

**Sturzrisiko und Frakturhäufigkeit bei
postmenopausalen Patientinnen mit
Rheumatoider Arthritis und erniedrigter
Knochendichte**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universität Rostock

vorgelegt von

Kasch, Katharina Juliane, geb. Maaß
geboren am 12. April 1984 in Rostock
aus Rostock

Rostock, Januar 2018

Betreuer: Prof. Dr. med. H.-C. Schober, Klinikum Südstadt
Rostock, Klinik für Innere Medizin I, Südring 81,
18059 Rostock

1. Gutachter: Prof. Dr. med. H.-C. Schober, Klinikum
Südstadt Rostock, Klinik für Innere Medizin
I, Südring 81, 18059 Rostock

2. Gutachter: Prof. Dr. med. H.S. Willenberg,
Universitätsmedizin Rostock, Sektion
Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen,
Ernst- Heydemann-Straße 6, 18057 Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. Gernot Keyßer,
Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik und
Poliklinik für Innere Medizin, Fachambulanz für
Rheumatologie, Ernst-Grube-Straße 40, 06120
Halle

Datum der Einreichung: April 2018

Datum der Verteidigung: 28.11.2018

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	7
1.1 Problemstellung und Zielsetzungen.....	7
1.2 Einflussfaktoren auf den Knochenstoffwechsel.....	9
1.2.1 Der physiologische Knochenstoffwechsel.....	9
1.2.2 Der Einfluss der lokalen und systemischen Entzündung auf den Knochenstoffwechsel bei Patienten mit RA.....	10
1.2.3 Der Einfluss der Postmenopause auf den Knochenstoffwechsel.....	11
1.2.4 Der Einfluss der antientzündlichen Therapie auf den Knochenstoffwechsel.....	12
1.3 Sturzrisiko bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis.....	15
1.4 Frakturhäufigkeit bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis.....	16
1.5 Sozioökonomische Bedeutung von Stürzen und Frakturen bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis und mit erniedrigter Knochendichte.....	17
2 Methoden.....	19
2.1 Patientenkollektiv.....	19
2.2 Datenerhebung.....	20
2.2.1 Aktenstudium	20
2.2.2 Interview.....	21
2.2.3 Ermittlung des Sturzrisikos.....	22
2.3 Knochendichtemessung und Auswertung.....	24
2.4 Statistische Datenanalyse.....	25
3 Ergebnisse.....	26
3.1 Übersicht der demografischen Variablen des Teilnehmerkollektivs.....	26
3.2 Auswertung der Interviewfragebögen und der Aktenlage zur Frakturgeschichte.....	28
3.3 Auswertung der Sturzrisikotestergebnisse.....	29
3.4 Analyse der Einflussgrößen auf die Frakturgeschichte.....	30
3.4.1 Einfluss der Sturzgeschichte auf das Frakturgeschehen.....	30

3.4.2 Einfluss der täglichen und kumulativen Glukokortikoiddosis auf die Frakturgeschichte.....	31
3.4.3 Einfluss der Verminderung der Knochenmineraldichte auf die Frakturgeschichte.....	32
3.4.4 Einfluss des BMI, der Raucheranamnese, der Krankheitsaktivität, des Alters und der Zeitspanne der fruchtbaren Jahre auf die Frakturgeschichte.....	32
3.5 Analyse der Einflussgrößen auf das Sturzrisiko.....	33
3.5.1 Einfluss des Alters, des BMI, der sturzrisikobeeinflussende Medikation, der Krankheitsdauer und der Krankheitsaktivität auf das Sturzrisiko.....	33
3.5.2 Einfluss der täglichen und kumulativen Glukokortikoiddosis auf das Sturzrisiko.....	34
3.5.3 Einfluss der Sturzgeschichte auf das Sturzrisiko.....	35
3.5.4 Korrelation der Anzahl der pathologischen Testergebnisse mit RA spezifischen Funktionsfragebögen.....	35
4 Diskussion.....	36
4.1 Signifikante Einflussfaktoren auf die Frakturhäufigkeit.....	36
4.2 Signifikante Einflussfaktoren auf das Sturzrisiko.....	39
4.3. Nutzen der angewandten Testmethoden.....	42
4.3 Grenzen der Untersuchung.....	45
4.4 Ausblick für weitere Untersuchungen.....	46
5 Zusammenfassung.....	47
Literaturverzeichnis.....	49
Thesen.....	LVII
Anhang.....	LVIII
Eidesstattliche Versicherung.....	LIX
Lebenslauf.....	LX
Danksagung.....	LXI

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einfluss der Postmenopause, der systemischen Entzündung und der Glukokortikoidtherapie bei RA-Patientinnen auf den Knochenstoffwechsel.....	14
Abbildung 2: Fragebogen.....	21
Abbildung 3: Durchführung Chair-rising Test und Timed "up and go" Test.....	22
Abbildung 4: Durchführung des Tandemstandes.....	23
Abbildung 5: Einfluss der Sturzgeschichte auf das Auftreten von Frakturen.....	30
Abbildung 6: Einfluss der kumulativen Kortisondosis auf das Auftreten von Frakturen	31
Abbildung 7: Einfluss des BMI auf die Anzahl der pathologischen Testergebnisse.....	33
Abbildung 9: Anzahl pathologischer Testergebnisse bezogen auf die Sturzgeschichte	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demografische Variablen des Untersuchungskollektivs.....	26
Tabelle 2: Krankheitsbezogene Daten der 77 untersuchten Patientinnen.....	27
Tabelle 3: Zusammenfassung der Frakturgeschichte des Untersuchungskollektivs.....	28
Tabelle 4: Sturzgeschichte der 65 Testpersonen.....	28
Tabelle 5: Übersicht der Testergebnisse.....	29
Tabelle 6: Anzahl pathologischer Testergebnisse der teilnehmenden Patientinnen.....	29

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
BFT	Bewegungsfunktionstest nach Keitel
BMI	Body Mass Index
BMD	Bone Mass Density
B-Zelle	B-Lymphozyt
CD4	Cluster of Differentiation 4
CR-Test	Chair-rising Test
CT	Computertomografie
DAS 28	Disease Activity Score (28 Gelenke)
FSH	Follikel Stimulierendes Hormon
HU	Hounsfield Einheiten
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6
IL-17	Interleukin 17
LH	Luteinisierendes Hormon
LWK	Lendenwirbelkörper
M-CSF	Monozytenkolonien-stimulierender Faktor
OBL	Osteoblast
OKL	Osteoklast
QCT	quantitative Computertomografie
RA	Rheumatoide Arthritis
RANK	Receptor Activator of NF-kappaB

VI

RANKL	Receptor Activator of NF-kappaB Ligand
TGF-beta	Transforming growth factor beta
TH-17	T-Helfer-Lymphozyten 17
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor alpha
TUG-Test	Timed „up and go“-Test
TS	Tandemstand
T-Zelle	T-Lymphozyt
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Problemstellung und Zielsetzungen

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste chronisch-entzündliche Gelenkerkrankung mit einer Prävalenz von 0,8 – 1,4 % in der deutschen Bevölkerung. Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr, wobei Frauen dreimal häufiger betroffen sind als Männer [1]. Ohne adäquate medikamentöse und physikalische Therapie [2] manifestiert sich die chronische Polyarthrititis mit Schmerzen, Schwellungen und Steife in den kleinen und selten auch großen Gelenken. Das Fehlen einer Therapie über einen längeren Zeitraum bedingt eine Einschränkung der Beweglichkeit und eine Destruktion der betroffenen Gelenke, bis hin zu einem Funktionsverlust.

Der schubförmige Verlauf der RA mit Gelenkschwellungen und –schmerzen erfordert eine effiziente Akut- und Dauertherapie. In Schubsituationen stellt eine hochdosierte Glukokortikoidgabe [3] eine kurzfristige Therapieoption dar. Häufig werden Glukokortikoide ergänzend zur Basistherapie in Dosen von bis zu 7,5 mg täglich dauerhaft verabreicht [4].

Neben der osteokatabolen Wirkung der Glukokortikoidtherapie [5] ist die RA mit einem erhöhten Risiko, an einer Osteoporose zu erkranken, assoziiert. Hierbei spielen die lokale Entzündungsreaktion und die Produktion systemisch wirksamer Zytokine eine entscheidende Rolle [6]. Im Rahmen der Immobilisation kommt es zu einem dadurch bedingten Verlust an Muskulatur.

Nach derzeitiger Studienlage sind neben dem vermehrten Auftreten einer Osteoporose [7] auch das Sturz- und Frakturrisiko bei Patienten mit RA erhöht [8],[9].

Sind die Patientinnen postmenopausal, steigt das Risiko einer verminderten Knochendichte zusätzlich an [10].

Unser Ziel war es, Einflussfaktoren auf die Frakturhäufigkeit und auf das von uns durch etablierte Testmethoden ermittelte Sturzrisiko im untersuchten Patientenkollektiv abzuleiten.

Wenn es möglich wird ein Risikoprofil anhand der erhobenen Daten und der Testmethoden zu erstellen, kann den betreffenden Patienten die erhöhte Sturzgefahr mitgeteilt werden. Entsprechende Maßnahmen zur Sturz- und Frakturprävention können eingeleitet werden und dem Verlust von Mobilität und Selbstständigkeit entgegenwirken.

1.2 Einflussfaktoren auf den Knochenstoffwechsel

1.2.1 Der physiologische Knochenstoffwechsel

Der menschliche Knochen ist ein dynamisches Organ mit hoher Durchblutung und Stoffwechselaktivität. Er besteht zu 70% aus anorganischen Substanzen (u.a. Hydroxylapatit) und zu 30% aus organischen Materialien (u.a. Osteozyten).

Zum Zeitpunkt der Geburt sind nur wenige Anteile des Skelettsystems verknöchert, erst in der Pubertät wird das Knochenwachstum, das Modelling, abgeschlossen [11].

Im Erwachsenenalter unterliegt der Knochen ständigen Umbauprozessen. Ohne den Umbau und den regelmäßigen Austausch von Knochensubstanz, dem Remodelling, würden im Knochen Mikrofrakturen akkumuliert und der Knochen an Elastizität und Festigkeit verlieren. Die Folge wären häufigere Knochenbrüche.

Der Knochenumbau erfüllt neben dem Ersatz des alten Knochengewebes die Funktion der Kalziummobilisation, dient der Anpassung an unterschiedliche Belastungssituationen und der Reparatur von Knochenbrüchen und Mikrofrakturen [11]. An der Regulation dieses komplexen Systems sind verschiedene Knochenzellen beteiligt.

Osteoklasten bauen den alten und geschwächten Knochen innerhalb weniger Tage ab. Osteoklasten sind vielkernige Riesenzellen, die aus hämatopoetischen Vorläuferzellen im Knochenmark entstehen. Das Sekret der Osteoklasten enthält große Mengen an proteolytischen Enzymen, die das Knochenmaterial auflösen. Das freiwerdende Material wird von den Osteoklasten phagozytiert und im Zytoplasma metabolisiert. Stimuliert werden die Osteoklasten durch Vitamin D, Parathormon und Zytokine wie IL-1, IL-6, TNF-alpha, TGF-beta und M-CSF [11].

Der erneute Knochenaufbau erfolgt durch die Osteoblasten. Sie leiten sich von mesenchymalen Stammzellen ab und ersetzen den abgebauten Knochen über mehrere Wochen. Sie produzieren Kollagen Typ 1, Osteocalcin, Osteonectin und Bone

Morphogenetic Protein. Es erfolgt die Umwandlung der Knochengrundsubstanz in Osteoid. Die Rekrutierung, Differenzierung und Aktivierung wird von Hormonen (Östrogen, IGF-1) gesteuert. Sind die Osteoblasten in Knochensubstanz eingemauert, wandeln sie sich über verschiedene Entwicklungsstufen in reife Osteozyten um. Osteozyten machen 90% des adulten Knochens aus. Sie liegen in zahlreichen Lakunen, die untereinander und mit der Knochenoberfläche über dendritische Fortsätze und gap-junctions verbunden sind. So entsteht ein Zirkulations- und Kommunikationssystem, welches den Transport von organischen und anorganischen Stoffen ins Knocheninnere ermöglicht. Osteozyten erkennen Mikrofrakturen, alten umbaubedürftigen Knochen und veränderte Belastungssituationen. In der Funktion als Mechanosensoren [12] und Einleiter der Mechanotransduktion steuern sie die Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität und -genese [13].

Die Knochenoberfläche wird von Endostzellen bedeckt. Endostzellen entwickeln sich aus inaktiven Osteoblasten. Sie entfernen Reste vom Knochenabbau, glätten die Knochenoberfläche und initiieren die nachfolgende Knochenformation.

1.2.2 Der Einfluss der lokalen und systemischen Entzündung auf den Knochenstoffwechsel bei Patientinnen mit RA

Die Pathogenese der RA ist weitgehend ungeklärt. Sicher ist, dass sowohl genetische als auch Umwelteinflüsse zur Krankheitsentstehung beitragen [14],[15],[16]. Im frühen Krankheitsverlauf kommt es zu einer Proliferation der Synovial- und Endothelzellen sowie zu einer Neovaskularisation und perivaskulären Infiltration mit Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen. Gleichzeitig kommt es zu einer Aktivierung des lokalen Immunsystems [14],[17].

Eine Arbeitshypothese besagt, dass mehrere Antigene auf dem Blutweg in die Synovialis gelangen und durch Antigen-präsentierende Zellen, den T-Lymphozyten, präsentiert werden. Durch Präsentation kommt es zu einer klonalen Expansion der T-Lymphozyten. Bei den T-Lymphozyten handelt es sich um CD4+-Th17-Zellen, diese setzen IL-17 frei und aktivieren B-Zellen, Makrophagen, Mastzellen und Neutrophile.

Die Makrophagen, Mastzellen und Neutrophilen produzieren TNF-alpha, IL-1 und IL-6. Die gebildeten Zytokine stimulieren die synovialen Fibroblasten und die Bildung des RANK-Liganden [18]. Die hyperplastische entzündete Synovialschicht breitet sich über die Gelenkoberfläche aus und bedingt die Bildung von Pannus. An der Grenzfläche zwischen Pannus und hyalinem Knorpel wird durch Matrix-, Metalloproteasen und Aggrecanasen Knorpelmatrix zerstört. An den Bereichen, an denen die entzündete Synovialschicht Knochenkontakt aufweist, bedingt die erhöhte Konzentration des RANKL über Bindung an den RANK-Rezeptor auf den Osteoklasten und deren Vorläuferzellen eine gesteigerte Osteoklastenaktivität und –genese [19], [20], [21]. Im Ergebnis zeigt sich eine gesteigerte Knochenresorption [14], [22], [23], [24]. Dieser zunächst periartikuläre Knochenverlust [25] ist radiologisch sichtbar.

Im weiteren Krankheitsverlauf erfolgt eine generalisierte Abnahme der Knochendichte[26]. Ursächlich sind die systemische Entzündung und die damit verbundene systemische Zytokinproduktion [26]. Zusätzlich zur systemischen Entzündung tragen Faktoren wie Immobilität, antientzündliche Therapien [27] und Krankheitsaktivität der RA [28], [29] zur generalisierten Abnahme der Knochendichte bei.

1.2.3 Der Einfluss der Postmenopause auf den Knochenstoffwechsel

Ab dem 30. Lebensjahr erfolgt tendenziell eine Abnahme der Knochendichte. Postmenopausal steigt der Knochenumbau rapide an, die Hauptursache ist der bereits perimenopausal einsetzende sinkende Östrogenspiegel. Eine low peak bone mass und der altersbedingte Knochenverlust spielen eine untergeordnete Rolle [30]. Initial erfolgt ein primär schneller trabekulärer Knochenabbau, 5-10 Jahren nach der Menopause stellt sich eine langsame generalisierte Phase ein [10]. Der Hauptauslöser ist der wegfallende hemmende Effekt des Östrogens auf die Knochenresorption [31]. Der fehlende stimulierende Effekt auf die Knochenformation ist zweitrangig [32]. Sinkt der Östrogenspiegel, fehlt die hemmende Wirkung auf die

Transkriptionsfaktoren c-fos und NF-kappaB, die Produktion des RANK-Liganden durch aktivierte T-Zellen, Lymphozyten, Monozyten, B-Zellen und Knochenmarkstromazellen [33] steigert sich um das 2-3fache [34]. Der RANK-Ligand spielt neben M-CSF eine entscheidende Rolle bei der Differenzierung der Osteoklasten aus hämatopoetischen Stammzellen. Der RANK-Ligand bindet an den Oberflächenrezeptor RANK, der sich auf den Osteoklastenvorläuferzellen und den Osteoklasten befindet. Es erfolgt eine Förderung der Osteoklastogenese, eine Hemmung der Osteoklastenapoptose und eine Stimulation reifer Osteoklasten zur Knochenresorption. Gleichzeitig nimmt die östrogen-stimulierte Produktion von Osteoprotegerin, dem Anti-Osteoklasten Zytokin [33] durch die Osteoblasten ab. Die kompetitive Hemmung des RANK-liganden durch Osteoprotegerin fällt weg [35]. Kurzfristig bedingt der gesteigerte Knochenabbau eine Steigerung des Serumkalziums, die Parathormonsekretion sinkt. Die Hydroxylierung von inaktivem 25-Hydroxycholecalciferol in das aktive 1,25-Dihydroxycholecalciferol in der Niere wird herabgesetzt [11]. Die enterale Kalziumresorption und Kalziumrückresorption in der Niere sinken [34].

Zusammenfassend bedingt der postmenopausale Östrogenabfall ein Ungleichgewicht des Knochenbaus zu Gunsten der Knochenresorption.

1.2.4 Der Einfluss der antientzündlichen Therapie auf den Knochenstoffwechsel

Die Therapie der Rheumatoiden Arthritis hat in den letzten 10 Jahren erstaunliche Fortschritte gemacht. Zu der erfolgreichen Therapie mit disease modifying drugs (DMARDs) konnten neue Therapiemaßnahmen, die die Krankheitsaktivität auf Zytokinebene beeinflussen, entwickelt werden (Biologika). Trotz moderner Therapiestrategien stellen Glukokortikoide weiterhin eine Ergänzung zur Basistherapie dar. Patienten mit RA bilden die größte Gruppe von Patienten mit regelmäßiger Steroideinnahme [7], [36]. Neben der potenten antientzündlichen Wirkung der Glukokortikoide hat die Therapie direkte und indirekte Auswirkungen auf den

Knochenstoffwechsel. Die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose ist die häufigste sekundäre Osteoporoseform [5].

Es zeigen sich teilweise dosisabhängige Auswirkungen auf die Knochendichte in den ersten Therapiemonaten [37], [38], [39], [40], [41]. Untersuchungen gestalten sich bei verschiedenen Einflussfaktoren, wie Beginn der Glukokortikoidtherapie, Krankheitsaktivität, Komedikationen und weiteren Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteoporose jedoch schwierig. Pathophysiologisch zeigt sich zunächst eine Abnahme des trabekulären Knochens [42], vor allem im Bereich der Lendenwirbelsäule und des Schenkelhalses [43], [44]. Beobachtungsstudien zeigen, dass 40% der langzeittherapierten RA-Patienten Frakturen haben [42]. Bereits nach einem Jahr mit weniger als 10 mg Prednisolon täglich weisen 15% eine radiologisch gesicherte Wirbelkörperfraktur auf [45]. Einige Studien zeigen, dass RA-Patienten mit Glukokortikoidtherapie bereits bei einer höheren Knochendichte Frakturen erleiden als Patienten ohne Prednisolonmedikation [46], [47], [48].

Pathophysiologisch ist der wichtigste direkte Effekt der Glukokortikoide auf den Knochenstoffwechsel die Wirkung auf die Osteoblasten. Sie hemmen die Osteoblastenaktivität und steigern die Osteoblastenapoptose [49]. Über den Einfluss auf Transkriptionsfaktoren leiten sie die Differenzierung der Osteoblasten aus Osteoblastenvorläuferzellen auf die Fettzelllinie ab [50]. Die von den Osteoblasten stimulierte Kollagen Typ 1 Synthese nimmt ab. Gleichzeitig stimuliert die Glukokortikoidtherapie die Apoptose der Osteozyten [43], die terminal differenzierten Osteoblasten. Ein weiterer direkter Effekt ist die Senkung der Osteoprotegerinexpression [51], [35]. Osteoprotegerin ist ein physiologischer Inhibitor des RANK-Liganden. Ist die Konzentration an Osteoprotegerin erniedrigt, erfolgt eine gesteigerte Bindung vom RANKL an den RANK-Rezeptor auf den Osteoklastenvorläuferzellen, die Osteoklastogenese wird gesteigert. Im Hypothalamus hemmen Glukokortikoide das Somatropin-Releasing Hormon, das somatotrope Hormon wird weniger sezerniert und kann somit die Bildung von IGF-1 in der Leber und anderen Organen und Geweben nicht stimulieren. Die positive Wirkung von IGF-1 auf die Osteoblasten und die hemmende Wirkung auf die Kollagenase fehlen bzw. fallen geringer aus [5], [52]. Eine weitere Wirkung auf der Ebene des Hypothalamus

ist die Hemmung des Gonadotropin-Releasing Hormons, die Freisetzung von LH und FSH aus der Hypophyse sind vermindert, es wird weniger Östrogen in den Eierstöcken gebildet. Bei Östrogenmangel fehlt die hemmende Wirkung auf die Produktion von TNF-alpha, M-CSF, IL-1 und IL-6. Diese Zytokine stimulieren die Osteoklastenaktivität und -genese.

Zu den direkten Wirkungen der Glukokortikoide auf den Knochenstoffwechsel kommen die indirekten Einflüsse.

Die Kalziumabsorption im Darm und die Kalziumreabsorption in der Niere werden durch die Einnahme von Prednisolon gesenkt[53], [54]. Dieser Effekt wird durch eine verringerte Vitamin D Synthese und eine erniedrigte Vitamin D Rezeptorexpression zusätzlich verstärkt. Die niedrigen Kalziumserumspiegel führen zu einem Anstieg der Parathormonsekretion, dies führt indirekt zu einer Aktivierung der Osteoklasten.

Insgesamt steht weniger Knochenmatrix für den Mineralisierungsprozess bei der Knochenformation zur Verfügung [9], [55], die Lakunen um die Osteozyten werden größer, die Trabekelzahl, -dicke und -verbindung nimmt ab [4]. Eine verringerte Knochendichte und -stabilität sind die Folge.

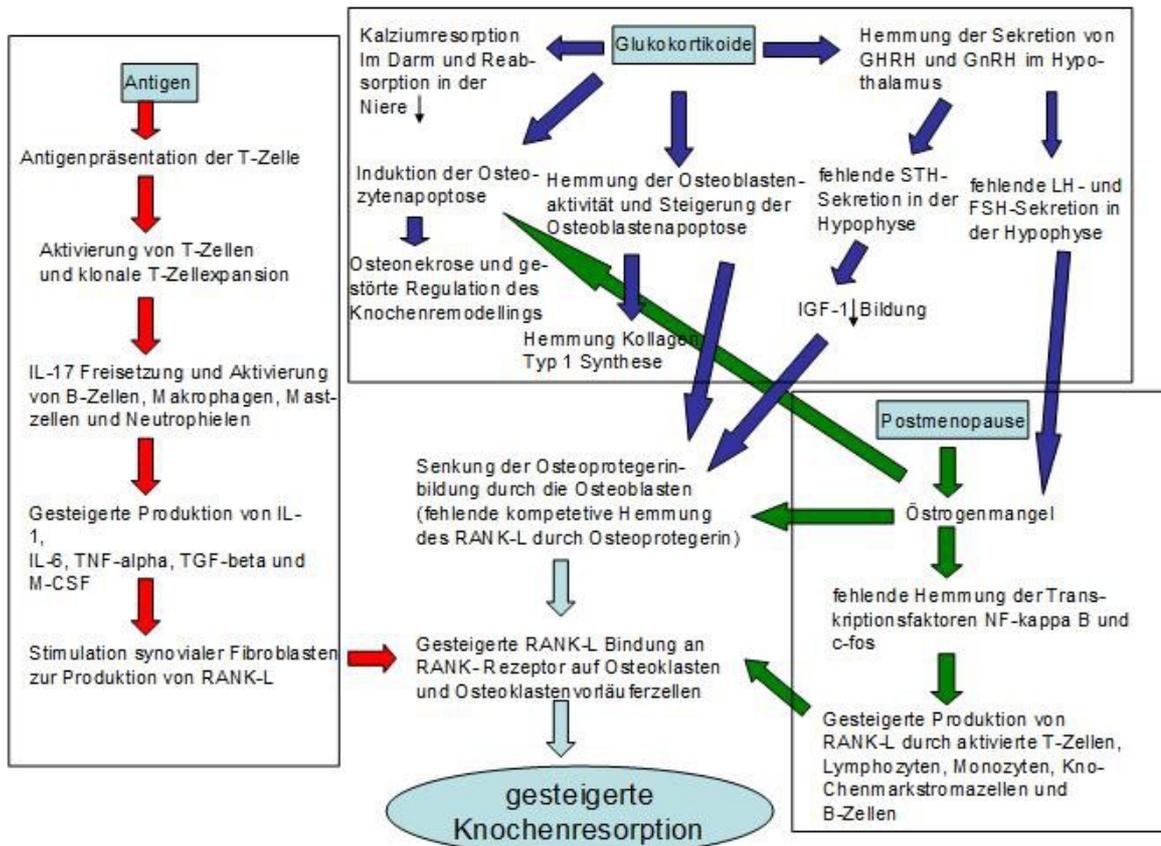


Abbildung 1: Einfluss der Postmenopause, der systemischen Entzündung und der Glukokortikoidtherapie bei RA-Patientinnen auf den Knochenstoffwechsel

Quelle: eigene Darstellung

1.3 Sturzrisiko bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Die RA ist mit einem erhöhten Risiko osteoporotische Frakturen zu erleiden verbunden[9]. Dieses Risiko steigt auf Grund einer Interaktion von periartikulärem Knochenschwund [25], generalisierter Osteoporose und Osteopenie [7], [28] und auf Grund von Stürzen. Eine eingeschränkte Mobilität der unteren Extremität und die Behandlung mit Antidepressiva [56] sind Ursachen für eine erhöhte Sturzanfälligkeit [8].

Die zunehmende körperliche Immobilität führt zu einer Sarkopenie, zusätzlich kann die antientzündliche Therapie mit Glukokortikoiden neben einer Verminderung der Knochendichte auch zu myopathischen Veränderungen führen. Über eine Hemmung

der Vitamin D Synthese und IGF-1 Produktion [57] erfolgt eine Schwächung der Muskulatur bis hin zur Muskelatrophie besonders im Bereich der unteren Extremitäten. Diese Erscheinung wird als Glukokortikoid-induzierte Myopathie bezeichnet [58]. Die Kombination aus Muskelschwäche und daraus folgender Immobilität mündet in einem erhöhten Sturzrisiko. Zur Sturzhäufigkeit bei RA liegen unter anderem Studien von Kaz Kaz et al. und Durward et al. vor [8], [59]. Klinische Testungen, die das Sturzrisiko ermitteln, wurden bei RA-Patienten- nur selten durchgeführt [60].

1.4 Frakturhäufigkeit bei Patientinnen mit Rheumatoider Arthritis

Bei Patienten mit RA besteht häufig, bedingt durch die systemische Entzündung, die Bewegungseinschränkungen und die Einnahme steroidaler Medikamente, eine verminderte Knochendichte [7], [28]. Das Vorhandensein dieser Einflussfaktoren resultiert in einem 2-fach erhöhten Frakturrisiko bei RA-Patienten gegenüber der Normalbevölkerung [61].

Es existieren hauptsächlich Untersuchungen zur Therapie mit Glukokortikoiden und deren Einfluss auf das Frakturrisiko. In einer Studie von van Staa et al. wird deutlich, dass

das Risiko einer Fraktur bereits ab einer Prednisolondosis von 2,5 mg am Tag signifikant erhöht ist [9]. In einer weiteren Studie von van Staa wird der zusätzliche frakturrisikoerhöhende Faktor der entzündlichen Aktivität herausgestellt [9]. Zu den häufigsten Frakturen bei Patienten mit RA zählen die der Wirbelkörper, des Schenkelhalses und die des distalen Radius [62].

Steigt der Grad der Immobilität infolge von Funktionseinschränkungen der betroffenen Gelenke, steigt der Anteil an Hüftfrakturen an [63].

1.5 Sozioökonomische Bedeutung von Stürzen und Frakturen bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis und mit erniedrigter Knochendichte

In der Bundesrepublik Deutschland sind ca. 800.000 Einwohner an einer RA erkrankt, wobei Frauen dreimal so häufig betroffen sind wie Männer.

Patienten mit RA erleiden auf Grund der entzündlichen Gelenksteifigkeit schwere Funktionseinschränkungen. Ein Verlust sozialer und finanzieller Selbstständigkeit ist die Folge [2]. Nach den ersten 10 Erkrankungsjahren sind 50% der Betroffenen arbeitsunfähig, nach 30 Jahren sind es bereits 90% [64], [65].

Sowohl aus wirtschaftlicher als auch aus individueller Sicht ist dies mit hohen Kosten verbunden. Die indirekten Kosten mit Arbeitsunfähigkeit und Frührente übertreffen hierbei die direkten Kosten für Arzneimittel, ambulante und stationäre Therapie [66].

Die chronischen Schmerzen und eine damit verbundenen Veränderung der Familienstruktur bedingen einen hohen Grad an depressiven Erkrankungen bei Patienten mit RA [67].

Mit Zunahme der Funktionseinschränkungen steigen die Kosten. Neben den finanziellen Verlusten bedingen die Funktionseinschränkungen eine zunehmende Immobilität. Die Immobilität, die systemischen Entzündung und die häufig eingesetzte Therapie mit Glukokortikoiden führen zu einer Abnahme der Knochendichte und gehen mit einem erhöhten Risiko des Auftretens einer Osteoporose einher.

Die sozialmedizinische und sozioökonomische Bedeutung der Osteoporose liegt im Auftreten von Frakturen [68]. Über die Hälfte der Osteoporosepatienten erleiden innerhalb von 4 Jahren eine Fraktur [69].

Schätzungen zufolge liegen die jährlichen direkten und indirekten Folgekosten der Osteoporose bei 4-5 Mio. DM [68], wobei 80% der Kosten auf die stationäre Benadlung von Knochenbrüchen entfallen [70].

Bei chronischen Erkrankungen, die nicht unmittelbar zum Tode führen, gilt die Lebensqualität als entscheidender Faktor.

Der Verlust an Lebensqualität infolge von Schmerzen, Funktionseinschränkungen und Abhängigkeit von Fremdhilfe ist bei Osteoporosepatienten schwer einzuschätzen [71], [72]. Hinzu kommt die Schwierigkeit der Erfassung von osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen. Einige Patienten geben keine Schmerzen an oder die Abgrenzung zu anderen Wirbelsäulenerkrankungen gestaltet sich schwierig. Selbst die radiologische Erfassung der Frakturen bedarf einer gewissen Erfahrung und Systematik. Die Folge der oftmals späten Diagnose sind ein Verlust von Körpergröße, eine Brustwirbelsäulenkyphose und eine Verkürzung des Rippenbogen-Beckenabstandes [73]. Die damit verbundenen chronischen Schmerzen und die Schwierigkeiten bei der Bewältigung der Tätigkeiten des Alltags [74], [75] bedingen den sozialen Rückzug, schwere Befindlichkeitsstörungen wie Depressionen [72] und eine zusätzliche Aktivitätshemmung durch eine zunehmende Angst vor Stürzen [76], [77]. Die Angst vor Stürzen [78], [79], die Einnahme von sturzrisikoerhöhenden Medikamenten wie Antidepressiva [80], Geh- und Balancestörungen infolge von Immobilität und Schmerzen, verminderte Kraft im Bereich der Hüft-, Knie- und oberen Sprunggelenke bedingen ein erhöhtes Sturzrisiko. Stürze begünstigen das Auftreten osteoporotischer Frakturen [81], wobei 90% periphere Frakturen sind, diese bedingen wiederum einen Verlust an Lebensqualität und eine Erhöhung der Mortalitätsrate vor allem bei älteren Patienten [71].

Eine rechtzeitige Diagnose und frühe Einleitung einer adäquaten Therapie sowohl der RA als auch der Osteoporose, sowie eine Sturzprävention können Frakturen vermeiden, Kosten senken und Lebensqualität erhalten.

2 Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Diese monozentrische retrospektive Studie untersuchte nach Definition der Ein- und Ausschlusskriterien die Daten von 77 Patientinnen mit der Diagnose Rheumatoider Arthritis nach ACR Kriterien von 1987 und erniedrigten Knochendichtewerten der Rheumatologischen Klinik des Südstadtklinikums Rostock.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit lückenhafter Aktendokumentation bezüglich der Glukokortikoideinnahme.

65 der 77 untersuchten Patientinnen erklärten sich bereit, an der Ermittlung ihres persönlichen Sturzrisikos teilzunehmen. Ergänzend zur Bestimmung des Sturzrisikos mittels etablierter Testverfahren erfolgte die Befragung der Patienten bezüglich ihrer Sturz- und Frakturanamnese.

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Aktenstudium

Die demografischen und klinischen Variablen des Studienkollektivs wurden den Patientenakten entnommen. Die Datensammlung umfasst: Alter der Patientinnen, Krankheitsdauer der RA, durchschnittliche und aktuelle Krankheitsaktivität anhand des Disease Activity Scores (DAS28), tägliche Prednisolondosis, kumulative Prednisolondosis, Rheumatherapie, Medikationen mit Einfluss auf das Sturzrisiko, Body Mass Index (BMI), Raucheranamnese, Zeitpunkt der Menarche und der Menopause, Frakturen und die Ergebnisse des Bewegungsfunktionstest nach Keitel und des Funktionsfragebogens Hannover.

Die Einteilung der Alters- und BMI- Gruppen erfolgte anhand der WHO-Klassifikation. Der DAS28 als Aktivitätsmaß der RA setzt sich zusammen aus der Anzahl an geschwollenen und schmerzhaften Gelenken, der Blutsenkungsgeschwindigkeit und der Schmerzempfindung der Patientin, gemessen mit der Visuellen Analogskala für Schmerz. DAS28-Abstufungen entsprechend 0 – 2,6 sehr niedrige-, 2,6 – 3,2 niedrige-, 3,2- 5,1 mittlere und >5,1 hohe Krankheitsaktivität.

Bei der täglichen Prednisoloneinnahme werden Patientinnen ohne Kortison, mit < 5mg, 5mg und > 5mg unterschieden. Die Kumulativdosis der Prednisolonmedikation ergab sich aus der Addition der Einzeldosen, die Unterscheidung erfolgte in 4 Gruppen. Die erste Gruppe ohne Prednisolon, die zweite mit < 10g, die dritte mit Dosen zwischen 10 g und 30 g und die vierte Gruppe mit > 30g Prednisolon in der Anamnese. Bei der durchschnittlichen täglichen Prednisolondosis werden Patientinnen mit < 5mg und >5mg unterschieden.

2.2.2 Interview

<ul style="list-style-type: none">• Sind Sie im letzten Jahr gestürzt? <p>Wenn ja, wie häufig?</p>	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
<ul style="list-style-type: none">• Sind sie insgesamt in der Vergangenheit schon einmal gestürzt?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
<ul style="list-style-type: none">• Haben Sie sich schon einmal einen Knochen gebrochen? <p>Wenn ja wie häufig?</p>	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
<ul style="list-style-type: none">• Gehen Sie regelmäßig zum Augenarzt?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein

Abbildung 2: Fragebogen

Quelle: die Verfasserin

2.2.3 Ermittlung des Sturzrisikos

Zur Ermittlung des Sturzrisikos wurde der Chair-rising (CR)-Test, der Timed „up and go“ (TUG)- Test und der Tandemstand (TS) genutzt.

Beim CR-Test verschränken die Patientinnen die Arme vor dem Oberkörper und stehen 5mal hintereinander von einem Stuhl (Sitzhöhe 45 cm) auf. Der Test gilt als pathologisch, wenn die Patientin mehr als 10 Sekunden für die Durchführung benötigt.

Beim TUG-Test, im Anschluß an den CR-Test, steht die Testperson 1mal von einem Stuhl auf ohne Unterstützung der Arme, geht 3 m vor , dreht sich um und geht zum Stuhl zurück und setzt sich wieder. Wenn die Ausführung länger als 10 Sekunden dauert, gilt der Test als nicht bestanden.

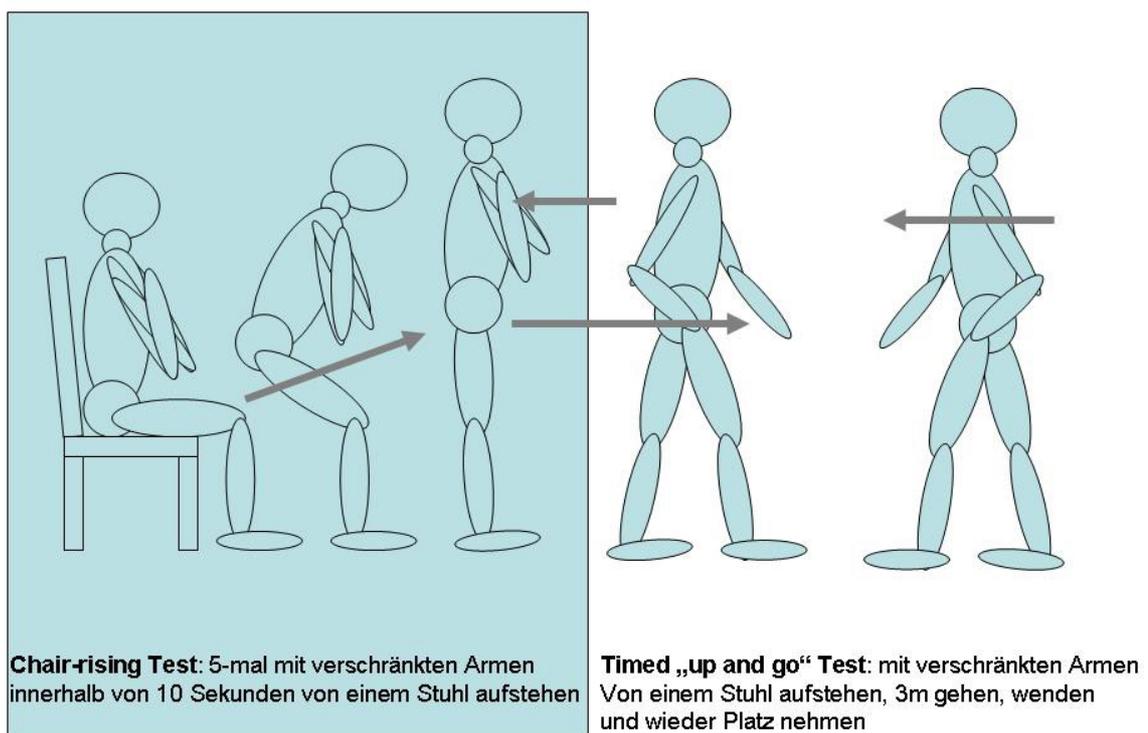
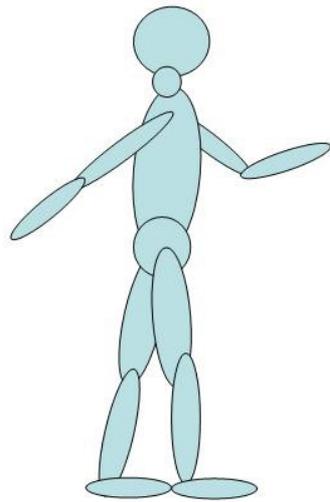


Abbildung 3: Durchführung Chair-rising Test und Timed „up and go“ Test

Quelle: eigene Darstellung

Zuletzt wurde der Tandemstand durchgeführt. Die Patientin stellt die Füße voreinander. Diese Position soll für 10 Sekunden ohne Zuhilfenahme der Arme gehalten werden. Ist dies der Patientin nicht möglich, geht man von einer eingeschränkten Standfestigkeit aus.



Tandemstand: 10 Sekunden mit voreinander gestellten Füßen das Gleichgewicht halten

Abbildung 4: Durchführung des Tandemstandes

Quelle: eigene Darstellung

Die Patientinnen führten die Tests nach eigener Motivation, ohne äußere Beeinträchtigung durch. Die Zeitmessung erfolgte mit einer Stoppuhr der Marke Lorus R231.

Die Patientenkonsultation erfolgte im Rahmen einer standardisierten Prozedur beginnend mit dem Interview (Kapitel 2.2.2.), gefolgt von der Erläuterung der Testabläufe und deren Bedeutung in immer gleicher Reihenfolge. Ein erhöhtes Sturzrisiko wird angenommen, wenn ein Test pathologisch ausfällt.

2.3 Knochendichtemessung und Auswertung

Die Knochenmineraldichte (g/cm^3) wurde mit der quantitativen Computertomografie (QCT) im Lendenwirbelsäulenbereich LWK1-LWK4 bestimmt. Diese Methode in den letzten Jahrzehnten Anwendung bevor die DEXA-Methode in unserer Region etabliert wurde. Zur Anwendung kommt die BMD-Bestimmung entsprechend der Firma Shimadzu nach „normative data base from UCSF“. Um systematischen Fehlern vorzubeugen, wurden nur Messergebnisse in die Untersuchung miteinbezogen, die mit dem Einzelschicht CT der Firma Shimadzu SCT 7800T (Shimadzu-Manual M518E078A) ermittelt wurden.

Folgende Einstellungen gelten für den Scan: Bildmatrix 512x512, Schichtendicke der Aufnahme 5 mm, Field of view 222x222mm. Zu Beginn wird eine seitliche Übersichtsaufnahme der Lendenwirbelsäule in Rückenlage angefertigt. Im Anschluss werden 40 Aufnahmen des LWK 1, 120 des LWK 2, 126 des LWK 3, 107 des LWK 4 und 5 Aufnahmen des LWK 5 angefertigt. Zu jeder Aufnahme wird ein Phantom mit 4 verschiedenen Dichtewerten mitgeführt. Die Messung der Hounsfield Einheiten (HU) erfolgt im Kernbereich des Lendenwirbelkörpers. Der Vergleich der ermittelten HU mit den HU des Phantoms ermöglichen die Errechnung der Knochendichte in g/cm^3 .

Anschließend wird die Dichte des Wirbelkörperendes in mindestens 3 Wirbelkörperbereichen der LWK 2-5 ermittelt. Durch Messung der Vorderkante als Ganzes und Bildung des HU-Mittelwertes werden Messabweichungen minimiert.

Die Messergebnisse wurden anhand folgender Skala [83] interpretiert:

Osteoporose	$< 80 \text{ g}/\text{cm}^3$
Osteopenie	$< 120 \text{ g}/\text{cm}^3$
Norm	$> 120 \text{ g}/\text{cm}^3$.

In unsere Untersuchung eingeschlossen wurden ausschließlich Patientinnen mit einer Knochenmineraldichte $< 120\text{g}/\text{cm}^3$.

2.4 Statistische Datenanalyse

Die Datenerfassung wurde mit dem Programm Excel 2000 von der Firma Microsoft durchgeführt.

Die gesamte statistische Datenanalyse wurde mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS, Version 15.0 durchgeführt.

Signifikanzen wurden mittels Chi-Quadrat-Test bzw. dem Fischer-Exakt-Test berechnet. Der Fischer-Exakt-Test kann auch bei schwach besetzten Zellen im Rahmen von Untersuchungen mit kleinen Untersuchungskollektiven zur Anwendung kommen.

Ein zweiseitiges $p \leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

Die Untersuchung eines signifikanten Zusammenhanges des von uns ermittelten Sturzrisikos und der RA-spezifischen etablierten Funktionsfragebögen nach Keitel und Hannover erfolgt mittels der Methode nach Kendall-Tau-b. Die Korrelation ist auf dem Niveau $p=0,05$ zweiseitig signifikant.

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht der demografischen Variablen des Teilnehmerkollektivs

Die demografischen und klinischen Parameter der 77 in die Untersuchung eingeschlossenen Patientinnen sind in Tabelle 1 und 2 zusammengefasst. Die Studiengruppe besteht aus postmenopausalen Patientinnen im Alter zwischen 46 und 83 Jahren (Median $70 \pm 7,4$ Jahre). Bei circa 80% der Patientinnen besteht die RA seit mehr als 10 Jahren, bei über 50% seit 20 Jahren und länger. Bei circa 70% der Studienteilnehmerin zeigt sich durchschnittlich eine mittlere Krankheitsaktivität. 6 Patientinnen haben im Krankheitsverlauf keine Glukokortikoide eingenommen, 17 % haben kumulativ mehr als 30g eingenommen. Die tägliche Glukokortikoidosis beträgt zum Untersuchungszeitpunkt bei circa 77% der Patientinnen ≥ 5 mg, 8 Patientinnen nehmen aktuell keine ergänzende Prednisolontherapie ein.

Patientinnen		Anzahl (n)	Anteil (%)
Kategorien			
Alter in Jahren ¹	46- 60	8	10,4
	61-75	51	66,2
	76-90	18	23,4
BMI ²	>18,5; < 25	34	44,2
	> 25	43	55,8
Raucheranamnese	nie geraucht	63	81,8
	früher geraucht	11	14,3
	Raucher	3	3,9
Zeitspanne der fruchtbaren Jahre	< 45	15	19,5
	> 45	62	80,5

Tabelle 1: Demografische Variablen des Untersuchungskollektivs

¹ Einteilung der Altersgruppen anhand der WHO-Klassifikation, ² Body Mass Index

Patientinnen		Anzahl (n)	Anteil (%)
Kategorien			
Krankheitsdauer in Jahren	0-10	16	20,8
	11-20	18	23,4
	21-30	24	31,2
	31-40	15	19,5
	41-50	3	3,9
	> 50	1	1,3
durchschnittliche Krankheitsaktivität (DAS28) ¹	Remission	2	2,6
	niedriger DAS28	8	10,4
	mittlerer DAS28	55	71,4
	hoher DAS28	12	15,6
Kortisondosis kumulativ	nie Kortison	6	7,8
	< 10g	22	28,6
	>10g;< 30g	36	46,8
	> 30g	13	16,9
durchschnittliche tägliche Kortisondosis	0mg	8	10,4
	< 5mg	10	13,0
	= 5 mg	45	58,4
	>5mg	14	18,2

Tabelle 2: Krankheitsbezogene Daten der 77 untersuchten Patientinnen

¹ Disease Activity Score 28

3.2 Auswertung der Interviewfragebögen und der Aktenlage zur Frakturgeschichte

65 der 77 untersuchten Patientinnen nahmen an der Ermittlung des Sturzrisikos und der Befragung bezüglich vergangener Stürze und erlittener Frakturen teil, die Ergebnisse sind in Tabelle 3 und 4 zusammengefasst. 23% der 65 Befragten sind im vergangenen Jahr gestürzt, cirka 12% häufiger als einmal. Insgesamt geben 54,5% der interviewten Frauen Stürze in der Vergangenheit an. 29 Patientinnen berichten im Interview von Frakturen, 21 von ihnen berichten von mehr als einer Fraktur. Der Großteil der erlittenen Frakturen sind periphere Frakturen, 7 Patientinnen berichten von sowohl peripheren als auch axialen Frakturen. Bei den 12 nicht getesteten und befragten Patientinnen ergaben sich nach Aktenlage bei 50% der Frauen Frakturen, auch hier ist der Großteil der Frakturen peripher. Alle Patientinnen konsultieren regelmäßig ihren Augenarzt.

Patientinnen Frakturgeschichte	Anzahl (n)	Anteil (%)
Frakturen > 25.Lebensjahr	35	45,5
periphere Frakturen	21	60
Fraktur Achsenskelett	6	17,1
periphere und axiale Fraktur	8	22,9

Tabelle 3: Zusammenfassung der Frakturgeschichte des Untersuchungskollektivs

Sturzgeschichte		Anzahl (n)	Anteil (%)
Sturz im letzten Jahr	1-mal	9	13,8
	> 1-mal	9	13,8
Sturz in der Vergangenheit	Ja	42	64,6
	Nein	23	35,4

Tabelle 4: Sturzgeschichte der 65 Testpersonen

3.3 Auswertung der Sturzrisikotestergebnisse

Tabelle 5 zeigt die normwertigen und pathologischen Testergebnisse. 62 der 65 gestesteten Patientinnen zeigt auf Basis der drei durchgeführten Testmethoden ein erhöhtes Sturzrisiko. In circa 30% der Fälle sind alle 3 Testausführungen pathologisch, in 27% 2 und in 23% ein Test (Tabelle 6).

Test	normwertige Testergebnisse n (%)	pathologische Testergebnisse n (%)
Chair- rising Test	5 (6,5)	60 (77,9)
Timed –up and –go Test	32 (41,6)	33 (42,9)
Tandemstand	29 (37,7)	36 (46,8)

Tabelle 5: Übersicht der Testergebnisse

Anzahl pathologischer Ergebnisse	Patientinnenanzahl (n)	Patientinnenanteil (%)
0	3	4,6
1	18	27,7
2	21	32,3
3	23	35,4

Tabelle 6: Anzahl pathologischer Testergebnisse der teilnehmenden Patientinnen

3.4 Analyse der Einflussgrößen auf die Frakturgeschichte

3.4.1 Einfluss der Sturzgeschichte auf die Frakturgeschichte

Die gestesteten und befragten Patientinnen mit Stürzen in der Vergangenheit haben signifikant häufiger Frakturen erlitten ($p=0,001$). 81% dieser Frakturen sind peripher.

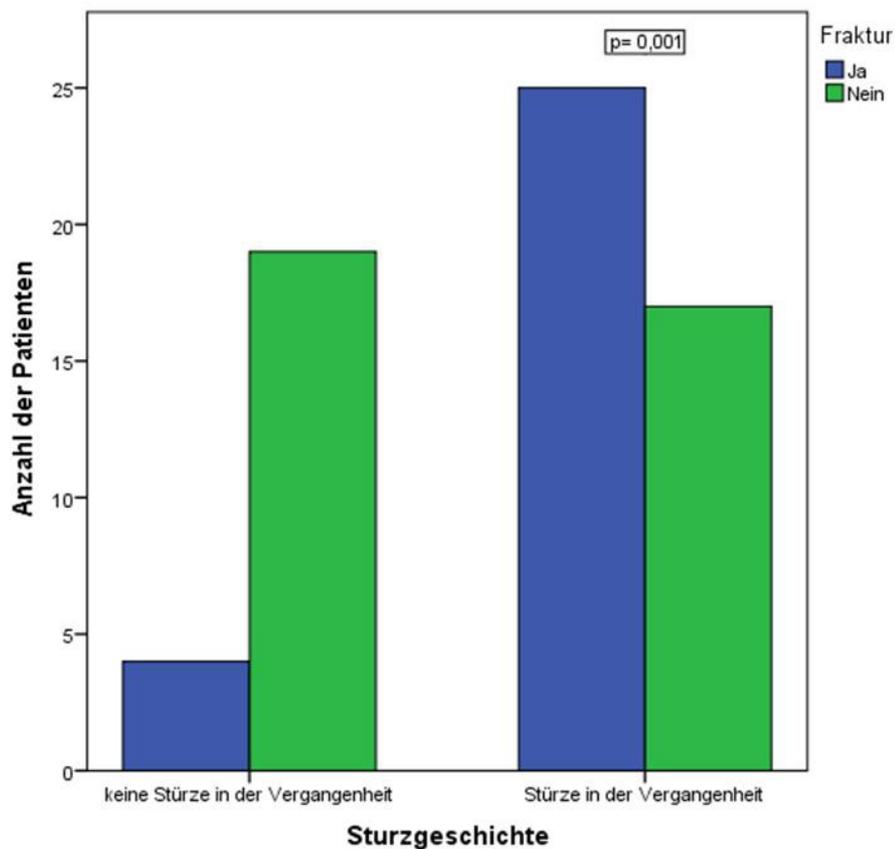


Abbildung 5: Einfluss der Sturzgeschichte auf das Auftreten von Frakturen

Quelle: eigene Darstellung

3.4.2 Einfluss der täglichen und kumulativen Glukokortikoiddosis auf die Frakturgeschichte

Die Patientinnen, die im Krankheitsverlauf durchschnittlich weniger als 5 mg bzw. kein Prednisolon täglich zu sich nahmen, haben signifikant häufiger Frakturen als Patientinnen mit ≥ 5 mg täglich ($p=0,009$).

Die Gruppe der Patientinnen, die zu keiner Zeit Glukokortikoide eingenommen haben, haben signifikant häufiger Frakturen als Patientinnen mit einer regelmäßigen Einnahme ($p=0,04$).

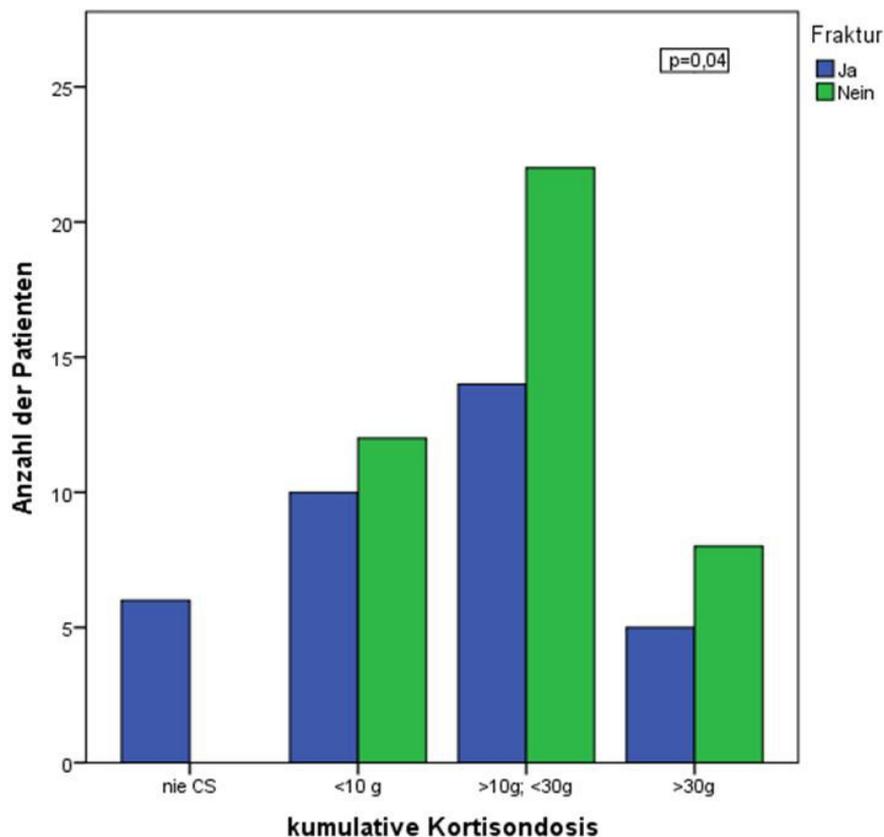


Abbildung 6: Einfluss der kumulativen Kortisondosis auf das Auftreten von Frakturen
Quelle: eigene Darstellung

3.4.3 Einfluss der Verminderung der Knochenmineraldichte auf die Frakturgeschichte

Bei der Einteilung der Knochendichtewerte in osteoporotische und osteopenische Werte ergeben sich keine signifikanten Unterschiede bezogen auf die Frakturhäufigkeit im Untersuchungskollektiv.

3.4.4 Einfluss des BMI, der Raucheranamnese, der Krankheitsaktivität, des Alters und der Zeitspanne der fruchtbaren Jahre auf die Frakturgeschichte

Die Untersuchung der Frakturhäufigkeit in den drei Altersgruppen nach WHO ergibt keine signifikanten Unterschiede ($p=0,46$).

Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in der Frakturhäufigkeit bezüglich des BMI, der Raucheranamnese und der Fruchtbarkeitsdauer.

Auch die Krankheitsaktivität hat in der Einzelanalyse keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Frakturen.

3.5 Analyse der Einflussgrößen auf das Sturzrisiko

3.5.1 Einfluss des Alters, des BMI, der sturzrisikobeeinflussende Medikation, der Krankheitsdauer und der Krankheitsaktivität auf das Sturzrisiko

Patientinnen, die älter als 60 Jahre sind, zeigen häufiger Defizite in allen drei Testbereichen; der Vergleich zu jüngeren Teilnehmerinnen erreicht keine Signifikanz ($p=0,18$).

Normalgewichtige Patientinnen führen in 55,5% der Fälle einen Test nicht korrekt aus; übergewichtige RA-Patientinnen führen zu 84% zwei bzw. drei Tests nicht wie vorgegeben aus. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,009$).

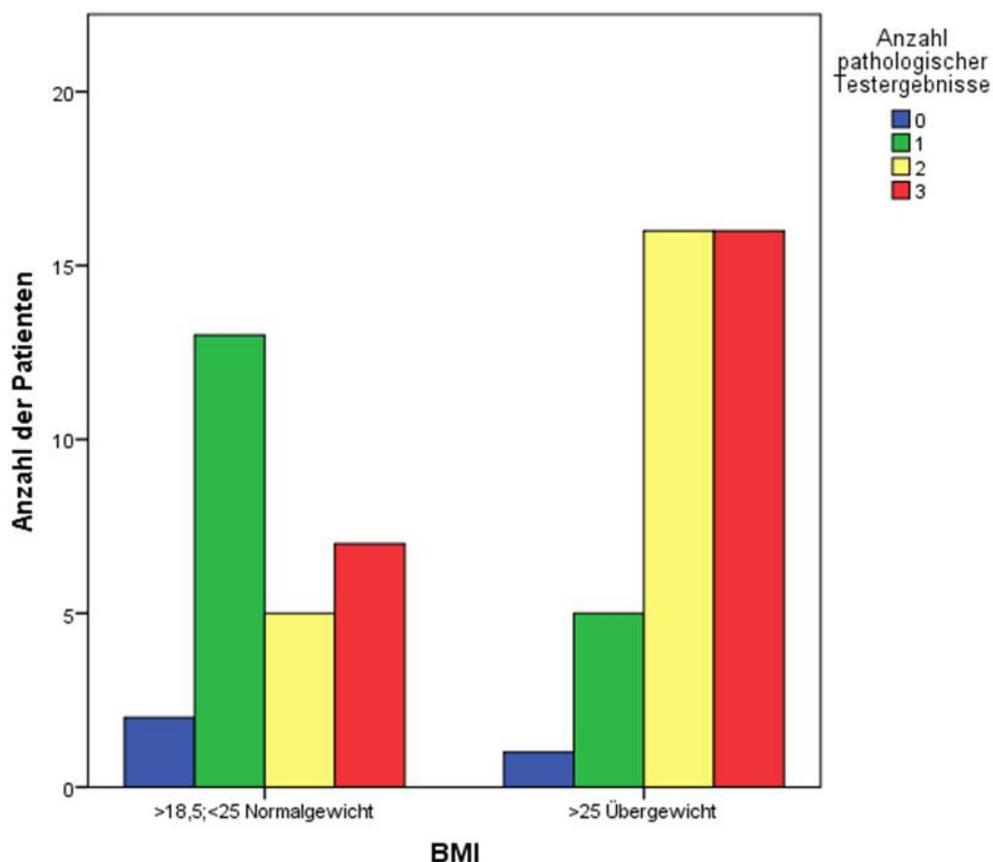


Abbildung 7: Einfluss des BMI auf die Anzahl der pathologischen Testergebnisse

Quelle: eigene Darstellung

71% der Teilnehmerinnen mit hoher Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der Testdurchführungen können drei Tests nicht innerhalb der Vorgaben durchführen. Patientinnen mit niedriger Krankheitsaktivität zeigten häufiger nur ein pathologisches Testergebnis (58%), dieser Unterschied erreicht keine statistische Signifikanz ($p=0,15$).

Die Einnahme von Antidepressiva und anderen sturzrisikoerhöhenden Substanzen sowie die Krankheitsdauer bleiben in der Einzelanalyse ohne signifikanten Einfluss auf die Testergebnisse.

3.5.2 Einfluss der täglichen und kumulativen Glukokortikoiddosis auf das Sturzrisiko

Die Untergruppen bezüglich täglicher und die kumulativer Glukokortikoiddosis zeigen keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl pathologischer Testergebnisse.

3.5.3 Einfluss der Sturzgeschichte auf das Sturzrisiko

Alle in der Vergangenheit gestürzten Patientinnen haben im Gegensatz zu den Teilnehmerinnen ohne Sturzgeschichte ein erhöhtes Sturzrisiko ($p=0,04$). Sie führen prozentual häufiger zwei bzw. drei Tests (74%) nicht innerhalb der Vorgaben aus als Teilnehmerinnen, die in der Vergangenheit nicht gestürzt sind ($p=0,09$).

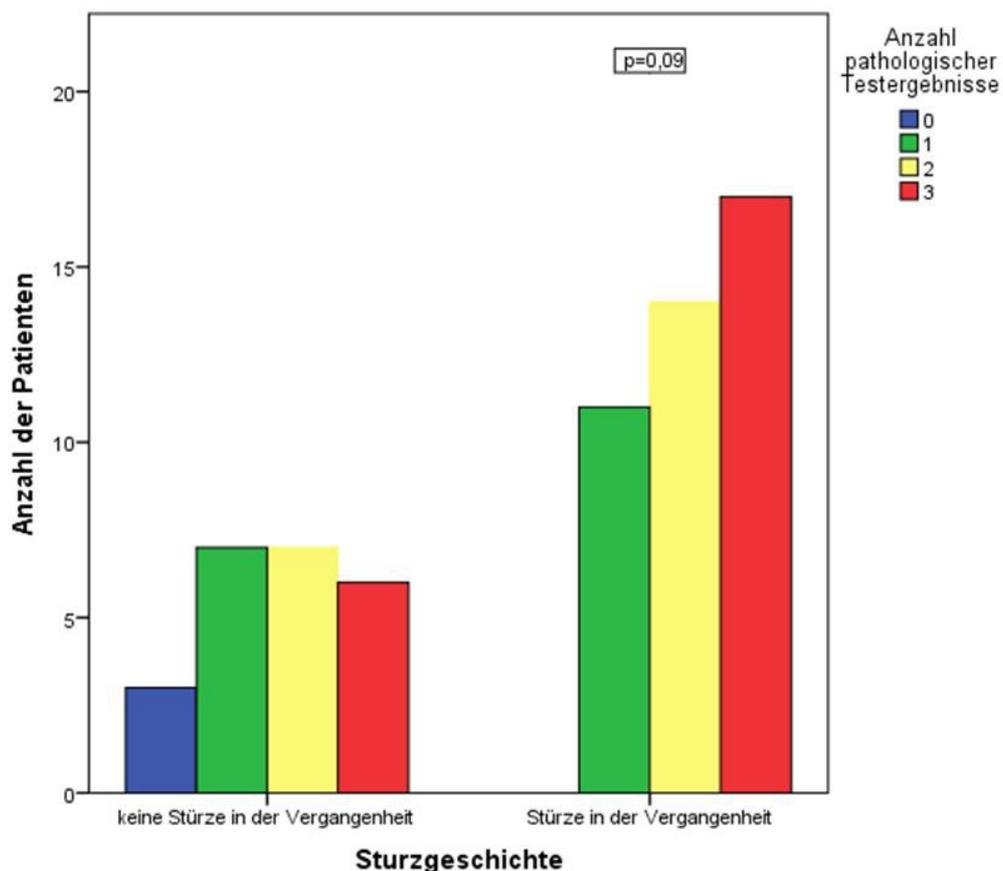


Abbildung 8: Anzahl der pathologischen Testergebnisse bezogen auf die Sturzgeschichte

Quelle: eigene Darstellung

3.5.4 Korrelation der Anzahl der pathologischen Testergebnisse mit RA spezifischen Funktionsfragebögen

Die Anzahl der pathologischen Testergebnisse und die Ergebnisse des Funktionsfragebogens Hannover und des Bewegungsfunktionstests nach Keitel zeigen eine geringe ($r = -0,4$ bzw. $r = -0,2$) Korrelation.

4 Diskussion

4.1 Signifikante Einflussfaktoren auf die Frakturhäufigkeit

Ein signifikanter Einflussfaktor auf das Auftreten von Frakturen sind in unserer Untersuchung, wie auch in einer Studie von Nevitt et al. [81] und in der Arbeit von Järvinen et al [83], Stürze in der Vergangenheit. Die Untersuchungsteilnehmerinnen, die in der Vergangenheit stürzten, haben signifikant häufiger Frakturen (p -Wert=0,001). Diese Frakturen sind signifikant häufiger Frakturen des peripheren Skeletts (p -Wert=0,003) und können Stürzen zugeordnet werden.

Unser Untersuchungskollektiv hat insgesamt eine erniedrigte Knochendichte ($<120\text{g/cm}^3$) und erhält größtenteils (90%) eine dauerhafte Begleittherapie mit Glukokortikoiden. 45,5% unserer Studienteilnehmerinnen haben in der Vergangenheit Frakturen, zumeist (83%) peripherer Lokalisation erlitten. 66% der Patientinnen zeigen in der Frakturanamnese mehr als eine Fraktur. Das Maß der Knochendichteminderung hat hierbei, wie auch in der Arbeit von Järvinen et al. [83] herausgearbeitet, keinen signifikanten Einfluss, wobei alle Untersuchungsteilnehmer eine reduzierte Knochendichte mit mindestens osteopenen Werten vorweisen.

Die systemische Entzündung, die häufig eingesetzte Glukokortikoidtherapie und die Bewegungseinschränkungen in Folge von Schmerzen begünstigen einen Abfall der Knochendichte [7], [26], [27], [28] bei Patienten mit RA. Die erniedrigte Knochendichte geht mit einem erhöhten Frakturrisiko einher. Ein Einfluss von Stürzen[85], Glukokortikoidtherapie und postmenopausalem Status auf das Frakturrisiko wurde bereits in mehreren Studien [62], [86], [87] gezeigt.

Die Frakturen sind verbunden mit der Inanspruchnahme medizinischer Hilfe, Hilfe bei der Bewältigung alltäglicher Aufgaben, zum Teil bleibenden Funktionseinschränkungen, Arbeitsunfähigkeit und mitunter dauerhafter Hilfsbedürftigkeit. Die sozioökonomischen Folgen sind hierbei nur schwer abzuschätzen.

Wir haben uns in unserer Untersuchung auf die Auswertung retrospektiv erhobener Daten und die Durchführung klinischer Testmethoden konzentriert. So war es möglich, einen Überblick über die Einflussfaktoren zu erlangen und die Erstellung eines individuellen Risikoprofils durchzuführen. Eine Empfehlung zu entsprechenden Maßnahmen zur Reduktion des Sturzrisikos konnte gegeben werden. Dies wurde möglich durch in der Vergangenheit regelmäßige ärztliche Konsultationen und angefertigte Dokumentation der RA-Patienten am Klinikum Südstadt in Rostock. Gleichzeitig bestand eine hohe Bereitschaft der Untersuchungsteilnehmer zur Bestimmung ihres Sturzrisikos mit den angewandten Testmethoden.

In unserer Untersuchung zeigt sich, dass Patientinnen, die nie Glukokortikoide eingenommen haben, zu 100% Frakturen erlitten haben. Neben der kumulativen Prednisolondosis weist auch die tägliche Kortisondosis einen signifikanten Einfluss auf die Frakturhäufigkeit auf. Die Patientinnen mit durchschnittlich weniger als 5 mg Prednisolon täglich zeigen anamnestisch signifikant häufiger Frakturen als Patientinnen mit ≥ 5 mg Kortisontagesdosis. Dieses Ergebnis steht mehreren großen Untersuchungen gegenüber. Die Einflussfaktoren auf dieses Ergebnis sind multifaktoriell und auf unterschiedliche Basistherapien, Krankheitsdauer und vor allem Compliance bezüglich der Kortisontherapie zurückzuführen. Eine allgemeingültigen Aussage kann bei aktuell nur kleiner Untersuchungsgruppe und unterschiedlicher Größe der Vergleichsgruppen nicht getroffen werden.

In unserer Untersuchung scheint die Suppression der systemischen Entzündung durch die Glukokortikoidtherapie zum Erhalt der Mobilität einen höheren Stellenwert als die negativen Einflüsse der Steroide auf den Knochenstoffwechsel und die Muskulatur zu haben.

In der vorliegenden Untersuchung konnte nur eine sehr geringe Korrelation der Kortisontagesdosis und der Krankheitsaktivität ermittelt werden. Die durchschnittlich lange Erkrankungsdauer und die unterschiedlichen Basistherapien könnten ursächlich dafür sein. Weiterhin wird das Absetzen einer in der Vergangenheit notwendigen Glukokortikoidtherapie von einigen Patientinnen bei gut eingestellter Krankheitsaktivität abgelehnt. Eine andere Patientengruppe lehnt bei vorliegender Indikation die Einnahme der Steroide auf Grund befürchteter Nebenwirkungen ab. Das

Herstellen eines Zusammenhanges zwischen der Krankheitsaktivität und einer adäquaten Kortisondosis ist in unserer Untersuchung auf Grund dieser Faktoren nicht möglich.

Weitere erhobene Faktoren wie BMI, Raucheranamnese, Dauer der Östrogenproduktion, Alter konnten in der Einzelanalyse nicht als signifikante Einflussfaktoren ermittelt werden. Eine Mutivariate Analyse mit größerem Untersuchungsumfang zur Bildung von Vergleichsgruppen wäre hierbei nötig.

4.2 Signifikante Einflussfaktoren auf das Sturzrisiko

Zum Sturzrisiko bei RA-Patienten gibt es einige retrospektive Untersuchungen, die Faktoren wie hohes Alter, postmenopausaler Status, Glukokortikoidtherapie, Stürze in der Vergangenheit und die damit verbundene Angst erneut zu stürzen und eine lange Krankheitsdauer als sturzrisikoerhöhend beschrieben haben [56], [79], [88], [89]. Auch Faktoren wie eine Therapie mit Antidepressiva und die Glukokortikoid-induzierte Myopathie konnten als Einflussfaktoren auf das Sturzrisiko identifiziert werden [8], [56], [58].

Die Glukokortikoid- induzierte Myopathie ist ein insgesamt seltenes Krankheitsbild, sollte aber bei der Einschätzung des Sturzrisikos bei RA-Patienten nicht vergessen werden. Einen weiteren negativen Einflussfaktor auf die Muskulatur stellen niedrige Vitamin D Spiegel bei chronisch entzündlichen Erkrankungen dar [90].

In Studien zur Sturzhäufigkeit bei RA-Patienten geben durchschnittlich 35% der Untersuchungsteilnehmer an, in der Vergangenheit gestürzt zu sein [56],[88], [89]. In unserer Untersuchung ist dieser Anteil mit 65% der befragten Teilnehmerinnen deutlich erhöht, wobei sogar 12% im vergangenen Jahr häufiger als einmal gestürzt sind. Diese Patientengruppe ist nach einer Studie von Smulders et al. [90] besonders gefährdet erneut zu stürzen. Zusätzlich erhöhen Angst und Unsicherheit [88] das Risiko eines erneuten Sturzes.

Offensichtlich wird die Notwendigkeit der Sturzrisikobestimmung durch das Auftreten, die Art und die Anzahl der Frakturen in der Vergangenheit. Die Patientinnen, die in unserer Studie angaben in der Vergangenheit gestürzt zu sein, haben signifikant häufiger Frakturen (p -Wert=0,003). Die zumeist peripher lokalisierten Frakturen (84%) sind als Folge von Stürzen zu interpretieren. Der Zusammenhang von Stürzen und Frakturen konnte in mehreren Studien unter anderem von Nevitt et al. [81] gezeigt werden.

62 der 65 getesteten Patientinnen haben ein von uns ermitteltes erhöhtes Sturzrisiko. Sie sind besonders gefährdet zu stürzen und in der Folge Frakturen zu erleiden.

Mithilfe der Bestimmung des Sturzrisikos können die Untersuchungsteilnehmerinnen auf ihre individuellen Defizite hingewiesen werden, diese können gezielt geübt werden und somit Stürzen und Frakturen vorbeugen.

Die überwiegend lange Krankheitsdauer (80% > 10Jahre) und das Lebensalter haben in unserer Untersuchung in der Einzelanalyse keinen signifikanten Einfluss auf die Anzahl der pathologischen Testergebnisse. Retrospektiv können keine Unterschiede in den Altersgruppen nach WHO bezüglich der Stürze in der Vergangenheit nachgewiesen werden.

Alle eingeschlossenen Patientinnen sind postmenopausal, bei fehlender premenopausaler Kontrollgruppe kann keine Aussage bezüglich des Einflusses der Postmenopause auf das Sturzrisiko getroffen werden.

Der Zusammenhang zwischen einer positiven Sturzanamnese und einem erhöhten Sturzrisiko konnte in unserer Studie bestätigt werden (p-Wert=0,04).

Als weiterer Einflussfaktor konnte in unserer Untersuchung der BMI identifiziert werden. Übergewichtige Teilnehmerinnen zeigen signifikant Defizite in allen drei Testbereichen. Normalgewichtige Patientinnen weisen häufig nur Defizite in einem gestesteten Bereich auf (p-Wert=0,008). Der Test der bei einem Großteil(76%) der Übergewichtigen auffällig war, ist der TUG-Test. Die Kombination aus Aufstehen von einem Stuhl und zügiges Gehen sind eingeschränkt. Der Großteil (74%) der Übergewichtigen Testteilnehmerinnen ist in der Vergangenheit bereits gestürzt, der Unterschied zu den Normalgewichtigen weist hier keine statistische Signifikanz auf (p-Wert= 0,06). Die tägliche beziehungsweise die kumulative Kortisondosis hat, bezogen auf den BMI, keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Stürze in der Vergangenheit.

Die Bedeutung der Krankheitsaktivität und der in vielen Studien beschriebene Einfluss der Glukokortikoide auf das Sturzrisiko konnte in der hier vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. Die Höhe der kumulativen Glukokortikoiddosis hat keinen signifikanten Einfluss auf die Anzahl der pathologischen Testergebnisse. Die Annahme, dass eine tägliche Kortisondosis die Mobilität erhöht und das Sturzrisiko mindert, konnte nicht bestätigt werden.

Erwartungsgemäß waren bei Patientinnen mit hoher Krankheitsaktivität zum Testzeitpunkt eine höhere Anzahl pathologischer Testergebnisse aufgetreten als bei Teilnehmerinnen mit niedriger Krankheitsaktivität. Prozentual konnten diese Erwartungen bestätigt werden: 71,4% der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität haben Defizite in allen drei Bereichen. Die Teilnehmerinnen mit niedriger Krankheitsaktivität zeigen zu nur 25% eine gleiche Anzahl an Defiziten. Dieser Unterschied erreicht jedoch keine statistische Signifikanz. Ursächlich für den fehlenden Zusammenhang könnte die Messung der Krankheitsaktivität mittels DAS28 sein. Die Einschränkung der unteren Extremität wird, abgesehen von den Kniegelenken, nicht mit in die Berechnung des DAS28 einbezogen. Die RA kann sich in allen Gelenken manifestieren, betrifft aber vor allem die Fingergelenke und die Zehengrundgelenke. Vor allem die Schmerzen im Bereich der Fußgelenke und die Sekundärveränderungen, wie Abflachung des Fußgewölbes, Lateraldeviation der Zehen und Krallenzehen können das Sturzrisiko beeinflussen. Bei Patienten mit derartigen Veränderungen an den Füßen ist die Ermittlung des Sturzrisikos von besonderer Bedeutung. Die Verordnung orthopädischer Schuhe und einer physiotherapeutischen Gangschulung sollte erfolgen.

Die Glukortikoid- induzierte Myopathie spielt in unserer Untersuchungsgruppe keine Rolle.

3 von 65 Patientinnen substituieren nicht regelmäßig Vitamin D, bei der ungleichen Gruppenverteilung ist eine Aussage zum Einfluss des Vitamin D-Spiegels auf das Sturzrisiko bei RA-Patienten nicht möglich.

Die ausschließliche Untersuchung von postmenopausalen Frauen könnte zum hohen Anteil an sturzgefährdeten und in der Vergangenheit gestürzten Patientinnen beitragen.

4.3 Nutzen der angewandten Testmethoden

Der Chair-rising Test (CR-Test), der Timed „up and go“ Test (TUG-Test) und der Tandemstand (TS) sind Testmethoden zur Einschätzung der Kraft der unteren Extremität, der Mobilität und des Gleichgewichts. Der CR-Test wurde erstmalig beschrieben von Csuka et. al [91]. Er findet aktuell Anwendung bei Parkinsonpatienten und wurde bereits in einer Untersuchung von Newcomer aus dem Jahre 1993 als valide Methode zur Einschätzung der Kraft der unteren Extremität bei RA-Patienten beschrieben [92]. Der TUG-Test wurde erstmals in einer Arbeit von Podsiadlo [93] verwendet und findet Anwendung in der Einschätzung der Mobilität von geriatrischen Patienten.

Die Testmethoden sind schnell und einfach durchführbar und durch wenige Maßnahmen standardisierbar. So sollte zur Durchführung des CR-Testes der immer gleiche Stuhl mit einer Sitzhöhe von 45cm genutzt werden. Dieser Stuhl kann in Kombination mit einer 3m entfernten Wendemarkierung auf dem Boden ebenfalls zur Durchführung des TUG-Testes eingesetzt werden. Die Testdurchführung muss nicht zwangsläufig durch ärztliches Personal erfolgen. Eine gute Dokumentation der Testergebnisse ermöglicht die Testbetreuung durch eine Sprechstundenhilfe oder Krankenschwester in Vorbereitung auf die ärztliche Konsultation.

Eine Beeinträchtigung der Kraft der unteren Extremität, der Mobilität und des Gleichgewichts stellen wichtige Einflussfaktoren auf das Sturzrisiko dar. Diese drei Bereiche sind vor allem bei RA-Patienten beeinträchtigt. Die häufig eingesetzte Glukokortikoidtherapie nimmt Einfluss auf die Muskulatur und Kraft der unteren Extremität [57]. Die mögliche Beeinträchtigung kann mit dem CR-Test evaluiert werden. Das Alter, Gelenkschmerzen und Bewegungseinschränkungen im Bereich der Hüft-, Knie- und Sprunggelenke beeinträchtigen die Mobilität. Der Grad der vorliegenden Einschränkungen wird mit dem TUG-Test untersucht. Die Multimedikation und eine Therapie mit Antidepressiva zur Schmerzdistanzierung

beeinflussen das Gleichgewicht der RA-Patienten [56]. Diese Beeinträchtigung kann mit dem TS abgeschätzt werden.

Es existieren bereits Assessmentscores u.a. von der AOK und Pierobon et al. [94] zur Einschätzung des Sturzrisikos. Diese Scores beinhalten jedoch keine Funktionstests. Die von uns angewandten Testmethoden bilden die tatsächliche aktuelle physische Situation der RA-Patienten ab. Die häufige Unterschätzung des tatsächlichen Sturzrisikos, die bei retrospektiver Befragung der Patienten erfolgt, wie Ganz et al. [95]bewiesen haben, kann vermieden werden.

Zusätzlich zur Evaluation des Sturzrisikos besteht die Möglichkeit, die Testmethoden als tägliche Übungseinheit zu nutzen. Die Defizite werden durch die Funktionstests für die Patienten nicht nur anschaulich, sondern auch eigenständig überwachbar. Mit einem Übungsprotokoll erlangt der behandelnde Arzt einen schnellen Überblick über den Übungsverlauf.

Ob die Ermittlung der Defizite und die gezielte Beübung dieser die Gefahr zu stürzen und die Frakturhäufigkeit vermindern, ist in anschließenden Studien zu klären.

Der Funktionsfragebogen von Keitel [96] und nach Hannover [97] sind zur Evaluation des Sturzrisikos bei RA-Patienten nicht geeignet. Die Fragebögen enthalten Fragen zur Mobilität und zur Kraft der unteren Extremität, die Beeinträchtigung wird in der Auswertung bei einem Großteil der Fragen zur Bewältigung von alltäglichen Aufgaben der oberen Extremität jedoch nicht ausschlaggebend abgebildet.

Im Ergebnis unserer Untersuchung können 78% der getesteten Teilnehmerinnen den CR-Test nicht in der vorgegebenen Zeit von 10 Sekunden ausführen. Die Bereiche Mobilität und Gleichgewicht sind bei ca. 50% der Testpersonen eingeschränkt. Defizite in allen drei getesteten Bereichen konnten bei 35,4% der Patienten festgestellt werden.

Bei einem so hohen Anteil an sturzgefährdeten Patientinnen wird der hohe Stellenwert der Sturzrisikobestimmung bei RA-Patienten deutlich.

Für Patienten mit stark eingeschränkter Gehfähigkeit sind die angewandten Sturzttests nicht geeignet, bei diesen ist jedoch ohnehin von einem erhöhten Sturzrisiko auszugehen.

Die von uns eingesetzten Testmethoden wurden von den Untersuchungsteilnehmerinnen gut angenommen. Die schnelle Durchführbarkeit und Auswertung, die einfache Standardisierung und die mögliche Nutzung als tägliche Übung prädestinieren die Testmethoden zur Sturzrisikobestimmung bei RA-Patienten auch im ambulanten Bereich.

Ob die Durchführung der genutzten Testmethoden als Übungseinheiten eine Verbesserung der ermittelten Defizite erbringt, gilt es in weiteren Studien zu untersuchen.

4.4 Grenzen der Untersuchung

In unsere Untersuchung wurden ausschließlich postmenopausale RA-Patientinnen eingeschlossen. Eine Aussage zu fertilen Patientinnen, bzw. männlichen Patienten mit RA ist bezüglich des Sturzrisikos und der Frakturhäufigkeit, sowie deren Einflussfaktoren nicht möglich.

Eingeschlossen wurden nur Patientinnen mit lückenloser Krankheitsdokumentation, die dafür nötigen regelmäßigen Konsultationen am Südstadtklinikum in Rostock lassen auf eine gewisse Schwere der Erkrankung schließen. Die hohe Rate an in der Vergangenheit gestürzten Patientinnen ist mit dem weiblichen Geschlecht und der starken Betroffenheit der Patientinnen zu erklären.

Unsere Untersuchung zum Sturzrisiko wird ergänzt durch eine retrospektive Datenerhebung zu Krankheitsdauer, Glukokortikoidtherapie, Raucheranamnese, Spanne der fruchtbaren Jahre, Sturzgeschichte und erlittenen Frakturen. Fehlerhafte Aktendokumentation und Erinnerung der befragten Patientinnen ist nicht auszuschließen.

Begleiterkrankungen der unteren Extremität, wie Polyneuropathie, operativer Gelenkersatz und andere, werden in unserer Untersuchung nicht in die Auswertung mit einbezogen.

Das Sturzrisiko und die Frakturhäufigkeit sind multifaktoriell beeinflusst, bei unserer kleinen Untersuchungsgruppe mit 77 Teilnehmerinnen ist nach Bildung von Untergruppen das Treffen einer allgemeingültigen Aussage erschwert.

Der durchgeführten Studie fehlt eine Kontrollgruppe mit gesunden Teilnehmerinnen oder jüngeren RA-Patientinnen mit normwertiger Knochendichte. Die Aussage, dass postmenopausale RA-Patientinnen häufiger stürzen und Frakturen haben, als gesunde Probandinnen oder jüngere RA-Patientinnen kann nur durch Quellen belegt werden.

4.5 Ausblick für weitere Untersuchungen

Eine prospektive Untersuchung mit Bestimmung des Sturzrisikos anhand der drei angewandten Testmethoden, die Erarbeitung eines Übungsprogramms und Aushändigung eines Sturz- und Frakturtagebuchs an RA-Patientinnen und eine gesunde Kontrollgruppe sollte erfolgen. Eine erneute Testung und Befragung der Teilnehmerinnen im Intervall kann Auskunft über die Verbesserung der Defizite und die Vermeidung von Stürzen und Frakturen geben.

Weiterhin von Bedeutung wäre eine Vergrößerung des Untersuchungskollektives um das Treffen allgemeingültiger Aussagen zu ermöglichen. Die Miteinbeziehung von männlichen Patienten könnte die Aussagekraft der Studie erhöhen.

Der multifaktorielle Entstehungsprozess der Knochendichteminderung erfordert die Miteinbeziehung der Basistherapie der Rheumatoiden Arthritis.

Des Weiteren sollten in folgenden Untersuchungen Untergruppen mit Beeinträchtigungen der unteren Extremität, wie Polyneuropathie oder Gelenkersatz, gebildet werden, um auch zu diesen Kollektiven Aussagen bezüglich des Sturzrisikos treffen zu können.

5 Zusammenfassung

Patienten mit Rheumatoider Arthritis sind zu einem hohen Prozentsatz Frauen. Diese sind durch die chronische Entzündung, die Kortisontherapie und die veränderte Hormonsituation in der Postmenopause von einem erhöhten Frakturrisiko bedroht.

Unsere Untersuchung befasst sich mit den Einflussfaktoren auf die Frakturrate und das Sturzrisiko dieses Patientenkollektivs, um ein Risikoprofil zu erstellen.

Es erfolgte eine Aktenanalyse zur Erfassung der Glukokortikoiddosis sowie der gesamten Patientengeschichte, ein Patienteninterview zur Sturz- und Frakturgeschichte und die Erfassung des Sturzrisikos mit etablierten klinischen Testmethoden.

In der Auswertung zeigt sich, dass die Hälfte der Patientinnen in der Vergangenheit gestürzt sind, dies geht mit Frakturen und einem weiteren erhöhten Sturzrisiko einher.

In unserer Untersuchung hat neben den Stürzen in der Vergangenheit, vor allem der erhöhte BMI (>25) einen negativen Einfluss auf das Sturzrisiko. Höheres Alter und eine hohe Krankheitsaktivität erhöhen das Sturzrisiko, diese Ergebnisse erreichen jedoch keine statistische Signifikanz.

Die insgesamt erniedrigte Knochendichte und das erhöhte Sturzrisiko fast aller Untersuchungsteilnehmerinnen führt zu einer erhöhten Frakturwahrscheinlichkeit. Patientinnen mit einer täglichen Glukokortikoiddosis ≥ 5 mg haben signifikant seltener Frakturen als Patientinnen ohne tägliche Prednisolondosis, bzw. einer Dosis <5 mg. So scheint die Rolle der Entzündungshemmung zum Erhalt der Beweglichkeit gegenüber der osteokatabolen Wirkung zu überwiegen.

Die angewandten Testmethoden erweisen sich als sehr hilfreich zur Abschätzung der Defizite in Kraft, Koordination und Gleichgewicht bei RA-Patienten und können gleichzeitig als tägliche Trainingseinheit zur Beübung der Defizite genutzt werden. Die bekannten Funktionsfragebögen für RA-Patienten nach Keitel und der Funktionsfragebogen Hannover erfassen das Sturzrisiko nicht.

Eine prospektive Untersuchung mit Bestimmung des Sturzrisikos anhand der drei angewandten Testmethoden, die Erarbeitung eines Übungsprogramms und Aushändigung eines Sturz- und Frakturtagebuchs an RA-Patientinnen und eine gesunde Kontrollgruppe sollte erfolgen. Eine erneute Testung und Befragung der Teilnehmerinnen im Intervall kann Auskunft über die Verbesserung der Defizite und die Vermeidung von Stürzen und Frakturen geben.

Literaturverzeichnis

- 1.Gräfenstein: Klinische Rheumatologie. Ecomed: 2001.
- 2.Schneider et al: Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Steinkopff Darmstadt: 2005.
- 3.Weusten BLAM et al. (1993): Corticosteroid pulse therapy in active rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*23(3):183-192.
- 4.Laan RF et al. (1999): Glucocorticoids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*38:6-12.
- 5.Canalis et al. (2004): Perspectives at glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone*34:593-598.
- 6.Kröger H: Kortison und Osteoporose. Thieme, 1996.
- 7.Haugeberg G et al. (2000): Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43(3):522-530.
- 8.Kazkaz H (2004): Fall related risk factors and osteoporosis in women with RA. *Rheumatology* 43(10):1267-71.
- 9.van Staa TP (2006) Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with RA. *Arthritis Rheum* 54(10):3104-12.
- 10.Estell RR (2003): Pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *American Society for Bone and Mineral Research*:314-16.
- 11.Bartl R: Bisphosphonat Manual: Springer, 2005.
- 12.Paed MJ et al. (1988): Increased ³H-uridine levels in osteocytes following a single short period of dynamic bone loading in vivo. *Calcif Tissue int* 43:92-96.
- 13.Komori T (2013): Functions of the osteocytes network in the regulation of bone mass. *Cell tissue Res* 352(2):191-8.
- 14.Harris EDJ et al. (1990): Rheumatoid arthritis, pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 322:1277-1289.

15. Weyand CM et al. (1995): Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in RA. *J Clin Invest* 95:2120-2126.
16. Fox DA (1997): The role of t-cells in immunopathogenesis of RA. *Arthritis Rheum* 40:598-609.
17. Arend WP (1997): The pathophysiology and treatment of RA. *Arthritis Rheum* 40:595-597.
18. Takayanagi H (2012): New developments in osteoimmunology. *Nature Reviews Rheumatologie* 8:684-689.
19. Nanes MS (2003): Tumor necrosis factor-alpha: Molecular and cellular mechanism in skeletal pathology. *Gene* 325:1-15.
20. Wei S et al. (2005): IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 115:282-290.
21. Wong PK et al. (2006): Interleukin-6 modulates production of T-Lymphocyte-derived cytokines in antigen-induced arthritis and drives inflammation induced osteoclastogenesis. *Arthritis Rheum* 54(1):158-68.
22. Krane SM et al. (1990): Mechanism of matrix degradation in RA. *Ann NY Acad Sci* 580:340-354.
23. Gravallese EM et al. (1998): Identification of cell types responsible for bone resorption in RA and juvenile RA. *Am J Pathol* 152:943-951.
24. Goldring SR (2000): Mechanism of bone loss in inflammatory arthritis: Diagnosis and therapeutic implications. *Arthritis Res* 2:33-37.
25. Alenfeld FE (2000): Detailed analysis of periarticular osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int* 11(5):400-7.
26. Deodhar AA (1996): Bone mass measurement and bone metabolism in RA: a review. *British J of Rheum* 35(4):309-322.
27. Ringe, Kaiser: Cortison und Osteoporose: 20 Tabellen. Thieme, 1996.
28. Sambrook PN (1995): Osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38(6): 806-9.

29. Gough AK et al. (1994): Generalized bone loss in patients with RA. *Lancet* 344:23-27.
30. Riggs BL et al. (1986): Involutional Osteoporosis. *N Engl J Med* 314:1676-86.
31. Weitzmann MN et al. (2005): The role of t-lymphocytes in bone metabolism. *Immunol Rev* 208:154-68.
32. Manolagas SC et al. (2002): Sex steroids and bone. *Recent Prog Horm Res* 57:385-409.
33. Khosla S et al. (2001): The OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 152:5050-55.
34. Eghbali-Fatourehchi G et al. (2003): Role of RANK Ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 111:1120-22.
35. Hofbauer et al. (1999): Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology* 140:4367-70.
36. de Nijs RNJ et al. (2001): Prevalence of vertebral deformities and symptomatic vertebral fractures in corticoid treated patients with RA. *Rheumatology* 40:1375-1383.
37. Vertraeten et al. (1986): Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis: Effect of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 45:852-857.
38. LoCasio et al. (1990): Bone loss in response to longterm glucocorticoid therapy. *Bone Miner* 8:39-51.
39. Laan et al. (1993): Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral mineral content. *Calcif Tissue Int* 52:5-9.
40. Adinoff et al. (1983): Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med* 309:265-268.
41. Reid IR et al. (1992): Bone mineral density of the proximal femur and lumbar spine in glucocorticoid treated asthmatic patients. *Osteoporosis Int* 2:103-105.
42. Dykman DR et al. (1985): Evaluation of factors associated with glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 28:361-368.

43. Kroger H et al. (1994): Decreased axial bone mineral density in perimenopausal women with RA- A population based study. *Ann Rheum Dis* 53:18-23.
44. Lane NE et al. (1995): Rheumatoid arthritis and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 10:257-263.
45. Saag KG et al. (1998): Alendronate for the treatment and prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 339:292-299.
46. Luengo et al. (1991): Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis: A comparative study. *Thorax* 46:803-806.
47. van Staa TP et al. (2003): Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 48:3224-9.
48. Kanis JA et al. (2004): A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 19:893-99.
49. Weinstein RS et al. (1998): Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest* 102:274-282.
50. Weinstein RS (2001): Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord* 2:65-73.
51. Vidal et al. (1998): Osteoprotegerin mRNA is expressed in primary human osteoblast-like cells: Down regulation by glucocorticoids. *J Endocrinol* 159:191-5.
52. Ohnaka K et al. (2004): Glucocorticoid enhances the expression of dickkopf-1 in human osteoblasts: Novel mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun* 318:259-264.
53. Suzuki Y et al. (1983): Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism* 32:151-6.
54. Rubin MR et al. (2002): The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis. A re-examination of the evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4033-4041.
55. Maziotti G et al. (2007): Glucocorticoid induced osteoporosis: clinical and therapeutic aspects. *Arq Bras Endocrinol Metab* 51:8.

56. Armstrong et al. (2005): Occurrence and risk factors for falls in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 64:1602-4.
57. Pereira RM et al. (2011): Glucocorticoid induced myopathy. *Joint Bone Spine* 78:41-4.
58. Schakman O et al. (2008): Mechanism of glucocorticoid-induced Myopathy. *Journal of Endocrinology* 197:1-10.
59. Durward G et al. (1999): Detection of risk of falling and hip fracture in women referred for bone densitometry. *Lancet* 354:220-1.
60. Hayashibara M et al. (2010): Incidence and risk factors of falling in ambulatory patients with RA: a prospective 1-year study. *Osteoporos Int* 21:1825-1833.
61. Cortet B et al. (1995): Bone tissue in RA (1). Bone mineral density and fracture risk. *Rev Rheum Engl Ed* 62:197-204.
62. Norimatsu H (2001): Osteoporosis and fracture in RA. *Clin Calcium* 115:589-592.
63. Cooper C et al. (1995): Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis* 54:49-52.
64. Yelin E et al. (1987): The work dynamics of the person with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 30:507-512.
65. Sokka T et al. (1999): Work disability in Rheumatoid arthritis 10 years after diagnosis. *J Rheumatol* 8:1681-1685.
66. Merkesdal et al. (2002): Gesundheitsökonomie: Forschung im Bereich der chronischen Polyarthrit. *Zeitschrift für Rheumatologie* 61:21-5.
67. Allaire SH et al. (1994): The costs of Rheumatoid Arthritis. *Pharmacoeconomics* 6:513-522.
68. Scheidt-Nave C: Bundesgesundheitsblatt, -gesundheitsforschung, -gesundheitsschule, 2001.
69. Hadji P et al. (2013): The epidemiology of osteoporosis: Bone evaluation study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztl Int* 110:52-7.

- 70.Konnopka A et al. (2009): The health and economic consequences of osteopenia- and osteoporosis-attributable hip fractures in Germany: estimation for 2002 and projection until 2050. *Osteoporos Int* 20:1117-1120.
- 71.Cooper et al. (1997): The crippling consequences of fractures and their impact of life quality. *Am J Med* 103:12-9.
- 72.Ross PD et al. (1997): Clinical consequences of vertebral fractures. *Am J Med* 103:30-43.
- 73.Leidig-Bruckner et al. (1997): Clinical grading of spinal osteoporosis: quality of life components and spinal deformity in women with chronic low back pain and women with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res* 12:663-675.
- 74.Ettinger et al. (1992): The study of Osteoporotic fractures research group contribution of vertebral deformities to chronic back pain and disability. *J Bone Miner Res* 7:449-456.
- 75.Huang C et al. (1996): Vertebral fractures and other predictors of physical impairment and health care utilization. *Arch Intern Med* 156:2469-2475.
- 76.Leidig et al. (1990): A study of complaints and their relation to vertebral destruction in patients with osteoporosis. *Bone Miner* 8:217-229.
- 77.Cook DL et al. (1993): Quality of life issues in women with vertebral fractures due to osteoporosis. *Arthritis Rheum* 36:750-6.
- 78.Kershan-Schindel A et al. (2001): A neuromuscular test battery for osteoporotic women. a pilot study. *Am J Phys med Rehabil* 80:351-357.
- 79.Tinetti ME et al. (1988): Risk factors among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 319:1701-7.
- 80.van der Velde et al. (2006): Risk of falls after withdrawal of fall-risk increasing drugs: a prospective cohort study. *British J of Pharmacology* 63:232-237.
- 81.Nevitt MC et al.: Falls and fractures in older women. In: Falls, balance and gait disorders in the elderly. Paris: Elsevier, .
- 82.Felsenberg et al. (1999): Knochendichtemessung mit Zwei-Spektren-Methoden. *Radiologie* 3:186-193.

- 83.Järvinen et al. (2015): Osteoporosis: the emperor has no clothes. *J Intern Med* 277:662-673.
- 84.Stanmore et al. (2013): Fall incidence and outcomes of falls in a prospective study of adults with RA. *Arthritis Care Res* 65:737-744.
- 85.Michel BA et al. (1993): Fractures in rheumatoid arthritis:an evaluation of associated risk factors. *J Rheumatol* 20:1666-1669.
- 86.Hooyman JR et al. (1984): Fractures after rheumatoid arthritis: a population based study. *Arthritis Rheum* 27:1353-1361.
- 87.Jamison et al. (2003): Correlates of falls and fear of falling among adults with RA. *Arthritis Rheum* 49:673-680.
- 88.Oswald AE et al. (2006): Prevalence and associated factors for falls in women with established inflammatory polyarthritis. *J Rheumatol* 33(4):690-4.
- 89.Bogaerts A et al (2011): Changes in balance, functional performance and fall risk following whole body vibration training and vitamin D supplementation in institutionalized elderly women. A 6 month randomized controls trial. *Gait Posture* 33(3):466-72.
- 90.Smulders et al. (2009): Fall incidence and fall risk factors in people with RA. *Ann Rheum Dis* 68:1795-6.
- 91.Csuka et al. (1985): Simple method for measurement of lower extremity muscle strength. *Am J Med* 78:77-81.
- 92.Newcomer AL et al. (1993): Validity and reliability of the timed-stands test for patients with RA and other chronic diseases. *J Rheumatol* 20:21-27.
- 93.Podsiadlo et al. (1991): The timed "up and go": a test of basic functional mobility for frail in elderly persons. *J AM Geriatr Soc* 39:142-8.
- 94.Pierobon et al.: Sturzprävention bei älteren Menschen. Georg Thieme Verlag, 2007.
- 95.Ganz DA et al. (2005): Monitoring falls in cohort studies of community-dwelling older people: effect of the recall interval. *J Geriatr Soc* 53:2190-4.

96. Keitel W et al. (1971): Ermittlung der prozentualen Funktionsminderung der Gelenke durch einen Bewegungsfunktionstest in der Rheumatologie. Deutsches Gesundheitswesen 26:191-193.

97. Raspe HH et al.: Der Funktionsfragebogen Hannover (FFbH): Ein Instrument zur Funktionsdiagnostik bei polyartikulären Gelenkerkrankungen. Schattauer, 1999.

Thesen

1. Die Rheumatoide Arthritis ist die häufigste chronisch-entzündliche Gelenkerkrankung mit einer Prävalenz von 0,8-1,4% in der deutschen Bevölkerung. Frauen sind dreimal so häufig betroffen wie Männer.
2. Trotz moderner Therapiestrategien stellen Glukokortikoide weiterhin eine Ergänzung zur Basistherapie dar.
3. Die Rheumatoide Arthritis ist mit einem erhöhten Risiko an einer Osteoporose zu erkranken assoziiert. Das Sturz- und Frakturrisiko ist bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis erhöht.
4. Die Wirkung der Glukokortikoide auf den Knochenstoffwechsel ist vielfältig. Es kann eine Einteilung in direkte und indirekte Wirkungen vorgenommen werden.
5. Eine hohe Krankheitsaktivität, eine positive Sturzanamnese und ein BMI >25 sind mit einem erhöhten Sturzrisiko assoziiert.
6. Patientinnen mit positiver Sturzanamnese haben signifikant häufiger Frakturen.
7. Patientinnen, die im Krankheitsverlauf durchschnittlich weniger als 5mg bzw. kein Prednisolon zu sich nahmen, haben signifikant häufiger Frakturen als Patientinnen mit ≥ 5 mg täglich.
8. Der Chair-rising-Test, der Timed „up-and go“-Test und der Tandemstand erweisen sich als hilfreich zur Abschätzung der Defizite in Kraft, Koordination und Gleichgewicht bei Patientinnen mit Rheumatoider Arthritis und können gleichzeitig als Trainingseinheit genutzt werden. Die etablierten Funktionsfragebögen nach Keitel und Hannover erfassen diese Defizite nicht.

Anhang

Originalarbeiten

Schober HC, Maass K, Maass C, Reisinger EC, Schröder G, Kneitz C (2011): Wertigkeit von Sturzrisikotests bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis. Zeitschrift für Rheumatologie 70:609.

Die Originalarbeit ist ein Teil der Dissertation.

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt.

Katharina Kasch, Rostock Januar 2018

Lebenslauf

Name Katharina Juliane Kasch, geborene Maaß
Anschrift Schwaaner Landstraße 36 e, 18059 Rostock
Geboren 12. April 1984 in Rostock
Familienstand verheiratet, zwei Kinder

Ausbildung

2004 Abitur in Bad Doberan
2004-2010 Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock
seit 2008 Promotion am Klinikum Südstadt in Rostock in der Abteilung für Rheumatologie

Berufstätigkeit

seit 2011 Assistenzärztin für Innere Medizin am Klinikum Südstadt in Rostock

Danksagung

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Schober für das interessante Dissertationsthema und die ausdauernde Betreuung. Seine vielseitigen Anregungen und die stete Diskussionsbereitschaft haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Bei Herrn Prof. Kneitz bedanke ich mich für die Bereitstellung der Patientenakten und die Möglichkeit der Befragung und Testung der Patientinnen in den Räumen der Rheumatologischen Tagesklinik und Fachambulanz.

Daneben möchte ich mich bei den Patientinnen für ihre Bereitschaft zur Teilnahme an meinen Untersuchungen bedanken.

Besonders bedanken möchte ich mich an dieser Stelle bei meinen Eltern die mir jederzeit Inspiration, Ansporn und Feedback gaben, meinen Brüdern mit Familie und all meinen lieben Freunden die mir während der gesamten Doktorandenzeit jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Nicht zuletzt danke ich meinem Ehemann und meinen Kindern für ihr Verständnis und ihre Ausdauer bis zur Fertigstellung meiner Arbeit.