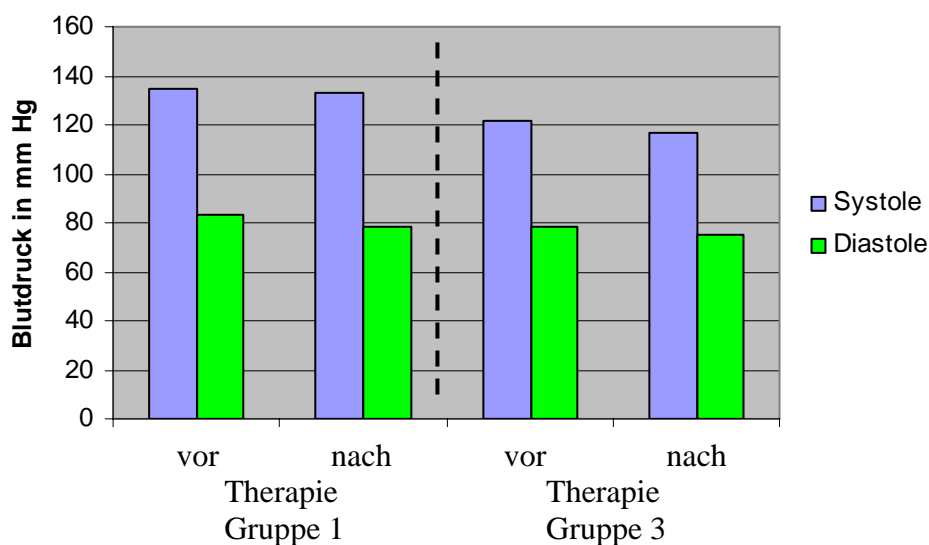


Abb. 3: Vergleich der Blutdruckwerte der Hypertonie-Gruppe mit den Blutdruckwerten der Kontrollgruppe vor und nach Therapie

In beiden Gruppen war eine Blutdrucksenkung nach sechs Monaten Osteoporosetherapie zu verzeichnen. Die Therapie der Hypertonie hatte somit keinen negativen Einfluss auf die Therapie der Osteoporose, da auch in der Gruppe 1 die Knochenmineraldichte anstieg.

In der Schilddrüsen-Gruppe zeigte sich eine negative Korrelation zwischen 2.-1.BMD und dem 2.TSH. Bei erhöhtem TSH war der therapeutische Effekt bezüglich des Knochendichtezuwachses geringer. Diese Gruppe profitierte am besten von der Osteoporose-Therapie, was am BMD-Zuwachs sichtbar wurde.

3.2 REKO-Osteoporose-Risiko-Fragebogen

Die meisten Fragen wurden homogen beantwortet, das heißt die Ergebnisse wichen unwesentlich voneinander ab. Folgende Auffälligkeiten ergaben sich rein deskriptiv aus dem Osteoporose- Risiko-Fragebogen:

In der Gruppe 1 waren akute und anhaltende starke Rückenschmerzen mit 46,6% sowie die familiäre Belastung, d.h. Osteoporose und/oder Rundrücken, Unterarm-, Wirbelkörper- oder Schenkelhalsbruch in der Verwandtschaft, mit 10% geringer als in den anderen Gruppen.

In der Gruppe 2 war die Größenabnahme um mehr als 4 cm mit 15% sowie die familiäre Belastung (wie für Gruppe 1 beschrieben) mit 50%, häufiger als in den beiden anderen Gruppen.

In der Gruppe 3 wurden akute und anhaltende starke Rückenschmerzen mit 76% sowie Stürze mit 26% am häufigsten verzeichnet.

Statistisch signifikant waren diese Ergebnisse jedoch nicht zu sichern.

3.3 Knochendichtemessung mittels QCT

Die Ergebnisse der Knochendichtemessung in der jeweiligen Gruppe wurden in den folgenden Abbildungen 4-6 dargestellt.

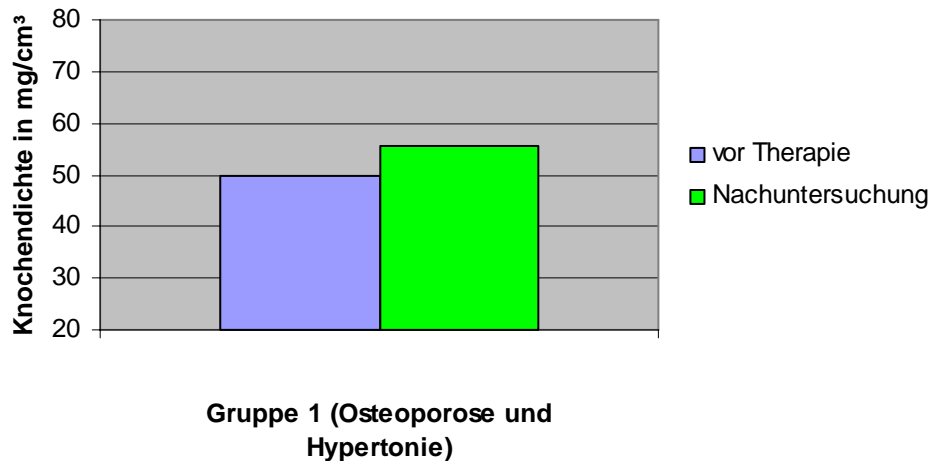


Abb.4: Ausgangswerte der BMD-Messung in der Gruppe 1 sowie Kontrollwerte nach sechs Monate standardisierter Osteoporosetherapie.

Die Knochenmineraldichte ergab in der Gruppe 1 zu Beginn der Studie einen Durchschnittswert von 49,90 mg/cm³ und nach sechs monatiger Osteoporosetherapie stieg dieser auf 55,73 mg/cm³ an.

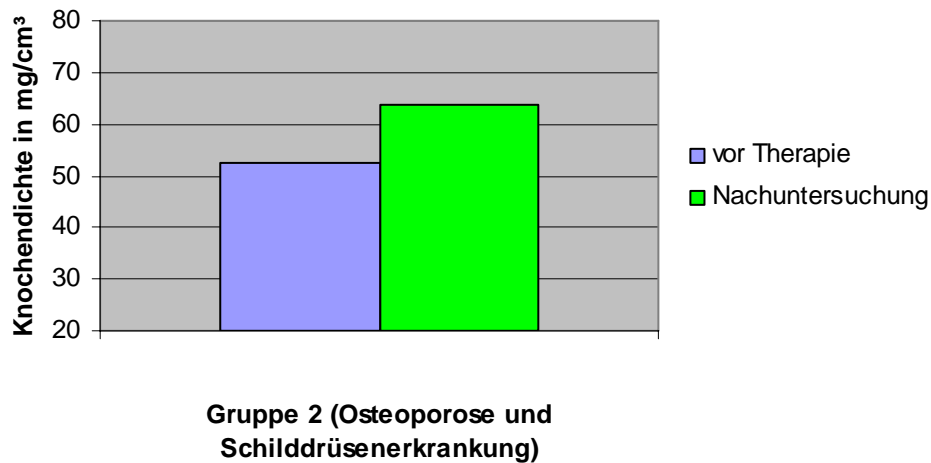


Abb.5: Ausgangswerte der BMD-Messung in der Gruppe 2 sowie Kontrollwerte nach sechs Monate standardisierter Osteoporosetherapie.

In der Gruppe 2 wurde zu Beginn der Studie eine durchschnittliche Knochenmineraldichte von 52,68 mg/cm³ gemessen und nach sechs

monatiger Osteoporosetherapie war ein Anstieg auf 63,57 mg/cm³ zu verzeichnen.

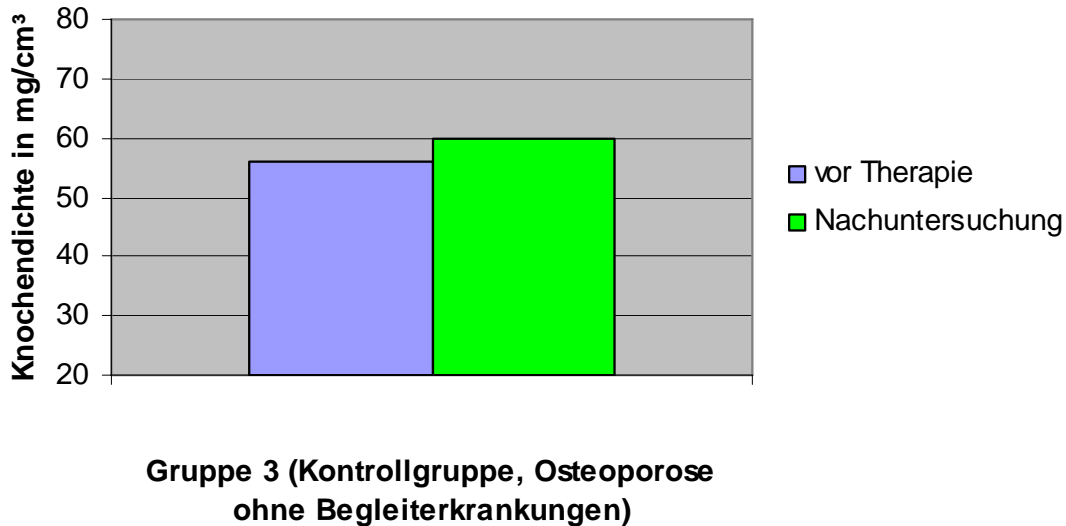


Abb.6: Ausgangswerte der BMD-Messung in der Gruppe 3 sowie Kontrollwerte nach sechs Monate standardisierter Osteoporosetherapie.

Die Knochenmineraldichte fiel in der Gruppe 3 zu Beginn der Studie mit einem Durchschnittswert von 56,15 mg/cm³ aus und nach sechs monatiger Osteoporosetherapie verbesserte sich dieser auf 59,90 mg/cm³.

In der Gruppe 1 lag ein mittlerer BMD von 49,99 mg/cm³ und in der Gruppe 3 von 56,15 mg/cm³ als Ausgangswert vor. Die Nachuntersuchung erbrachte in Gruppe 1 einen Wert von 55,87 mg/cm³ und in Gruppe 3 einen Wert von 59,90 mg/cm³ (p=0,511). Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Sowohl in Gruppe 3 als auch in Gruppe 1 war ein Zuwachs an Knochenmineralgehalt zu verzeichnen.

In Gruppe 2 wurde ein BMD-Mittelwert von 52,68 mg/cm³ und in Gruppe 3 von 56,15 mg/cm³ als Ausgangswert gemessen. Die Nachuntersuchung ergab Mittelwerte von 63,57 mg/cm³ in Gruppe 2 und 59,90 mg/cm³ in Gruppe 3. In beiden Gruppen konnte eine erhöhte Knochenmineraldichte

nach Therapie festgestellt werden, $p < 0,001$. Die Knochendichte stieg in der Schilddrüsen-Gruppe signifikant.

2.-1. BMD: Hier betrug der Mittelwert in Gruppe 2 10,89 und in Gruppe 3 3,75 ($p = 0,002$). Bei den Probandinnen der Schilddrüsen- Gruppe war der Knochendichtezuwachs signifikant höher als bei den Probandinnen der Kontrollgruppe.

Die prozentuale Altersverteilung der Knochenmineraldichte in der jeweiligen Gruppe wurde in den folgenden Abbildungen 7-9 dargestellt.

Anteil in %

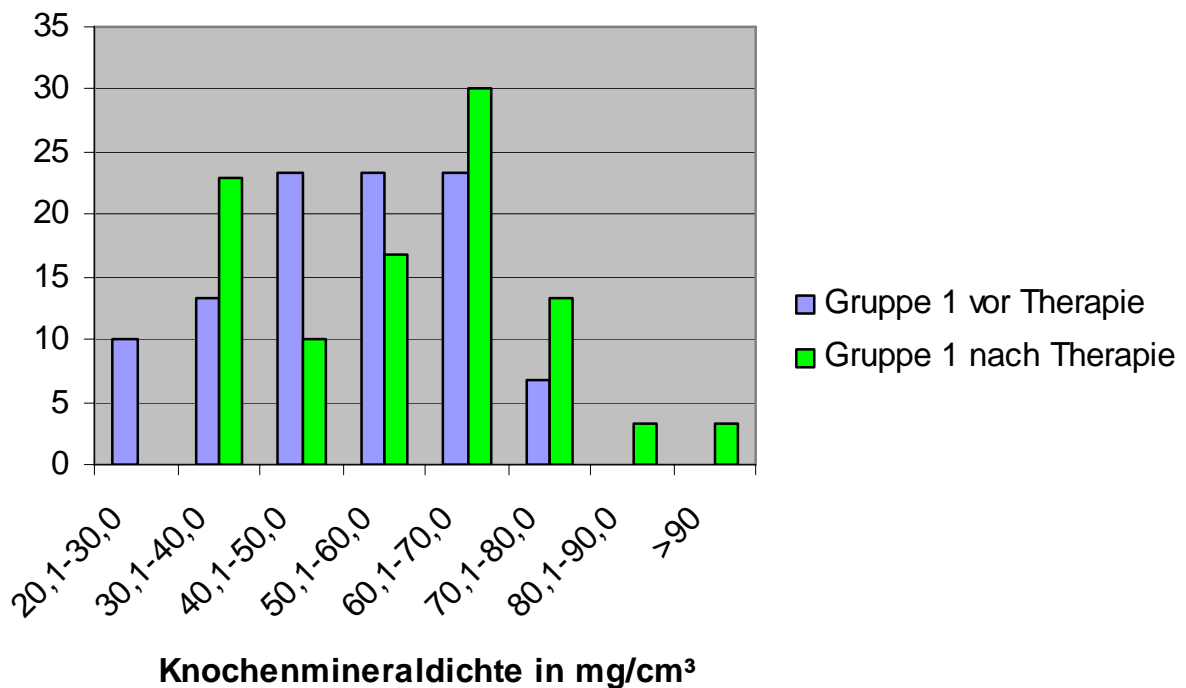


Abb.7: Die prozentuale Altersverteilung der Knochenmineraldichte in der Hypertonie-Gruppe (Gruppe 1) vor und sechs Monate nach standardisierter Osteoporosetherapie, gesplittet in Untergruppen.

Es gab drei Probandinnen (10%) mit einer Ausgangsknochendichte zwischen 20 und 30 mg/cm³, 25 (83,3%) lagen zwischen 31 und 70 mg/cm³, zwei (6,7%) befanden sich im Bereich zwischen 71 und >90 mg/cm³, genauer gesagt zwischen 71 und 80 mg/cm³. Bei der Nachuntersuchung war keine mehr unter 30 mg/cm³, 28 (93,4%) im

Bereich zwischen 31 und 70 mg/cm³, eine (3,3 %) im Bereich zwischen 81 und 90 mg/cm³ und eine im Bereich >90 mg/cm³.

Anteil in %

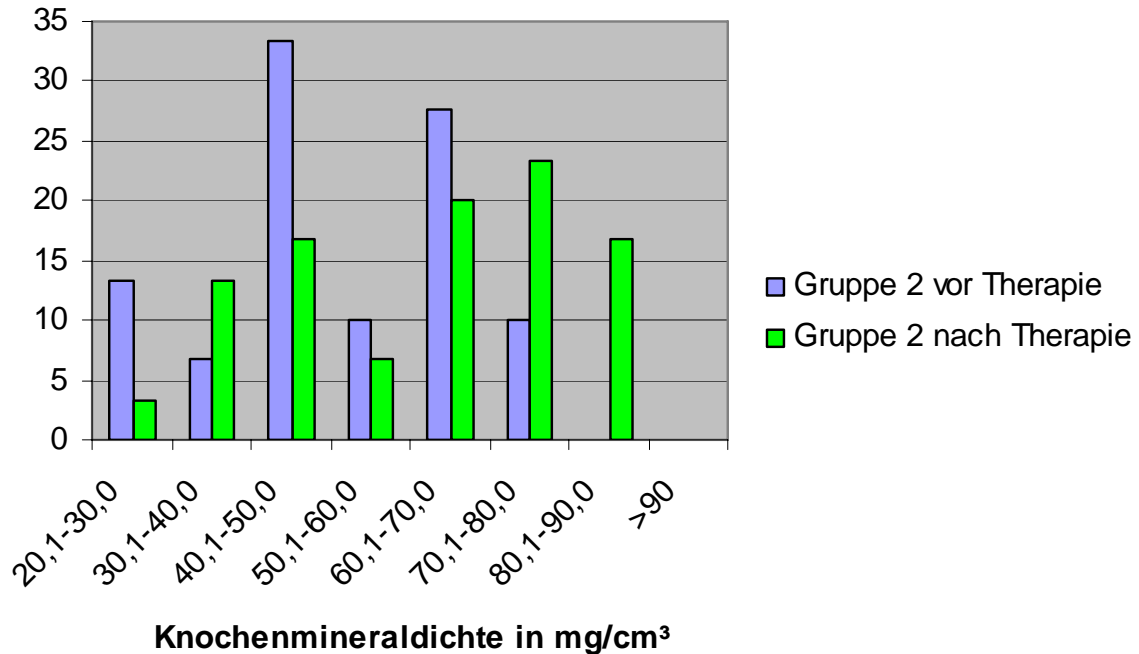


Abb.9: Die prozentuale Altersverteilung der Knochenmineraldichte in der Schilddrüsen-Gruppe (Gruppe 2) vor und sechs Monate nach standardisierter Osteoporosetherapie, gesplittet in Untergruppen.

Vier Probandinnen (13,3%) wiesen bei der Ausgangsuntersuchung Werte bis 30 mg/cm³, 23 (76,7%) Werte zwischen 31 und 70 mg/cm³ und drei (10%) Werte zwischen 71 und 80 mg/cm³ auf. Bei der Kontrolluntersuchung lag eine Probandin (3,3%) mit den Werten bis 30 mg/cm³, 24 (80%) zwischen 31 und 70 mg/cm³ und fünf (16,7%) zwischen 81 und 90 mg/cm³.

Anteil in %

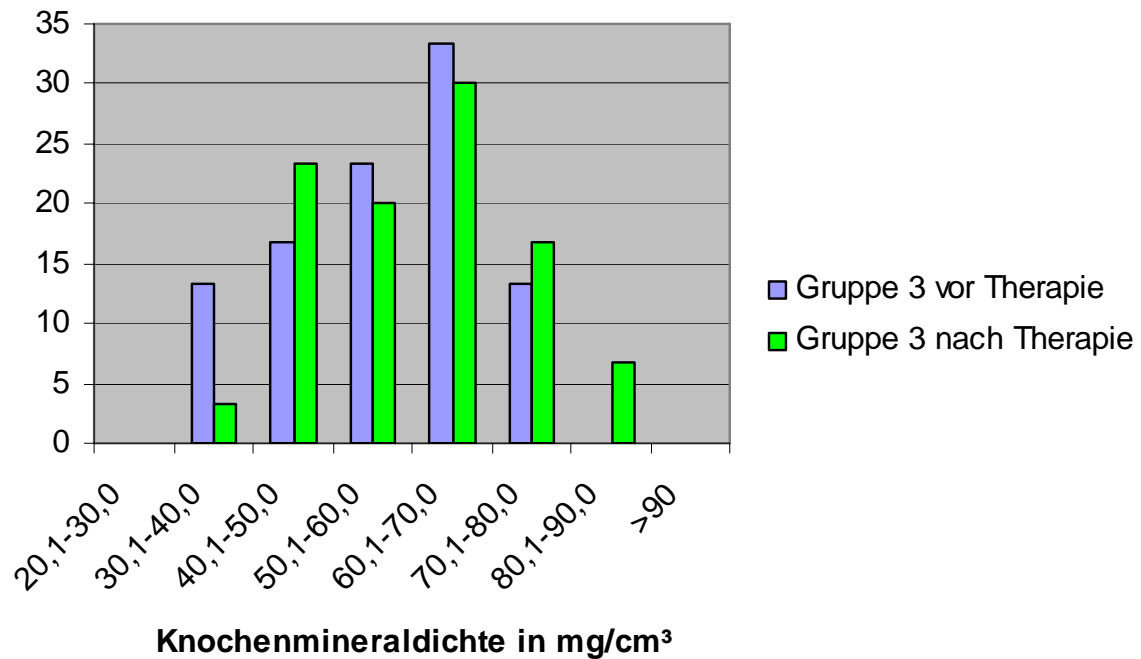


Abb.10: Die prozentuale Verteilung der Knochenmineraldichte in der Kontrollgruppe (Gruppe3) vor und sechs Monate nach standardisierter Osteoporosetherapie, gesplittet in Untergruppen.

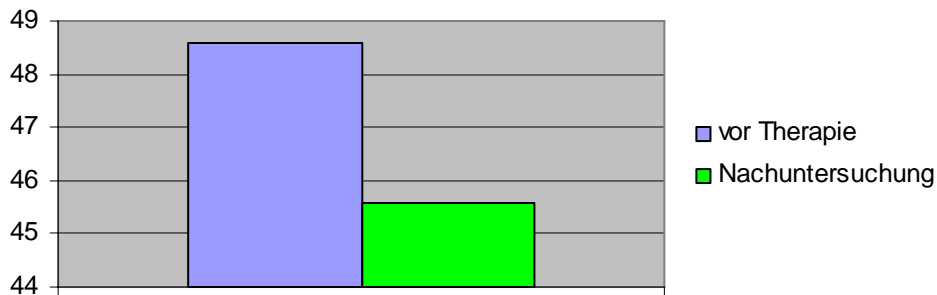
Im Bereich zwischen 20 und 30 mg/cm³ lagen keine Ausgangswerte von Probandinnen vor. 26 (86,6%) ließen sich dem Bereich zwischen 31 und 70 mg/cm³ und vier (13,4%) dem Bereich zwischen 71 und 90 mg/cm³ zuordnen. Bei der Nachuntersuchung lagen 23 Probandinnen (76,6%) zwischen 31 und 70 mg/cm³ und sieben (23,4%) zwischen 71 und 90 mg/cm³.

In allen Gruppen war ein Knochendichtezuwachs zu verzeichnen. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Alter und der Differenz des 2. BMD und des 1. BMD, das heißt, dass die Therapie altersunabhängig anschlug. Auch zwischen dem BMD-Ausgangswert und der Differenz des 2. BMD und des 1. BMD war keine Korrelation feststellbar, das heißt, die Knochendichte wurde verbessert unabhängig von der Schwere der Osteoporose.

3.4 Lebensqualität mittels IOF-Qualeffo 41-Score

Der IOF-Qualeffo 41-Score wurde in seiner Gesamtheit statistisch ausgewertet und die Ergebnisse in den folgenden Abbildungen 10-12 dargestellt.

IOF-Qualeffo 41-Score Gruppe 1

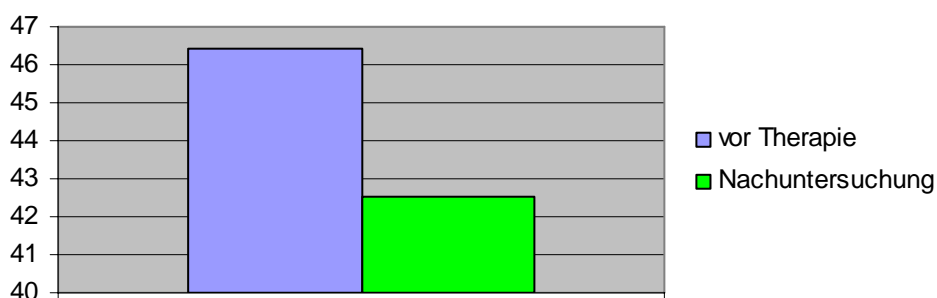


Gruppe 1 (Osteoporose und Hypertonie)

Abb.10: IOF-Qualeffo 41-Score der Gruppe 1 vor und sechs Monate nach standardisierter Osteoporosetherapie.

Der IOF-Qualeffo 41-Score betrug in der Gruppe 1 zum ersten Messzeitpunkt 48,58 und zum zweiten Messzeitpunkt 45,58. Dieses Ergebnis ist signifikant ($p = 0,031$).

IOF-Qualeffo 41-Score Gruppe 2

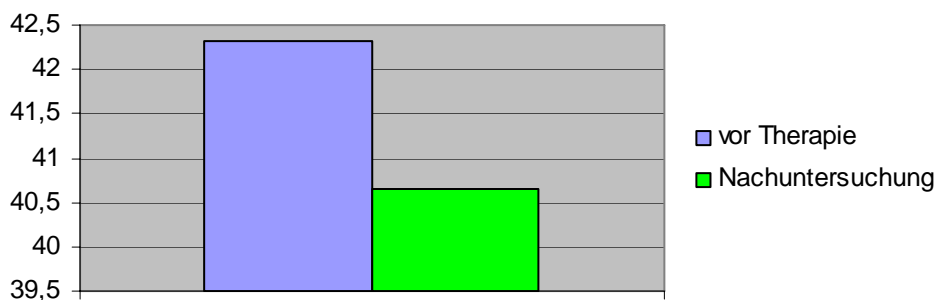


Gruppe 2 (Osteoporose und Schilddrüsenerkrankung)

Abb.11: IOF-Qualeffo 41-Score der Gruppe 2 vor und sechs Monate nach standardisierter Osteoporosetherapie.

In dieser Gruppe 2 lag vor Therapie ein IOF-Qualeffo 41-Score von 46,41 vor und betrug nach 6 Monaten 42,56. Wie in Gruppe 1 war auch hier eine Abnahme des Ergebnisses der Nachuntersuchung zu verzeichnen (-3,85), was eine Zunahme an Lebensqualität vermuten ließ. Diese Gruppe profitiert deutlich ($p=0,032$).

IOF-Qualeffo 41-Score Gruppe 3



Gruppe 3 (Osteoporose ohne Begleiterkrankungen)

Abb.12: IOF-Qualeffo 41-Score der Gruppe 3 vor und sechs Monate nach standardisierter Osteoporosetherapie.

In der Gruppe 3 war vor Therapie ein IOF-Qualeffo 41-Score von 42,31 und nach sechsmonatiger Therapie von 40,66 zu verzeichnen. Eine Abnahme ließ auch in dieser Gruppe gewonnene Lebensqualität vermuten. Dieser Effekt war jedoch in vorliegender Arbeit statistisch nicht sicherbar.

Das Alter der Probandinnen korrelierte positiv mit dem 1. Qualeffo total, das heißt, je höher das Alter, desto höher der Qualeffo total, was wiederum bedeutete, dass die Lebensqualität schlechter war.

Der Vergleich der einzelnen Domänen des IOF-Qualeffo 41-Score der Hypertonie-Gruppe bzw. Schilddrüsen-Gruppe mit der Kontrollgruppe führte zu folgenden Ergebnissen:

Im 1. Q- sozial und 1.Q-mental unterschieden sich beide Gruppen signifikant.

Q- sozial 1: hier ergab sich in Gruppe 1 ein Mittelwert von 58,68 und in Gruppe 3 43,27 ($p=0,005$).

Q- mental 1: hier lag in Gruppe 1 ein Mittelwert 62,22 in Gruppe 3 von 56,20 vor ($p=0,025$).

Es unterschieden sich auch die Ergebnisse 2. Q-sozial ($p= 0,008$) und 2.Q-mental ($p= 0,015$) beider Gruppen signifikant. Das hieß, den Patientinnen mit Osteoporose und Hypertonie waren nach sechs Monaten mehr soziale Aktivitäten möglich als denen die nur eine Osteoporose hatten. Auch mental bedeutete das einen höheren Gewinn für Patientinnen mit Osteoporose und Hypertonie.

In beiden Gruppen waren in der sozialen und mentalen Domäne Verbesserungen eingetreten.

Im Vergleich der Schilddrüsen-Gruppe mit der Kontrollgruppe unterschieden sich soziale (insbesondere Freizeit) und mentale Leistungsfähigkeit signifikant.

2.-1.Q-Freizeit (ein Teil von Q-sozial): In der Gruppe 2 lag der Mittelwert bei 10,00 und in der Gruppe 3 bei 2,22 ($p=0,023$). Die Probandinnen mit Osteoporose und Schilddrüsenerkrankung hatten einen deutlicheren Gewinn bezüglich ihrer Freizeit bzw. Lebensqualität gegenüber der Kontrollgruppe zu verzeichnen.

2.-1.Q-mental: In der Gruppe 2 war ein Mittelwert von 0,46 und in der Gruppe 3 von 0,65 zu verzeichnen ($p=0,033$). Auch hier war in der Gruppe 2 ein deutlicherer Gewinn gegenüber der Gruppe 3 festzustellen.

Gruppe 1 und Gruppe 2 unterschieden sich nicht im Altersdurchschnitt voneinander. Beide lagen höher als Gruppe 3. In Gruppe 1 und Gruppe 2 war der IOF-Qualeffo 41-Score höher als in Gruppe 3. Das ließ sowohl in der Hypertonie-Gruppe als auch in der Schilddrüsen-Gruppe schlechtere Lebensqualität vermuten.

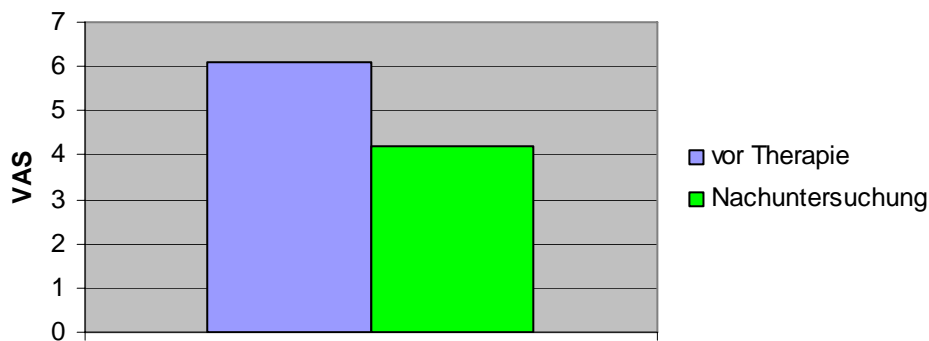
Die Untergruppen des Q-total, Q-physisch und Q-sozial zeigten ebenfalls eine positive Korrelation. Das hieß, in diesen beiden Bereichen nahm die Lebensqualität mit zunehmendem Alter ab.

Negativ mit der Bewegung korrelierten in Gruppe 2 der 1. Q- schmerz, der 1. Q-physisch und der 1. Q-sozial. D. h., je größer der Schmerz oder die

physische Belastung oder die soziale Belastung auf der einen Seite, desto geringer war die Beweglichkeit der Patientinnen.

3.5 Schmerzempfinden mittels VAS

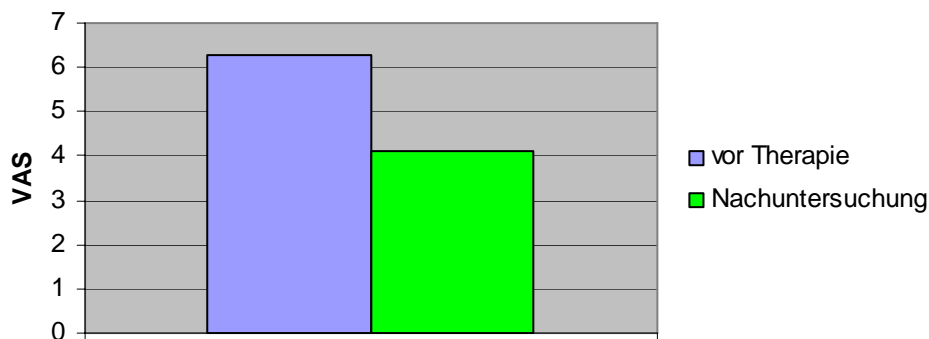
Die Schmerzintensität wurde mit Hilfe der VAS erfasst und in den folgenden Abbildungen 13-15 dargestellt.



Gruppe 1 (Osteoporose und Hypertonie)

Abb.13: Erfassung der Schmerzintensität gemäß VAS in der Gruppe 1 vor und sechs Monate nach standardisierter Osteoporosetherapie.

In der Gruppe 1 konnte eine Schmerzreduktion von 6,10 auf durchschnittlich 4,20 (-1,80) erreicht werden ($p=0,042$).



Gruppe 2 (Osteoporose und Schilddrüsenerkrankung)

Abb.14: Erfassung der Schmerzintensität gemäß VAS in der Gruppe 2 vor und sechs Monate nach standardisierter Osteoporosetherapie.

In der Gruppe 2 wurde eine Schmerzreduktion von 6,30 auf 4,13 (-2,17) erzielt ($p=0,038$).

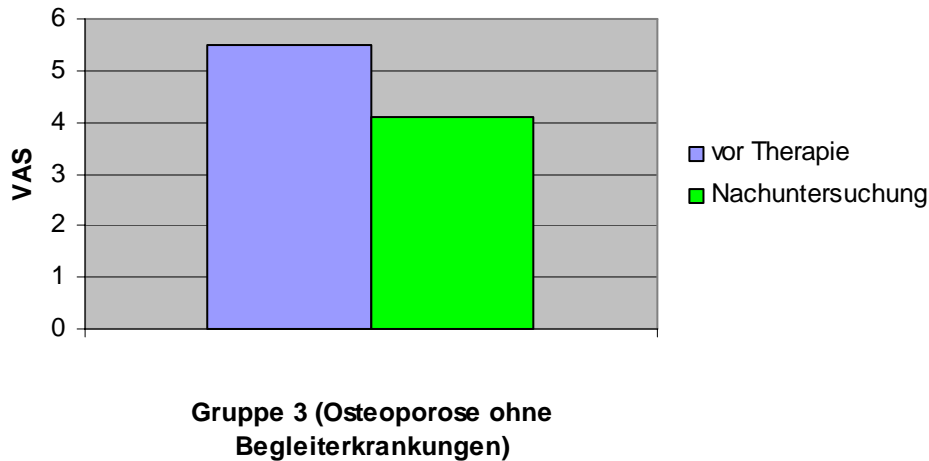


Abb.15: Erfassung der Schmerzintensität gemäß VAS in der Gruppe 3 vor und sechs Monate nach standardisierter Osteoporosetherapie.

In der Gruppe 3 lag eine Schmerzreduktion von durchschnittlich 5,50 auf 4,10 (-1,40) vor ($p=0,051$).

Das Ergebnis bezüglich Schmerzen war nur bedingt auswertbar, da keine festgesetzte Schmerztherapie erfolgte. So nahmen die Patienten unterschiedliche Schmerzmittel in unterschiedlicher Dosierung ein.

4. Diskussion

Die Osteoporose ist noch immer eine unterdiagnostizierte und untertherapierte Erkrankung. Das konnten auch Häusler et al. in einer retrospektiven Untersuchung bestätigen (52). In der eigenen Studie galt zu untersuchen, ob die Begleiterkrankungen arterielle Hypertonie bzw.

Schilddrüsenerkrankung (mit Ausschluss der Hyperthyreose) einen Einfluss auf die Behandlung der Osteoporose ausübten.

4.1 Ergebnisse der Knochendichtemessungen

Das entscheidende Ergebnis der eigenen Studie kam hier zum Ausdruck. In allen Gruppen war bereits nach sechs Monaten standardisierter Osteoporosetherapie ein deutlicher Zuwachs an Knochenmineralgehalt zu verzeichnen. Das hieß, ohne Unterschied, ob die Patientinnen die Begleiterkrankung Hypertonie oder eine hypothyroide Schilddrüsenerkrankung hatten oder nicht. In der Literatur fand man Untersuchungen zum Alter von Probanden mit Osteoporose in Bezug auf die Knochenmineraldichte. So konnten Huang et al. (30) in einer Untersuchung feststellen, je höher das Alter, desto kleiner der BMD zum 1. und 2. Messpunkt. Zur gleichen Feststellung gelangten Allali et al., wenn auch in einem anderen Zusammenhang (2). Vergleich man in der eigenen Untersuchung das Alter aller eingeschlossenen Probandinnen mit deren Knochenmineraldichte (Ausgangswert und Kontrollwert nach sechs Monaten) so lautete auch hier das Ergebnis: „Je höher das Alter, desto kleiner der BMD zum 1. und zum 2. Messpunkt“.

Der Vergleich von Alter und der Differenz der Knochendichte der Zweitmessung und der Erstmessung, d. h. 2.-1. BMD zeigte einen Anstieg in allen Gruppen. Das bedeutete, die Therapie wirkte unabhängig vom Alter und war somit auch im hohen Alter indiziert, wenn sie sich nicht durch Kontraindikationen verbot. In der Kontrollgruppe mit dem niedrigsten Altersdurchschnitt und der höchsten BMD zu Studienbeginn kam es zu einem Zuwachs um $3,7\text{mg}/\text{cm}^3$. In der Schilddrüsen-Gruppe mit einem höheren Altersdurchschnitt und einer niedrigeren BMD als Ausgangswert kam es zu einem Zuwachs um $10,9\text{mg}/\text{cm}^3$. Diese Gruppe zeigte den deutlichsten Gewinn an Knochenmineraldichte.

Es ließ sich keine Signifikanz zwischen dem Ausgangswert des BMD und der Differenz des 2. BMD und des 1. BMD, d. h. 2.-1.BMD feststellen. Die Knochendichte wurde also unabhängig von der Schwere der

Osteoporose verbessert. Darum war auch dieses Ergebnis interessant. Jede Zunahme der Knochendichte, gerade im Alter war positiv zu werten.

Ein Zusammenhang zwischen BMD und Körperhöhenabnahme war in der eigenen Arbeit nicht darstellbar. Eggertsen und Mellström dagegen gelang es, diesen nachzuweisen. Ihr aufgezeigter Zusammenhang zwischen Körpergröße und Knochendichte bedeutete, der Verlust an Körpergröße war auch Verlust an BMD. Kein Zusammenhang dagegen konnte zwischen früheren Wirbelkörperfrakturen, Körpergrößenverlust und Knochendichte belegt werden (20).

In der Hypertonie-Gruppe konnten die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse ermittelt werden. Der systolische Blutdruck in der Untersuchung nach sechs Monaten (2.RR systolisch) korrelierte negativ mit der 1. Knochenmineraldichte. Die Patientinnen hatten alle eine erniedrigte Knochenmineraldichte, doch die mit geringerer Abweichung von den Normwerten zeigten bessere systolische Werte als die mit den größeren Abweichungen. Bessere BMD-Werte bedeuteten dem zur Folge bessere systolische Blutdruckwerte. Conner et al. fanden in einer großen Studie an schwarzen Afrikanern einen Zusammenhang zwischen niedriger Knochendichte und hohen Blutdruckwerten (14). Hier stimmten die Angaben mit unseren Ergebnissen überein.

In einer Studie zu Pulswelle und BMD stellten Roggi et al. fest, dass im Vergleich zu einer jüngeren Kontrollgruppe Patientinnen mit einer Vaskulopathie im Sinne einer kardiovaskulären Erkrankung eine geringere Knochendichte hatten. Die BMD-Messung erfolgte mittels QCT an 116 Patienten. Daraus konnte eine Korrelation zwischen kardiovaskuläre Erkrankung und Osteoporose vermutet werden (56). In der eigenen Studie wurde die Pulswelle nicht untersucht. Der therapeutische Effekt der Knochendichte zwischen der Hypertonie-Gruppe und der Kontrollgruppe war nicht signifikant.

Osteoporose und sinkende Pulswellengeschwindigkeit waren kardiovaskuläre Risikofaktoren. Sumino et al. kamen in ihrer Studie zu folgendem Ergebnis: Postmenopausale Frauen mit Osteoporose hatten durch Verkalkung rigidere arterielle Gefäße, was suggerierte, dass postmenopausale Frauen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen

(64). In der eigenen Studie lagen keine Werte des Ruhepulses vor. Ebenso bestätigte die Arbeit von Mangiafico et al. den signifikanten Zusammenhang zwischen peripherer arterieller Erkrankung und postmenopausal geringerer BMD bei Frauen, sowie den Zusammenhang zwischen geringer Schenkelhals-Knochendichte und höheren systolischen Blutdruckwerten, was gleichzeitig einen signifikanten unabhängigen Risikofaktor darstellte (42; 66).

Das ein hoher Blutdruck sowohl mit einem Verlust an Kalzium als auch dadurch mit einem Verlust an Knochenmineral verbunden war, fanden Gotoh et al. heraus (27). In der Literatur fand sich ein Zusammenhang zwischen zunehmendem Kalziumverlust und erhöhtem Knochenmineralverlust bei Menschen mit erhöhtem Blutdruck. Daraus folgte ein erhöhtes Frakturrisiko. Das fanden Cappuccio et al. heraus (13). Zum gleichen Ergebnis gelangten auch Tsuda et al. in ihrer Studie (65). Auf das Frakturrisiko wurde im Kapitel 4.2 Lebensqualität, eingegangen.

Der Zusammenhang zwischen BMD und Schilddrüsendysfunktion war schon häufiger Thema von Forschungsarbeiten. De Rosa et al. suggerierten in ihrer Studie, dass eine milde suppressive L-Thyroxingabe bei nicht toxischem Kropf einen Knochenumbau aktivierte, aber weder ein aktuelles Risiko für Knochenverlust noch eine Konsequenz für osteoporotische Frakturen darstellte (17). In der eigenen Studie korrelierte die Differenz aus der Knochenmineraldichte der Nachuntersuchung und der Erstuntersuchung (2.-1.BMD) negativ mit dem TSH-Wert der Nachuntersuchung (2.TSH). Bei erhöhtem TSH in der Kontrolluntersuchung war der therapeutische Effekt bezüglich des Knochendichtezuwachses geringer, $p=0,014$.

Weitere Studien ergaben definitiv, dass die hyperthyroide Stoffwechsellage zu einem gesteigerten Umbau des Knochens mit Zunahme des Auf- wie auch des Abbaus führte. Im Nettoeffekt überwog jedoch der Verlust an Knochenmasse. Bereits bei suprimierter TSH-Konzentration unter Einnahme von Levothyroxin oder bei einer latenten Hyperthyreose nahm die Knochenmasse ab. Wichtig war, dass bei einer Struma-Therapie mit Levothyroxin keine TSH-Suppression zugelassen

wurde, das gilt auch für die Therapie der Hyperthyreose. Lediglich bei Patienten mit Schilddrüsenkarzinom wurde eine TSH-Suppression in Kauf genommen (60).

Eine L-Thyroxin-Medikation, die zu einer Erniedrigung des TSH führt ($< 0,3 \text{ mU/L}$) sollte mit Ausnahme spezieller Situationen in der Nachsorge differenzierter Schilddrüsen-Karzinome vermieden werden. Diese Aussage entsprach der aktuellen DVO-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr (16).

In einer Studie zum Einfluss von Hyperthyreose und Hypothyreose sowie deren Behandlung konnte in Bezug auf die Entwicklung einer Osteoporose eine verringerte Knochenmasse bei hyperthyroiden Patienten festgestellt werden (54). Eine Parallele konnte zu der eigenen Studie gezogen werden mit der folgenden Feststellung: Die Ausgangswerte der Schilddrüsen-Gruppe unterschieden sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe. Die BMD-Kontrollwerte waren jedoch signifikant besser als in der Kontrollgruppe. Da an der medikamentösen Schilddrüsen-Therapie nichts geändert wurde, hatten die Patientinnen, die neben der postmenopausalen/senilen Osteoporose auch an einer hypothyroiden Stoffwechsellaage litten, mehr von der Osteoporose-Therapie profitiert.

Eine gute Einstellung der Hyperthyreose könnte theoretisch dazu beitragen, den Knochenstoffwechsel zu verbessern, die Knochenresorption zu verlangsamen. Das hieß, eine höhere Dosis Thyreostatika könnte helfen, antiresorptive Substanzen in der Medikation zu reduzieren.

Nicht zuletzt sei an dieser Stelle nochmals auf die Studie von Lee et al. zum Verhältnis zwischen subklinischer Schilddrüsendysfunktion und Schenkelhalsknochendichte bei Frauen hingewiesen. Es wurde an Frauen mit endogener subklinischer Schilddrüsendysfunktion (19 mit Hyperthyreose, 19 mit Hypothyreose und 375 mit Euthyreose) die direkte Wirkung von TSH auf den Knochenstoffwechsel untersucht, mit dem Ergebnis, dass die Schenkelhalsknochendichte in beiden Gruppen signifikant reduziert war, sowohl in der subklinisch hyper- wie auch hypothyroiden Gruppe im Vergleich zur euthyroiden Kontrollgruppe. Im Gegensatz zur Knochendichte des Schenkelhalses zeigte die BMD der

LWS keine Differenz in den Gruppen (40). Obwohl in dieser Arbeit die Untersuchungskollektive um ein Drittel kleiner waren als in der eigenen Studie konnten signifikante Ergebnisse ermittelt werden. Als Rückschluss auf die eigene Arbeit hieß das, die eigenen Ergebnisse sind noch höher signifikant, da um mehr als ein Drittel größere Gruppen gebildet wurden.

4.2 Lebensqualität

Dieses Kapitel untersuchte die Lebensqualität an Hand von Studien zu Frakturen bei Osteoporose. Niedrige BMD war ein Risikofaktor für Frakturen. Nguyen et al. gelang in einer Untersuchung über einen Beobachtungszeitraum von ca. 10,7 Jahren der Nachweis, dass die Höhe des Knochenverlustes bei postmenopausalen Frauen einen unabhängigen Risikofaktor für Frakturen darstellte (45). Dieses Ergebnis wurde mit der eigenen Untersuchung bestätigt. Der Beobachtungszeitraum war mit sechs Monate sehr kurz gewählt und es trat bei keinem Probanden eine erneute Fraktur auf. Es war aber feststellbar, dass in der Schilddrüsen-Gruppe mit einem hohen Altersdurchschnitt und niedrigerer BMD als in der Kontrollgruppe deutlich mehr Wirbelkörperfrakturen in der Anamnese vorhanden waren als in Kontrollgruppe und in der Hypertonie- Gruppe. Eine Studie von Flückiger et al. bezeichnete die symptomatische Fraktur als primären Endpunkt trotz Alendronattherapie in einem Beobachtungszeitraum von 4,2 Jahren. Das Ergebnis, 12% Frakturen in der Alendronat-Gruppe und 14% in der Placebo- Gruppe war statistisch nicht signifikant. Eine daraufhin Anhand des Initialen „T-Scores“ durchgeführte Subanalyse zeigte, dass Frauen mit sehr niedriger Knochendichte („T-Score“ -2,5 oder weniger) deutlich profitierten (25). Einen anderen Hintergrund hatte die Untersuchung von Jeras M, konnte jedoch ebenfalls zeigen, dass das Risiko, innerhalb eines Jahres eine Hüftfraktur zu erleiden, bei einer 57-Jährigen Frau mit einer BMD von $0,7\text{g}/\text{cm}^2$ etwa 0,1% betrug, und bei einer 80- Jährigen Patientin mit gleicher BMD um den Faktor 10 erhöht war (31).

Wie auch in der Literatur dargestellt wurde, konnte die eigene Studie nachweisen, je höher das Alter der Probandinnen, desto häufiger waren auch Wirbelkörperfrakturen vorhanden, was eine positive Korrelation bedeutete. Vertebrale Frakturen führten zu Rückenschmerzen, funktionellen Beeinträchtigungen im täglichen Leben und zu einer Verminderung der Lebensqualität. Fechtenbaum et al. deckten auf, dass sowohl die Anzahl, als auch der Schweregrad der Wirbelkörperfrakturen negativ mit der Domäne körperliches Leistungsvermögen laut IOF-Qualeffo 41-Score verbunden war. Je mehr Frakturen vorhanden und je ausgeprägter diese waren, desto größer auch die Einschränkung der Lebensqualität in körperlicher und sozialer Hinsicht (22).

Diese Festsstellung stimmte mit dem Ergebnis der eigenen Untersuchung überein. Die häufigsten vertebrealen Frakturen waren in der Schilddrüsen-Gruppe zu finden, was zwangsläufig die Frage nach dem Zusammenhang mit dem Stoffwechsel aufwarf. Kim et al. führten eine Studie an postmenopausalen Frauen mit TSH-Werten im subklinischen Bereich durch. Sie beobachteten eine 4,5% bzw. 3% niedrigere BMD an der LWS und am Schenkelhals, als bei höheren TSH-Werten. Außerdem hatten diese Frauen doppelt so häufig T-Werte kleiner -2,5 als die mit höheren TSH-Werten (36). In der eigenen Untersuchung waren in der Schilddrüsen-Gruppe mehr Brustwirbelkörper- und Lendenwirbelkörperfrakturen vorhanden als in den anderen beiden Gruppen. Wirbelkörperfrakturen waren die charakteristischste klinische Erscheinungsform der Osteoporose. In der amerikanischen <Study of Osteoporotic Fractures > (SOF) Studie wurden Frauen bezüglich des Auftretens von Wirbelkörper- und peripheren Frakturen von Nevitt et al. untersucht. Ergebnis war, dass Frauen mit dem höchsten Risikoprofil 60% der neu aufgetretenen Wirbelkörperfrakturen erlitten (44). In der eigenen Untersuchung traten während des Untersuchungszeitraumes keine frischen vertebrealen Frakturen auf. Keine Korrelation ließ sich bei den eigenen Probandinnen zwischen Alter und sonstigen Frakturen feststellen. In der Literatur konnten andere Ergebnisse gezeigt werden.

Das Frakturrisiko wurde nicht allein durch die Eigenschaften des Knochens definiert, sondern in hohem Maße auch durch andere Faktoren

wie Alter und Sturzhäufigkeit. Rund ein Drittel aller über 65-Jährigen stürzten pro Jahr mindestens einmal, wobei 5% der Stürze eine Fraktur verursachten. Mit zunehmendem Alter stieg nicht nur das Sturzrisiko, sondern auch das Risiko, sich bei einem Sturz eine Fraktur zuzuziehen. So nahm beispielsweise die Inzidenz von proximalen Femurfrakturen bei Frauen ab dem 65. Lebensjahr, bei Männern ab dem 70. Lebensjahr exponentiell zu. Auch hier konnte gezeigt werden, dass eine Verminderung der Knochendichte nur einer von zahlreichen Risikofaktoren war, eine osteoporotisch bedingte Fraktur zu erleiden (24). Vorfrakturen als Risiko für weitere Frakturen konnte Kanis et al. in einer Studie nachweisen. Frakturen in der Anamnese erhöhten das Risiko für zukünftige Frakturen um das 1,9-fache (34). In der eigenen Studie wurde bei keiner Probandin während der Studiendauer eine erneute Fraktur diagnostiziert.

4.3 Schmerzempfinden mittels VAS

Die eigene Untersuchung zeigte, dass zwischen dem Alter der Probandinnen und dem angegebenen Schmerz bei der Erstbefragung, d. h. 1. VAS keine Signifikanz bestand. Das hieß, auch jüngere Patienten konnten stärkere Schmerzen haben als ältere. Die Aussage zum Schmerz in der eigenen Studie ließ sich nur orientierend verwenden, da die Schmerztherapie nicht definiert und damit nicht einheitlich gestaltet war. Rozkydal et al. konnten in ihrer Studie belegen, dass die Alendronat-Therapie bei postmenopausaler Osteoporose signifikant Schmerzen reduzierte, den Analgetikaverbrauch senkte, die Aktivitäten des täglichen Lebens und die Mobilität der Wirbelsäule verbesserte. Es resultierte ein positiver Anstieg der BMD (Wirbelsäule: um 8,36%, Schenkelhals: um 8,17%) nach zwei Jahren und das Frakturrisiko nahm ab (58).

Rein deskriptiv konnte in der eigenen Untersuchung festgestellt werden, je höher das Alter, desto höher der Schmerz bei der Erstbefragung. Eine mögliche Begründung dafür stellte die landwirtschaftliche Region dar, in der die Patientinnen lebten. Die meisten von ihnen mussten frühzeitig und

schwer arbeiten, was auch weitere Knochenkrankheiten wie z. B. Arthrose zur Folge hatte, die besonders im Alter Schmerzen verursachten.

Ein weiteres signifikantes Ergebnis der eigenen Studie lieferte der Vergleich des Alters mit der Differenz der Schmerzen auf der VAS nach sechs Monaten und zum Zeitpunkt der Erstbefragung (2.-1.VAS), $p=0,018$. Wie dieses Resultat erzielt werden konnte, z. B. mit einer wirksameren Schmerztherapie, musste offen bleiben.

Betrachtet man den Schmerz zu Beginn der Untersuchung, d. h. 1. VAS, im Vergleich mit der auftretenden Arthrose bei den Probandinnen, so zeigte die Studie, je stärker die angegebenen Schmerzen, desto höher der Arthrosegrad, was eine positive Korrelation bedeutete und auch möglicherweise den Bezug zu Alter und 2.-1. VAS herstellte.

In der Literatur wurde das gemeinsame Auftreten von Osteoporose und Arthrose häufig in Frage gestellt. Homdahl R konnte in seiner Studie den Zusammenhang zwischen beiden belegen. Bei primär knochengesunden Frauen und Männern mit einer operationsbedürftigen Arthrose des Hüft- oder Kniegelenkes wurde die BMD untersucht. Als Ergebnis stellten sich 28,9% der Frauen und 20% der Männer mit einer geminderten Knochendichte heraus. Das entsprach der Osteoporoseinzidenz in der Normalbevölkerung (29). In ihrer randomisierten doppelblind placebokontrollierten Arbeit berichteten Kosinski et al. über die gute Wirksamkeit und Tolerabilität des Opioids Tramadol bei Arthrose mit einer hochsignifikanten Schmerzreduktion innerhalb von 12 Wochen um 2-3 Punkte auf der VAS (37). Ring et al. berichteten in einer Arbeit die Osteoporoseschmerz und Arthroseschmerz untersuchte, dass es keine typischen, für die Diagnose einer Osteoporose Wegweisende Rückenschmerzen gab. Es bestanden jedoch im tageszeitlichen Schmerzverlauf Anzeichen, die eher für den Osteoporose- oder Arthroseschmerz sprachen. Schwierig war es bei Mischbildern (55).

4.4 Methodenkritik

Die postmenopausale (Typ I) Osteoporose und die senile (Typ II) Osteoporose ließen sich nicht immer eindeutig voneinander trennen. Die Probandinnen der Studie hatten rein altersstatistisch überwiegend eine Typ I Osteoporose und zu einem geringeren Anteil auch eine Typ II Osteoporose.

Als Begleiterkrankungen wurden Hypertonie und Schilddrüsenerkrankung gewählt, da am häufigsten vorhanden. Oral et al. fand in einer Studie an postmenopausalen Frauen folgende Häufigkeiten zu Schilddrüsenfunktionsstörungen heraus: Klinisch manifeste Schilddrüsenerkrankungen hatten 2,4% und subklinische 23,3%. Die Gruppe der subklinischen Schilddrüsenerkrankungen unterteilte sich in 73,8% hypothyroide und 26,2% hyperthyroide Krankheitsbilder (48).

In der eigenen Arbeit war es Anliegen möglichst homogene Gruppen zu bilden, doch ganz gelang dies nicht. In der Hypertonie-Gruppe wurden einige Probandinnen mit gleichzeitiger KHK und in der Schilddrüsen-Gruppe mit gleichzeitiger Hypertonie einbezogen, dennoch wird von der Hypertonie- bzw. Schilddrüsen-Gruppe gesprochen. Zur Patientengruppe mit Schilddrüsenerkrankung ist noch eine Anmerkung notwendig. Allein aus dem TSH-Wert konnte nicht auf eine Hyper- oder Hypothyreose geschlossen werden, dazu bedurfte es weiterer Werte (T3 und T4, besser noch fT3 und fT4) die nicht vorlagen. Bei den Probandinnen konnte mit Hilfe der Anamnese weiter eingegrenzt werden, dass es sich um Struma nodosa, Struma diffusa oder eine Hypothyreose handelte. Ihr relativ hoher Anteil ließ sich mit dem geographischen Jodmangelgebiet erklären, in dem sie lebten. Die Hyperthyreose wurde ausgeschlossen, da eindeutig als Ausschlusskriterium definiert. Es war bekannt, dass eine manifeste Hyperthyreose auf biochemischer Ebene in den Knochenstoffwechsel eingriff und eine sekundäre Osteoporose verursachen konnte (35; 43). Als Nebenbefund in beiden Gruppen lagen mehr oder weniger ausgeprägte Wirbelsäulen- und/oder Gelenkarthrosen vor.

Die Studie umfasste einen Zeitraum von sechs Monaten. Dieser war laut DVO-Leitlinie Osteoporose bei postmenopausalen Frauen (5) zu kurz, um

den Knochendichtezuwachs zu beurteilen. Eine zweite Dichtemessung empfahl sie erst nach zwei Jahren. Für die Arbeit war es bedeutend zu untersuchen, ob bereits nach sechs Monaten Veränderungen nachzuweisen wären.

In der Studie wurde Alendronat 70mg als Wochentablette eingesetzt. Es war als Mittel der ersten Wahl zur medikamentösen Osteoporosetherapie zur Vermeidung/Reduktion osteoporotischer Wirbelfrakturen zum Zeitpunkt der Studie laut DVO-Leitlinie Osteoporose bei postmenopausalen Frauen neben Risedronat und Raloxifen zugelassen (5). Seit 1996 im Handel zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose bei Frauen mit oder ohne bestehende vertebrale Frakturen, um das Risiko für weitere oder neue Frakturen an Wirbelsäule und Hüfte zu verringern stand es als erste Wochentablette zur Verfügung. Neben der so verbesserten Patientencompliance (51) war die sehr gute Studienlage des Präparates von besonderer Bedeutung. Biovin et al. konnten an Biopaten nach 2-3-jährige Alendronattherapie einen höheren Mineralisierungsgrad sowie eine homogenere Verteilung des Knochenminerals in den Osteonen der Kortikales sowie in den trabekulären Knochenbälkchen nachweisen (21). Die FIT-Studie (Fracture Intervention Trial) untersuchte den Einfluss der Aldronatbehandlung auf die Frakturinzidenz in zwei Studienarmen an 2027 postmenopausalen Frauen mit mindestens einer Wirbelkörperfraktur (9) und an 4432 Frauen mit niedriger Knochendichte ohne vorhandene Wirbelkörperfrakturen (15). Dabei belegte Fosamax als erstes Osteoporosemedikament eine Senkung des Frakturrisikos sowohl an der Wirbelsäule als auch an der Hüfte und am Unterarm. Die FLEX-Studie (Fracture intervention trial long- term extension) als Fortsetzung der FIT-Studie an 1099 Frauen konnte nach weiteren fünf Jahren zeigen, dass eine kontinuierliche Einnahme von Alendronat zu einer Zunahme der Knochendichte am Femurhals und an der LWS führte (7; 8). Die FOSIT-Studie (Fosamax International Trial) bestätigte die Ergebnisse der FIT-Studie, wobei nach einem Jahr Therapie mit Alendronat 10 mg täglich die Knochendichte signifikant anstieg (53). Nicht zuletzt konnten Black et al. an 3658 Patienten der FIT-Studie mit vertebrealen Frakturen oder erniedrigter BMD am Schenkelhals ($T < -2,5$ SD) zeigen, dass die Therapie

mit Alendronat bereits nach einem Jahr das Risiko für klinische Wirbelfrakturen signifikant um 59% reduzierte (10). Die wöchentliche Einnahme von Alendronat 70mg bzw. Risedronat 35mg zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose wurde in einer zwölfmonatigen Studie direkt miteinander verglichen. Bei gleich guter Verträglichkeit fanden sich für Alendronat ein stärkerer Zuwachs der Knochendichte und eine deutlichere Senkung der Marker für den Knochenumsatz als unter Risedronat (57). Seit dem Beschluss der DVO-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr, 2006, gehörten neben Alendronat, Risedronat und Raloxifen auch Irbandronat, Strontium-Ranelat und Teriparatid zu den am besten belegten medikamentösen Therapieoptionen (16). Alle Patientinnen nahmen während des Untersuchungszeitraumes zur Sublimierung des Nahrungskalziums 1000 mg Kalzium und 800 IE Vitamin D3 in Tablettenform ein.

Die Therapie der Hypertonie gestaltete sich nicht so homogen. Sie reichte von einer Monotherapie bei 21 Probandinnen (12x Beta-Blocker, 5x Kalzium-Antagonisten, 3x ACE-Hemmer, 1x AT1-Blocker) bis hin zur Vierfachkombination bei einer Probandin (AT1-Blocker und Diuretikum und Beta-Blocker und Kalzium-Antagonist).

Eine Studie untersuchte den Effekt einer achtwöchigen Behandlung mit Amlodipin (ein Kalziumantagonist in der Hochdrucktherapie) allein oder in Verbindung mit einer Hormonersatztherapie (HRT) auf den Blutdruck und auf den Knochenstoffwechsel bei menopausalen Frauen mit Osteoporose und arteriellem Hypertonus. Zwanzig hypertone menopausale Frauen mit Osteoporose wurden nach Zufall in zwei Gruppen geteilt: Amlodipin allein und Amlodipin plus HRT. Es stellten sich keine bedeutenden Unterschiede bezüglich der Stoffwechselfparameter im Serum und im Urin nach Behandlung mit Amlodipin allein im Vergleich zu Amlodipin und HRT heraus. Beide senkten den Blutdruck. Die achtwöchige Behandlung mit Amlodipin und HRT hatte keinen signifikanten Einfluss auf den Knochenmetabolismus (67). In der eigenen Studie wurde zwar die Osteoporose mit einem Antiresorptivum behandelt, doch es konnte kein Unterschied in der Blutdrucksenkung und im BMD-

Zuwachs zwischen der Hypertonie-Gruppe und der Kontrollgruppe beobachtet werden.

In der Schilddrüsen-Gruppe gestaltete sich die medikamentöse Therapie einheitlicher. In ihr waren nur Patientinnen erfasst, die das Schilddrüsenhormon Levothyroxin einnahmen, doch in unterschiedlicher Dosis. Diese lag zwischen 25 µg und 100 µg. Mit diesem Präparat sollte eher sparsam umgegangen werden, um keine medikamentenbedingte Hyperthyreose hervorzurufen und somit Osteoporose zu induzieren.

Hypertonie, Schilddrüsendysfunktion und postmenopausale/senile Osteoporose waren mit zunehmendem Alter häufig auftretende Krankheitsbilder. Bei der Hypertonie und der Hypothyreose (einschließlich Struma nodosa und Struma diffusa) handelte es sich um die am häufigsten mit der postmenopausalen/senilen Osteoporose gemeinsam auftretende Krankheitsbilder im Patientengut der Studie, was die klinische Relevanz der Untersuchung möglicher Beeinflussungen dieser Krankheitsbilder begründete. In der Studie konnte gezeigt werden, dass die medikamentös eingestellte Hypertonie und Hypothyreose auf die Effizienz von Alendronat zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose keinen Einfluss hatten. Die Therapie zeigte Wirkung in allen drei Untersuchungsgruppen mit einem Anstieg der Knochenmineraldichte bereits nach sechs Monaten. In der Hypertonie-Gruppe konnte nachgewiesen werden, dass die Patientinnen mit geringerer Abweichung der BMD-Werte auch bessere systolische Blutdruckwerte hatten. Auch in der Literatur wurde der Zusammenhang zwischen niedriger Knochenmineraldichte und erhöhtem Blutdruck bei postmenopausalen Frauen beschrieben, was auf rigidere arterielle Blutgefäße zurückzuführen war. Das wiederum bedeutete, es lag ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko vor. Auch wenn man nicht verallgemeinern konnte, dass bei Patientinnen mit Osteoporose erhöhte Blutdruckwerte wegen der Gefäßstarre vorlagen, sollte jede osteoporotische postmenopausale Frau eine Untersuchung zum Gefäßstatus erhalten, um die Patientinnen zu identifizieren, die präventiven oder therapeutischen kardiovaskulären Interventionen zugeführt werden sollten.

In der Schilddrüsen-Gruppe fiel bereits nach sechs Monaten eine signifikante Erhöhung der BMD auf. Dieser Effekt wurde durch die Osteoporosetherapie erzielt. Die Schilddrüsenmedikation wurde während des Untersuchungszeitraumes nicht verändert, doch auch die TSH Werte waren bei der Nachuntersuchung besser. Hyperthyreose war ausgeschlossen, doch auch subklinische Hyper- und Hypothyreose zeigten Einfluss auf den Knochenstoffwechsel. Das konnte in Studien vielfach belegt werden und die eigene Untersuchung ließ auch diesen Zusammenhang vermuten. Auch wenn die Hypertonie im Zusammenhang mit der Osteoporosediagnostik leicht herauszufinden ist, wurde den hormonellen Veränderungen im subklinischen Bereich noch zu wenig Bedeutung beigemessen. Die Empfehlung lautete, sich nicht mit dem einmalig bestimmten TSH Wert bei Osteoporosepatienten zufrieden zu geben, sondern (ein- bis zweimal jährlich) Kontrollen durchzuführen, um so auch Veränderungen im subklinischen Bereich frühzeitig zu erkennen und diese Patienten einer Therapie zuzuführen.

4.5 Schlussfolgerung

Oberstes Gebot in der Osteoporosetherapie ist die Basistherapie der Erkrankung unabhängig von möglichen Begleiterkrankungen. In dieser Arbeit wurden explizit zwei in der Bevölkerung häufig auftretende Erkrankungsgruppen wie Hypertonie und Schilddrüsenerkrankungen untersucht, da diese im eigenen Untersuchungsgut am häufigsten vorhanden waren. Für die Hypertoniepatientinnen mit gleichzeitiger postmenopausaler Osteoporose hieß es, den Blutdruck so gut wie möglich einzustellen und für die Patientinnen mit Schilddrüsendysfunktion und gleichzeitiger postmenopausaler Osteoporose lautete es, auch subklinische Veränderungen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, um bestmögliche BMD-Werte zu erzielen.

Da weitere Begleiterkrankungen in noch geringerem Ausmaß vorhanden waren ist davon auszugehen, dass sie weniger Einfluss hatten. Das könnte vielleicht der Inhalt weiterer Forschungsstudien sein.

5. Zusammenfassung

Die Osteoporose stellt auch heute noch eine unterdiagnostizierte und untertherapierte Volkskrankheit dar. Nicht selten wird sie erst durch ein Frakturereignis erkannt. Von den in Deutschland geschätzten sieben Millionen Osteoporosekranken wurde nur ein Teil diagnostiziert und therapiert. Mittels einer gezielten Diagnostik, die eine gezielte Anamnese (REKO-Osteoporose-Risiko-Fragebogen, IOF-Qualeffo 41-Score, ergänzender eigener Fragebogen), die klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen (Blutbild, BSG oder CRP, Ca, Ph, Kreatinin, AP, Gamma-GT, TSH und EW- Elektrophorese) und bildgebende Verfahren (Röntgenuntersuchung der LWS und BWS und QCT oder DXA Messung) beinhaltete, konnte die Diagnose gestellt werden. Für die Patientinnen der Studie wurde das QCT gewählt, da in der Region verfügbar und neben der DXA Messung war sie ebenfalls eine anerkannte Methode. Bei der Osteoporose in der Studie handelte es sich um eine postmenopausale, zu einem geringen Teil auch um eine senile. Die sekundäre Osteoporose war ausgeschlossen. Zur Therapie der Osteoporose standen mit den Bisphosphonaten antiresorptiv wirksame Medikamente zur Verfügung, die in der DVO- Leitlinie Osteoporose bei postmenopausalen Frauen, 2003, empfohlen wurden. Die Probandinnen nahmen Fosamax 70 mg einmal wöchentlich, sowie 1000 mg Calcium und 800 IE Vitamin D3 täglich (ebenfalls laut DVO Leitlinie 2003) als standardisierte Osteoporosetherapie ein. Da die Bevölkerung immer älter und multimorbider wird galt es zu untersuchen, ob Nebenerkrankungen einen Einfluss auf die standardisierte effiziente Osteoporosetherapie hatten. Aus dem Patientengut einer orthopädischen und einer hausärztlichen Praxis wurden drei Gruppen mit je 30 Patientinnen gebildet. Gruppe 1 beinhaltete Patientinnen mit einer zusätzlichen Hypertonie, Gruppe 2 mit einer zusätzlichen hypothyroiden Schilddrüsenerkrankung und in der Gruppe 3 litten die Patientinnen ausschließlich an einer postmenopausalen/senilen Osteoporose. Die Gruppen mit den Begleiterkrankungen waren nicht völlig homogen. In der Gruppe 1 wiesen

einige Probandinnen gleichzeitig eine KHK und in der Schilddrüsen-Gruppe gleichzeitig eine Hypertonie auf. Dennoch wurde von der Hypertonie- bzw. Schilddrüsen-Gruppe gesprochen. Bei den Schilddrüsenerkrankungen lagen nur Hypothyreose, Struma nodosa und Struma diffusa vor. Hyperthyreose war als Kontraindikation definiert und somit ausgeschlossen. Obwohl laut DVO-Leitlinie Osteoporose bei postmenopausalen Frauen die Therapiekontrolle mittels DXA Messung erst nach zwei Jahren empfohlen wurde, unterzogen sich alle Patientinnen der Studie bereits nach sechs Monaten einer zweiten Messung mittels QCT. In allen drei Gruppen konnte nach dieser kurzen Therapiedauer ein BMD- Zuwachs verzeichnet werden. Das hieß, in der Studie zeigte die Osteoporosetherapie Wirkung, unabhängig von der Therapie vorhandener Begleiterkrankungen Hypertonie und hypothyroide Schilddrüsendysfunktion. In der Schilddrüsen-Gruppe war es sogar zu einem signifikante Zuwachs der Knochenmineraldichte, das bedeutendste Ergebnis der Studie ($p < 0,001$). Die Therapie der Nebenerkrankungen gestaltete sich ebenfalls eher inhomogen. In der Hypertonie-Gruppe reichte sie von einer Monotherapie (21x) bis hin zur Vierfachkombination (1x). In der Schilddrüsen-Gruppe erhielten alle Probandinnen ausschließlich das Präparat Levothyroxin, doch die Dosierung reichte von 25 µg bis 100 µg. Alle erhielten nach sechs Monate Osteoporosetherapie die gleiche Medikation bezüglich ihrer Nebenerkrankungen wie zu Beginn der Studie. Das hieß, es konnten in keinem Fall Medikamente eingespart werden und es wurden in keinem Fall Medikamente erhöht.

Die eingangs aufgestellte These: „Die Begleiterkrankungen Hypertonie bzw. Schilddrüsenerkrankungen

(ausgeschlossen war die Hyperthyreose) beeinflussten die Therapie der Osteoporose“ wurde somit nicht bestätigt. Neben der Zunahme der BMD kam es in allen drei Gruppen zu einer Verbesserung des IOF-Qualeffo 41-Score und einer Schmerzreduktion laut VAS. Beide letzt genannten Parameter ließen eine Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen vermuten, was allein über den Knochenmineraldichtezuwachs nicht möglich war.

6. Quellenverzeichnis

6.1 Literaturverzeichnis

1. Abrahamsen B, Andersen I, Christensen SS, Madsen JS, Brixen K. Utility of testing for monoclonal bands in serum of patients with suspected osteoporosis: retrospective, cross sectional Study. Osteoporose-Update.2005;330(7495):818.
2. Allali F, Maaroufi H, Aichaoui SE et al. Influence of parity on bone mineral density and peripheral fracture risk in Moroccan postmenopausal women. Maturitas; 2007;57(4):392-8.
3. Bartl R. Osteoporose: Prävention, Diagnostik, Therapie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2001.
4. Bartl R, Bartl C, Mutschler W. Diagnostik und Therapie der Osteoporose-Strategie für eine effiziente Prävention von Folgefrakturen.
5. Baum E, Dören M, Hadji P, et al. DVO-Leitlinie Osteoporose bei postmenopausalen Frauen,2003.URL: http://www.lutherhaus-essen.de/osteoleitlinien-dvo/PDFs/Osteoporose-Leitlinie_Langfassung.pdf
6. Berufsverband der Fachärzte für Orthopädie (BVO) et al. Weißbuch Osteoporose. BVO Berlin: 2004
7. Black D, Schwartz A, Ensrud K, et al. A 5 Year Randomized Trial of the Long-term Efficacy and Safety of Alendronate: The FIT Long-term Extension (FLEX). JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH.2004:1-543.
8. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of Continuing or Stopping Alendronate After 5 Years of Treatment. The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): A Randomized Trial. JAMA.2006;294:2927-38.
9. Black DM, Thompson DE, Bauer D,et al.Fracture Risk Reduction with Alendronate in Women with Osteoporosis: The Fracture Interventional Trial.J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4118-24.

10. Bone HG, Hosking D, Devogelaer J-P, et al. Ten Years` Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. N Engl J MED. 2004;350(12)1189-99.
11. Buddecke.E. Grundriss der Biochemie für Studierende der Medizin, Zahnmedizin und Naturwissenschaften. 9.Auflage- Berlin; New York: de Gruyter 1994.
12. Canaris GJ, Manowitz NR, Major G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. Arch Intern Med 2000;160: 526-34.
13. Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, Cauley JA. High blood pressure and bone-mineral loss in erderly white woman: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet. 1999;354:971-5.
14. Conner MD, Hopkins T, Tollmann SM, Thorogood M, Modi G. Blood pressure-measuring in rural South Africa: an audit conducted by the SASPI team in the Agincourt field site. Cardiovasc J S Afr. 2006;17(4):192-6.
15. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of Alendronate on Risk of Fracture in Women With Low Bone Density but Without Vertebral Fractures. JAMA. 1998;280(24):2077-82.
16. Dachverband Osteologie. DVO-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr, 2006. URL: http://www.lutherhaus-essen.de/osteo//leitlinien-dvo/PDFs/Osteoporose-Leitlinie_Langfassung.pdf.
17. De Rosa G, Testa A, Maussier ML, et al. A slightly suppressive dose of L-thyroxine does not affect bone turnover and bone mineral density in pre- and postmenopausal women with nontoxc goitre. Horm Metab Res. 1995;27(11):503-7.
18. Diagnostik bei Schlddrüsenerkrankungen. In: Felsenberg F, Negele T, Ritter MM. Die Schilddrüse in Klinik und Praxis. Johann Ambrosius Barth Verlag- Heidelberg,2000:33-66;77-84.
19. Die Epidemiologie der vertebrealen Osteoporose in Europa: Prävalenz, Risikofaktoren und Krankheitslast in Deutschland. Zeitschrift für Rheumatologie. Springer Berlin Heidelberg. 1998;57(4)248-50.
20. Eggertsen R, Mellström D. Height loss in women caused by vertebral fractures and osteoporosis. Ups J Med Sci. 2007; 112(2):213-9.

21. Fassbender Walter J. Antiresorptive Therapie in neuem Licht. Lilly Lunch- Symposium Osteologie. Leipzig. Lilly. 2004:7-12.
22. Fechtenbaum J, Cropet C, Kolta S, et al. The severity of vertebral fractures and health- related quality of life in osteoporotic postmenopausal women. Osteoporos Int. 2005; pub.med.
23. Felsenberg D, Rittweger J. Osteoporose. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M. Harrisons Innere Medizin Band 2. ABW: Wissenschaftsverlag,2006(16):2439-51.
24. Flückiger A, Bucher H C, Häuselmann H J, Quinto C. Klinische Studien- Primärprävention. pharmakritik. 2001;22.
25. Flückiger A, Bucher H C, Häuselmann H J, Quinto C. Prophylaxe und Therapie der Osteoporose. pharmakritik. 22(11).
26. Franke J. Therapie der Osteoporose. In: Franke J, Runge H. Osteoporose- Diagnose, Differentialdiagnose und Therapie. Volk und Gesundheit Berlin,1987:171-77.
27. Gotoh M, Mizuno K, Ono Y, Takahashi M. High blood pressure, bone- mineral loss and insulin resistance in women. Hypertens Res. 2005;28(7):565-70.
28. Hampel R. Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen. In: Hampel R. Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenfunktionsstörungen. Uni- Med.2002:18-35.
29. Homdahl R. The Hereditary Basis of Rheumatic Disease. Zeitschrift für Rheumatologie. Oktober 2005:488-98.
30. Huang Q R, Zhang ZL, Zhou Q,et al. Development of a simple predicting tool for low bone mass of postmenopausal woman: a study in Shanghai. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2007; 87(12):808-11.
31. Jeras M. Meßwertinterpretation in der Osteodensitometrie: Klinische Definition notwendig. Dt. Ärztebl.1996:A-996/B-767/ C698.
32. Jipp P, Zoller WG. Differentiadiagnose internistischer Erkrankungen. In: Olbricht C J, Streicher E. Hypertonie. 2. Auflage: Urban u Fischer, 2003:611-19.
33. www.jjeeger.ch/osteomedi.htm Rheuma web Dr.Jeger: Information über Rheuma und Osteoporose.

34. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A metaanalysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004;35(2):375-82.
35. Kächler E. Hormone und Zytokine. In: Dettmer U, Folkerts M, Kächler E, Sönnichsen A. *Intensivkurs Biochemie*. Urban u Fischer.2005(1):320-33.
36. Kim DJ, Khang YH, Koh JM, Shong YK, Kim GS. Low normal TSH levels are associated with low bone mineral density in healthy postmenopausal women. *Clin Endocrinol*. 2006; 4(1):86-90.
37. Kosinski M, Janagap C, Gajria K, Schein J, Freedman J. Pain relief and pain-related sleep disturbance with extended- release tramadol in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 2007 Jun 1.
38. Krappweis J, Rentsch A, Schwarz UI. Outpatient costs of osteoporosis in a national health insurance population. *Clin Ther* 1999;21(11):2001-14.
39. Kreutzig T. *Kurzlehrbuch Biochemie*. Urban u Fischer München: Jena,2002(11):507.
40. Lee WY, Oh KW, Rhee EJ, et al. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and femoral neck bone mineral density in women. *Arch Med Res*. 2006;37(4):511-6.
41. Lips P, Copper C, Agundsdei D, et al. Quality of live as outcome in the treatment of osteoporosis: the development of a questionnaire for quality of live by the European Foundation of osteoporosis. *Osteopor Int*.1997;7:36-8.
42. Mangiafico RA, Russo E, Riccobene S, et al. Increased augmentation index and central aortic blood pressure in osteoporotic postmenopausal women. *Osteoporos Int*.2006; 24(2):125-31.
43. www.medizinfo.de/endokrinologie/schilddruese/hyperthyreose.htm
44. Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, et al. Risk factors of a first-incident radiographic vertebral fracture in women >or =65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *Osteoporose- Update*. 2005;20(1):131-40.
45. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Femoral Neck Bone Loss Predicts Fracture Risk Independent of Baseline BMD. *J Bone Miner Res*. *Osteoporose- Update* 2005;20(7):1195-1201.
46. Novotny M, Novotny US. Risikofaktor Bluthochdruck. *Kohlhammer*,2000:15-9;25-41.

47. Oberender PO, Fritschi DA. Disease Management und Osteoporose. Versorgungsmängel bei einer relevanten Frauenkrankheit. Dtsch Ärztebl 2003;100(25A):1728-31.
48. Oral E, Senturk LM, Hallac M, Edil E, Ertungealp E. Screening for thyroid disease at the menopause clinic. Climacteric. 2002; 5(1):162.
49. Pathobiochemie der Schilddrüse. In:Hofman E. Medizinische Biochemie systematisch.Bremen: Uni-Med. 2001(3):607-609.
50. Pearce EN. Thyroid dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women. Menopause Int. 2007;13(1):8-13.
51. Peyman H. Compliance in der Osteoporose- Therapie- Auswirkungen auf das Frakturrisiko. MedReport. 2007;31(3):12.
52. Pfeilschifter J. Versorgung von Osteoporosepatienten in Deutschland- Nicht zum Besten bestellt. Osteoporose- Update. 2007(1);53-59.
53. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA, et al. Multinationale, randomisierte, plazebokontrollierte Studie zu den Wirkungen von Alendronat auf Knochendichte und Frakturrisiko bei postmenopausalen Patientinnen mit geringer Knochenmasse: Ergebnisse der FOSIT- Studie. Osteoporos Int. 1999;9:461-8.
54. Przegł L. Der Einfluss der Schilddrüsenerkrankheiten und ihrer Behandlung auf die Entwicklung der Osteoporose.1998; 55(5):271-3.
55. Ringe JD. Schmerztherapie bei Osteoporose- Chronischer Schmerz fördert den Knochenschwund. Orthopädie & Rheuma. 2004(1):48-9.
56. Roggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Block GA, Muntner P. Pulse wave velocity related to vertebral bone density in hemodialysis patients.Epub. 2007;49(6):1278-84.
57. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, et al. Die Behandlung von Frauen mit postmenopausaler Osteoporose mit Alendronat einmal wöchentlich 70 mg im Vergleich mit Risedronat einmal wöchentlich 35 mg: Eine randomisierte Doppelblindstudie. JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH. 2005;20(1):141-51.
58. Rozkydal Z, Janicek P. The effect of alendronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Bratisl Lek Listy. 2003;104(10):309-13.
59. Schädler, Kohl, Lüthi. Assessments in der Neurorehabilitation. Hans Huber,2006:292.

60. www.schilddruesenpraxis.de/lex_osteopathie.html
61. Schulz W. Behandlung der Osteoporose mit Bisphosphonaten. In: Schulz W, Deuber H-J. Osteoporose-Krankheitsbild und therapeutische Möglichkeiten. Düstri,2001:216-85.
62. STATISTIK/386:Lebenserwartung in Deutschland nimmt zu (Destatis)
www.schattenblick.de/infopool/politik/fakten/pfsta386.html-8k.
Quelle: DESTATIS-Pressemitteilung Nr.336 vom 27.08.2007.
Herausgeber: Statistisches Bundesamt, Pressestelle Wiesbaden.
Schattenblick.
63. Studie zur Evaluation prädiktiver Faktoren bei Frauen mit Osteoporose hinsichtlich Somatologie und Lebensqualität. Zeitschrift für Rheumatologie. 1998;97(3)98-116.
64. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, et al. Elevated arterial stiffness in postmenopausal women with osteoporosis. Maturitas. 2006;55(3):212-8.
65. Tsuda K, Nishio I, Masuyama Y. Bone mineral density in women with essential hypertension. Am J Hypertens. 2001;14: 704-7.
66. Wong SY, Kwok T, Woo J, et al. Bone mineral density and the risk of peripheral arterial disease in men and women: results from Mr and Ms Os, Hong Kong. Osteoporos Int. 2005;16(12): 1933-8.
67. Zacharieva S, Shigarminova R, Nachev E, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and active renin in postmenopausal woman treated with amlodipine and hormone replacement therapy. Gynecol Endocrinol.2004;19(1)26-32.

6.2 Abkürzungsverzeichnis

BMD	Bone Mineral Density – Knochendichte
BWS	Brustwirbelsäule
DHL	Deutsche Hochdruckliga e.V.
DVO	Dachverband deutschsprachiger wissenschaftlicher Gesellschaften für Osteologie
DXA-Messung	Dual Energy X-ray Absorptiometry
IOF-Qualeffo 41-Score	International Osteoporosis Foundation – Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität
LWS	Lendenwirbelsäule
QCT	Quantitative Computertomographie
SERM	Selektive Oestrogen- Rezeptor- Modulatoren
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation

6.3 Eigenständigkeitserklärung

Ich habe die vorliegende Arbeit zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.) selbständig verfasst, keine anderen als die im Literaturverzeichnis angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und keine anderen als die in der Danksagung angegebenen Hilfen erhalten. Weiterhin erkläre ich, dass meine Arbeit auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt.

Friedland, den

Dipl. med. Monika Drewke

6.4 Lebenslauf

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

6.5 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. C. Perka für seine Hilfestellung bei der Auswahl des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. D. Krockner für ihre Unterstützung bezüglich der statistischen Aufbereitung des Datenmaterials und für Ihre Geduld bei der Entstehung der Arbeit.

Den Patienten, die sich für die vorliegende Studie zur Verfügung gestellt haben, bin ich ebenfalls zu Dank verpflichtet,

in höchstem Maße aber einem Mann Gerhard und meinem Sohn Roland für alle Unterstützung in dieser Zeit.