

## **Schilddrüse und Knochen**

### **Einleitung**

Osteoporose ist mit Frakturen assoziiert, die mit einer beträchtlichen Morbidität, Mortalität und Kosten im Gesundheitswesen einhergehen. Ihre Komplikationen, besonders die damit verbundenen Frakturen, beeinträchtigen nicht nur die Gesundheit und Lebensqualität des betroffenen Individuums, sondern stellen eine zunehmende Belastung für die Gesundheitssysteme in Deutschland und weltweit. So betrug im Jahr 2003 die Gesamtsumme der direkt auf die Osteoporose zurückzuführenden Kosten in Deutschland 5,4 Milliarden Euro. Das macht etwa 3,5 % der Gesamtausgaben im Gesundheitssystem durch gesetzliche und private Krankenkassen aus. Aufgrund der höheren Lebenserwartung und einer alternden Bevölkerungsstruktur ist in den kommenden Jahren mit einem starken Anstieg zu rechnen (Häussler B, 2007; Hadji P, 2013).

Die Frakturanfälligkeit hängt von der mechanischen Festigkeit der Knochen im Verhältnis zu den Kräften ab, denen er ausgesetzt wird. Der Muskelschwund (Sarkopenie) trägt einerseits zu einem erhöhten Sturzrisiko bei. Andererseits adaptiert sich der Knochen über die Muskelkraft an die bei freiwilligem Gebrauch erzeugten mechanischen Kräfte, die bei Muskelkontraktionen auftreten. Dabei besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Muskulatur, der Knochenstruktur und –Festigkeit. Genetische Gegebenheiten, Entwicklung, Endokrinologie und Lebensweise beeinflussen sowohl Muskel als auch Knochen.

Bedingt durch unsere Zivilisationsgesellschaft führt eine Minderbeanspruchung des Muskel-Knochensystems zu einem Anpassungsprozess, der sich bei einer Knochendichtemessung als eine "Osteopenie" zu erkennen gibt. Eine solche "Osteopenie" entspricht deshalb keinem Frühsymptom einer Erkrankung, sondern sie ist physiologisch. Sie umfaßt vermutlich die Mehrheit der etwa 30% aller über 60-jährigen, die nach der häufig falsch interpretierten WHO-Definition bei einem statistischen Schwellenwert (T-score) von  $\leq -2,5$  sogar eine „Osteoporose“ haben sollen. Erst wenn eine Fraktur eingetreten ist, oder wenn das Symptom Osteopenie auf krankheitswertigen Stoffwechselstörungen beruht, handelt es sich nach Sozialgesetzbuch V um eine Krankheit. Zahlreiche Studien mangeln daran, daß Apparatediagnostik und nicht dieser Zusammenhang im Studienkonzept berücksichtigt wird, so daß deren Ergebnisse ein inkomplettes Verständnis hervorbringen.

Der Experten-Konsens der "WHO collaborating centers" von Lissabon 2002 führte zu einer revidierten Definition der Osteoporose nun als *reduzierte Festigkeit* des Knochens. Nicht die Knochenmasse, sondern Materialeigenschaft und Architektur des Knochens werden über ein biomechanisches Regelsystem kontrolliert (Frost HM, 1995; Seeman E, 2003). Der natürliche Stimulus für das Regelsystem besteht aus Verformungen des Knochens, induziert durch regionale Muskelkontraktionskräfte in Verbindung mit der Gravitation. Das Kräfteverhältnis erreicht hierbei 5:1 zum Körpergewicht! Osteozyten (Knochenzellen) reagieren auf diese Kräfte und setzen eine Signalkette in Gang, von der die Tätigkeit von Osteoblasten (Knochen bildende Zellen) und Osteoklasten (Knochen abbauende Zellen) abhängt (Gluhak-Heinrich J, 2003).

Die Festigkeit des Knochens ergibt sich somit aus:

1. primären Störungen der Knochen bildenden Zellen (primäre Erkrankung);
2. mechanischer Minderbeanspruchung des Knochens (häufigste Ursache);
3. systemisch induzierten Verschiebungen des System-Setpunktes z.B. durch Hormone (sekundäre Erkrankung);
4. Alterung einzelner Komponenten des Systems (z.B. Neurodegeneration, Sarkopenie, u.a.).

Die Schilddrüsenfunktion oder -Hormongabe greifen hierbei unter Punkt 3 am System Knochen-Muskel an.

In Deutschland wurden bereits 2006 **mehr als eine Milliarde Tagesdosen** Schilddrüsenhormone verordnet (Pharmazeutische Tageszeitung 45, 2007). Schilddrüsenhormon wird häufig zur Behandlung von Funktionsstörungen des Organs, nach Schilddrüsenoperation und auch als Hormonersatztherapie bei Patienten mit einem Schilddrüsenkrebs eingesetzt. Während gutartige Erkrankungen der Schilddrüse häufig sind und dementsprechend die Verschreibung und Einnahme von Schilddrüsenhormonen weit verbreitet ist, tritt der Schilddrüsenkrebs eher selten auf, jedoch nimmt letztere Erkrankung zu. Die Behandlung mit Schilddrüsenhormon erfolgt über lange Zeiträume bis zeitlebens. Daher steht die Schilddrüsenhormongabe mit der Unterdrückung der Ausschüttung von Schilddrüse stimulierendem Hormon (TSH) im Verdacht, negative Auswirkungen auf den Knochen zu haben. In der Literatur findet sich begrenzte und widersprüchliche Evidenz zum nachteiligen Effekt einer Schilddrüsenhormongabe bei verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen auf den Knochen. Die Auswirkung einer Schilddrüsenhormonbehandlung auf die Unterdrückung der Ausschüttung von TSH aus der Hirnanhangsdrüse ist hierbei von besonderer Bedeutung. Die

Ergebnisse zahlreicher deskriptiver Studien waren kontrovers, sowohl die Studienpopulation betreffend, als auch die Auswirkungen auf verschiedene Knochen am Skelett und in Bezug auf die Dosisabhängigkeit der Auswirkungen. Um dies näher zu beschreiben, müssen die verschiedenen Studienansätze erläutert werden.

Querschnittsstudien, in denen die Prävalenz (das Vorhandensein) einer Störung am Knochen bewertet wird, beinhalten keine kausale Wechselbeziehung zwischen der Gabe von Schilddrüsenhormon und dem Knochen. Es liegen hier meist zu kleine Patientenkohorten vor, ein unzureichendes Studiendesign oder Patientengruppen unterschiedlicher und vermischter Behandlungsursachen für die Schilddrüsenhormongabe. Der Einschluß von Patientinnen nach der Menopause bringt den Nachteil zusätzlicher Effekte wie Alterung und Hormonverlust mit ein.

Längsschnittstudien, in denen prämenopausale Frauen oder Männer untersucht und mit gesunden Kontrollen verglichen werden, sind eher selten.

Mit einigen beschreibenden und auch mit systematischen Literaturanalysen wurde versucht, die Evidenzbasis zu verbessern. Es fanden sich lediglich zwei Metaanalysen, in denen die Auswirkung der Schilddrüsenhormonbehandlung auf Ergebnisse von Querschnittsuntersuchungen bei TSH-suppressiven Dosen beschränkt war (Uzzan B, 1996; Faber J, 1994).

Bei einer endogenen Schilddrüsenüberfunktion wird Knochenumbau aktiviert und stimuliert, so daß daraus ein irreversibler Knochenverlust entsteht (Ziambaras K, 1998). Es wird angenommen, daß die Einnahme von Schilddrüsenhormon für ähnliche Auswirkungen verantwortlich ist (Lauwers A, 1997). Dadurch, daß die sehr eng verknüpfte Osteoklasten-Osteoblasten Aktivität entkoppelt wird, überwiegt letztendlich der Knochenabbau gegenüber dem -anbau (Baran DT, 1994; Bassett JH, 2003; Lauwers A, 1997; Vestergaard P, 2003). Dies manifestiert sich feingeweblich im kortikalen und im trabekulären Knochen (Allain TJ, 1993; Greenspan SL, 1999).

Die endogene Schilddrüsenüberfunktion führt aber auch in erheblichem Maße zu neuromuskulären Beschwerden, klinischer Schwäche und sensomotorischer Neuropathie (Duyff RF, 2000). Diese Symptome sind umkehrbar, wenn die Schilddrüsenüberfunktion

durch medikamentöse Behandlung normalisiert wird (Olson BR, 1991; Brennan MD, 2006; Dubois S, 2008; Klein I, 2000; Olson BR, 1991; Ramsay ID, 1966; Zürcher RM, 1989). Gleichwohl sind Informationen darüber rar, ob auch die Schilddrüsenhormonmedikation eine neuromuskuläre Dysfunktion verursacht.

Spätestens bei Erwachsenen ist ein intakter Knochenumbauzyklus essentiell, um die mechanische Integrität und Festigkeit des Knochens aufrecht zu erhalten (Bassett JH, 2003). Dabei werden in einem dynamischen Prozess des Knochenumsatzes (Williams GR, 2009), Mikroschäden im Knochenmaterial repariert und dabei die Knochenarchitektur umgebaut, so daß Flexibilität und Widerstand gegen Kräfte automatisch maximiert werden (Murphy E, 2004; Ziambaras K, 1998). Nicht Hormone, parakrine oder Ernährungsfaktoren, sondern Rückkoppelungsmechanismen, beruhend auf physischem Stress und Verformungen kontrollieren und konditionieren die Adaptation des Knochens, verursacht durch die zugehörigen Muskelgruppen (Hasegawa Y, 2000). Mechanische Kräfte auf den Knochen definieren seine Geometrie und Funktion. Infolgedessen ist die Muskelkraft als Determinante erster Ordnung für die biomechanische Knochenqualität anzunehmen (Ferretti JL, 2000; Hasegawa Y, 2000; Hasegawa Y, 2001; Seeman E, 2003).

Im Zusammenhang mit der interaktiven Abhängigkeit des muskuloskeletalen Systems können auch alternative Mechanismen zu einer nachteiligen Wirkung des Schilddrüsenhormons auf den Knochen führen. Es wurde vermutet, daß der Knochenverlust von solchen metabolischen Wirkungen auf Knochenzellen oder der synthetisierten Matrix herkommt (Allain TJ, 1993; Bassett JH, 2003; Heijckmann AC, 2005; Lauwers A, 1997; Mosekilde L, 1990; Murphy E, 2004), gleichbedeutend mit der zuvor erwähnten Störung des Knochenumbaus.

Die periphere quantitative Computertomographie (pQCT) bietet als nichtinvasive Methode einige nützliche Architektur- und Festigkeitsparameter um ein Modell dieser funktionalen Interaktionen zu untersuchen (Ferretti JL, 2000; Hasegawa Y, 2000). Sie bietet im Gegensatz zur Zweienergie-Röntgenabsorptiometrie (DXA) dreidimensionale Informationen (Cummings SR, 2002; Seeman E, 2003), die Knochenarchitektur beinhaltet. Damit ist es möglich, unterschiedliche Effekte im kortikalen und trabekulären Knochen separat zu bestimmen (Ross DS, 1994; Greenspan SL, 1999; Horikoshi T, 1999).

Da der Zusammenhang von Knochenarchitektur, -Festigkeit und Muskelkraft im Kontext mit einer Schilddrüsenhormontherapie in verfügbarer Literatur vernachlässigt wurde, war das Ziel unserer kontrollierten, longitudinalen Beobachtungsstudie herauszuarbeiten, ob

Schilddrüsenhormon irgendeinen oder unterschiedliche Effekte auf die Knochendichte am peripheren oder zentralen Meßort auf die Knochenfestigkeit oder die Griffstärke verursacht. Dabei wurden biochemische Marker der Schilddrüsen- und Leberfunktion sowie Kalzium und Knochenmetabolismus untersucht, um deren Auswirkung zu erfassen. Es wurden prämenopausale Frauen, Männer und Kontrollen eingeschlossen, um Alters- oder Hormon bedingte Einflüsse auszuschließen.

Zusammenfassend war Hintergrund für unsere daraus erfolgende Studie (Schneider et al, 2012):

- Schilddrüsenhormon ist eine sehr häufig verschriebene Medikation und wird oft auch lebenslang eingenommen, z. B. als medikamentöse Nachsorge beim Schilddrüsenkarzinom,
- es ist bekannt, dass eine TSH-suppressive Dosierung eine exogene (iatrogene) Hyperthyreose verursacht,
- es wird diskutiert und vermutet, dass Schilddrüsenhormon und die damit zusammenhängende Stoffwechsellage einen negativen Effekt auf den Knochen hat,
- bisher wurde diese Hypothese hauptsächlich anhand von Querschnittsstudien überprüft,
- viele dieser Studien hatten nur einen geringen Umfang,
- schlossen meist nur Frauen und häufig nur postmenopausale Frauen ein,
- oft wurde bei den Patientenkollektiven nicht differenziert hinsichtlich der zugrunde liegenden Diagnose und Art der Schilddrüsenhormontherapie,
- aus den Studienergebnissen war nicht ersichtlich, welche Skelettstelle am meisten gefährdet ist,
- insbesondere untersuchte keine Studie die Muskel-Knochen-Beziehung,
- aufgrund des gegenwärtigen Stands der Forschung ist ein negativer Schilddrüsenhormon-Effekt auf Knochendichte, Knochenstoffwechsel und Muskelkraft unklar.

### **Ziele der Studie**

Die primären Studienendpunkte wurden als absolute jährliche Veränderung vom Ausgangswert der Knochendichte und -festigkeit definiert sowie der maximalen Griffstärke.

Sekundäre Studienendpunkte waren definiert als absolute Änderung vom Ausgangswert der biochemischen Marker des Kalzium- und Knochenmetabolismus.

Es wurden 2 Fragestellungen definiert:

1. gibt es Schilddrüsenhormoneffekten in Patientengruppe unter Therapie im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe ohne Levothyroxin?

2. gibt es dosisabhängige Effekte bei Schilddrüsenkarzinom-Patienten unter TSH-suppressiver Therapie verglichen mit Strumapatienten unter Substitutionstherapie?

Um geschlechtsabhängige Effekte zu differenzieren, wurden männliche mit weiblichen Patienten verglichen. Es wurden dabei nur prämenopausale Frauen eingeschlossen, um das Östrogendefizit und damit den hormonellen Einfluss auf den Knochen in der Postmenopause auszuschließen.

## Methodik

Als Studiendesign wurde eine prospektive, kontrollierte Kohortenstudie ausgelegt (Abbildung 1). Rekrutiert wurden die Patienten innerhalb eines halben Jahres. Im Durchschnitt nach einem Jahr wurden die Patienten einer Follow-up-Untersuchung unterzogen.

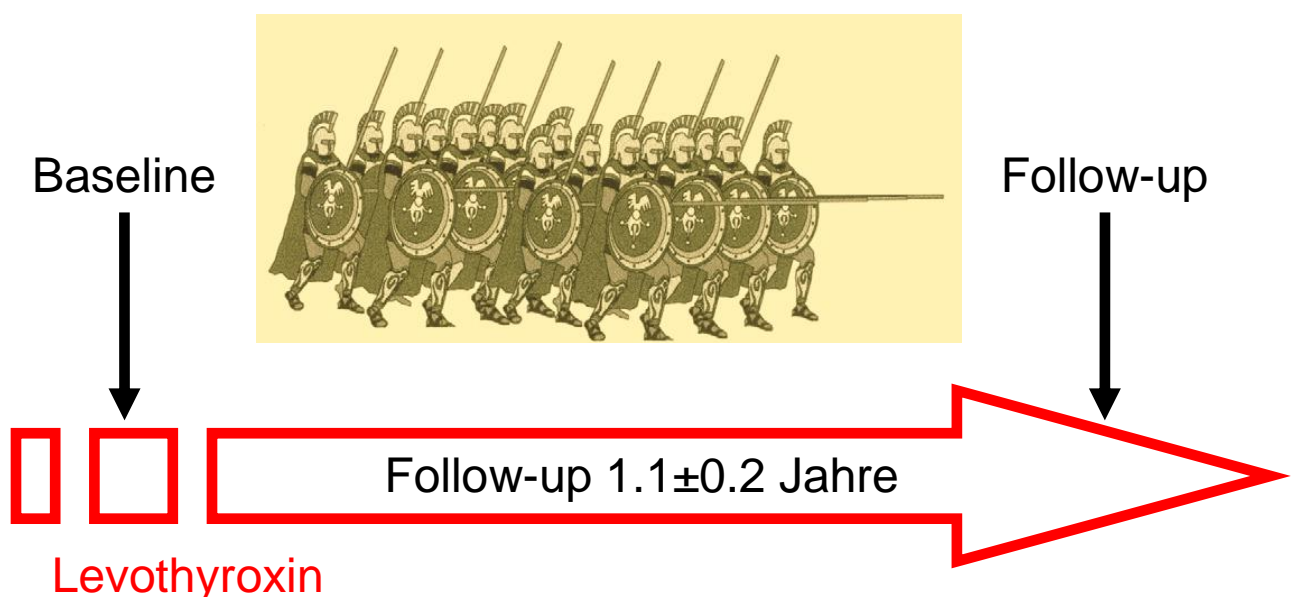


Abbildung 1

Die statistische Power der Studie wurde so definiert, daß die Signifikanz als grenzwertig bei einem Niveau von  $\alpha=0.05$  und als signifikant bei  $\alpha=0,01$  angenommen wurde. Die angenommene in-vivo Reproduzierbarkeit aller Knochendichteparameter von 2% (tatsächlich liegt sie bei 1%) setzt somit eine Gruppenstärke von 23 Probanden voraus, um eine Veränderung von 2% bei einem Signifikanzniveau von 1% nachzuweisen. Das nachfolgende Studieneinschlußdiagramm zeigt, dass diese biometrischen Voraussetzungen erfüllt wurden (Abbildung 2).

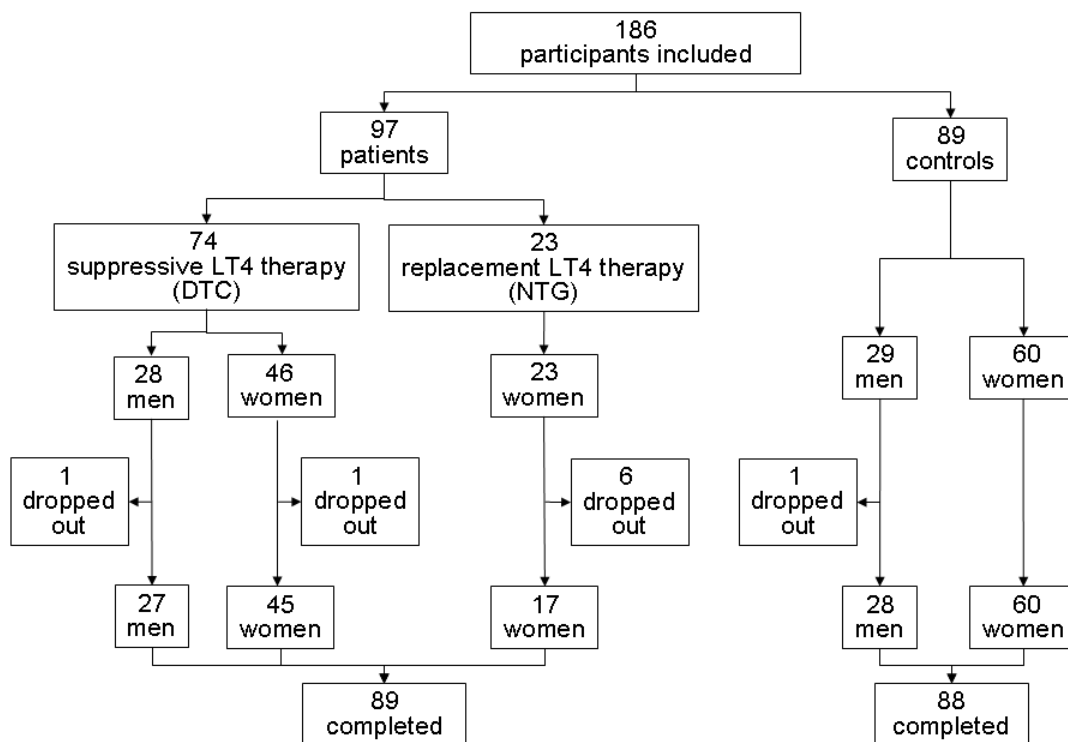


Abbildung 2: DTC= differenziertes Schilddrüsenkarzinom, NTG= non-toxic goiter (blande Struma).

Die Einschlußkriterien umfaßten Patienten/-innen mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom und Patienten mit euthyreoter Struma unter Schilddrüsenhormontherapie sowie Probanden/-innen im Altersbereich von 20 bis 55 Jahren.

Ausschlußkriterien waren für Patienten und Kontrollen: vorangegangene Schilddrüsenüberfunktion, jede Erkrankung, die sich auf den Knochen, das muskuloskeletale

oder Nervensystem auswirken kann, Einnahme von Kalzium, Vitamin D, Calcitriol, Dihydroxycholesterol, Bisphosphonate welche den Knochenmetabolismus beeinflussen, postoperativer Hypoparathyroidismus, vorhandene Knochenmetastasen, ein Body Mass Index <18 und >30, physische Behinderung oder kompetitive Sportarten.

Folgende Parameter wurden bei Patienten und Kontrollen bestimmt (Abbildung 3):

Die Schilddrüsenfunktion wurde erfasst mit fT3, fT4 und TSH, der Kalziumstoffwechsel wurde über das Calcium (Ca), Phosphat (P) und Calcitonin (CT) bestimmt. Mehrere Parameter des Knochenstoffwechsels wurden bestimmt (AP, OC, PICP), sowie ein Knochenabbauparameter (ICTP). Die zentrale Knochendichte wurde mit der üblichen DXA-Methode an den Hüften und der Lendenwirbelsäule gemessen. Zudem wurde die periphere Knochendichte und -festigkeit mittels der pQCT-Methode am ultradistalen Radius gemessen. Um den Einfluss der Muskelkraft zu erfassen, wurde die maximale Griffstärke mit Hilfe eines Dynamometers gemessen. Über die Knochenparameter am ultradistalen Radius und den Test an der dazu gehörige Unterarm-Muskulatur war es möglich die Muskel-Knochen-Beziehung zu untersuchen.

In der Baseline-Analyse wurden alle Untersuchungsparameter zu Studienbeginn **gemessen** und signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Teilnehmeruntergruppen mit dem unabhängigen t-Test bestimmt. Zum Follow-up-Zeitpunkt wurden alle Untersuchungsparameter ein zweites mal gemessen und standardisierte, absolute 1-Jahresänderungen **berechnet**. Mit dem abhängigen t-Test bzw. unabhängigen t-Test wurden signifikante Unterschiede innerhalb der Gruppen bzw. zwischen den Gruppen nachgewiesen. Außerdem wurde eine einfache lineare Regressionsanalyse und im zweiten Schritt eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt. Bei der einfachen linearen Regressionsanalyse wurden Korrelationen zwischen primären Studienendpunkten und der Schilddrüsenfunktion oder Schilddrüsenhormon-Behandlungscharakteristika zum Zeitpunkt des Follow-up untersucht. Bei der multiplen Regressionsanalyse wurde untersucht, ob oder in welcher Gewichtigkeit die abhängigen Variablen von den unabhängigen Variablen und Störfaktoren beeinflusst wurden.



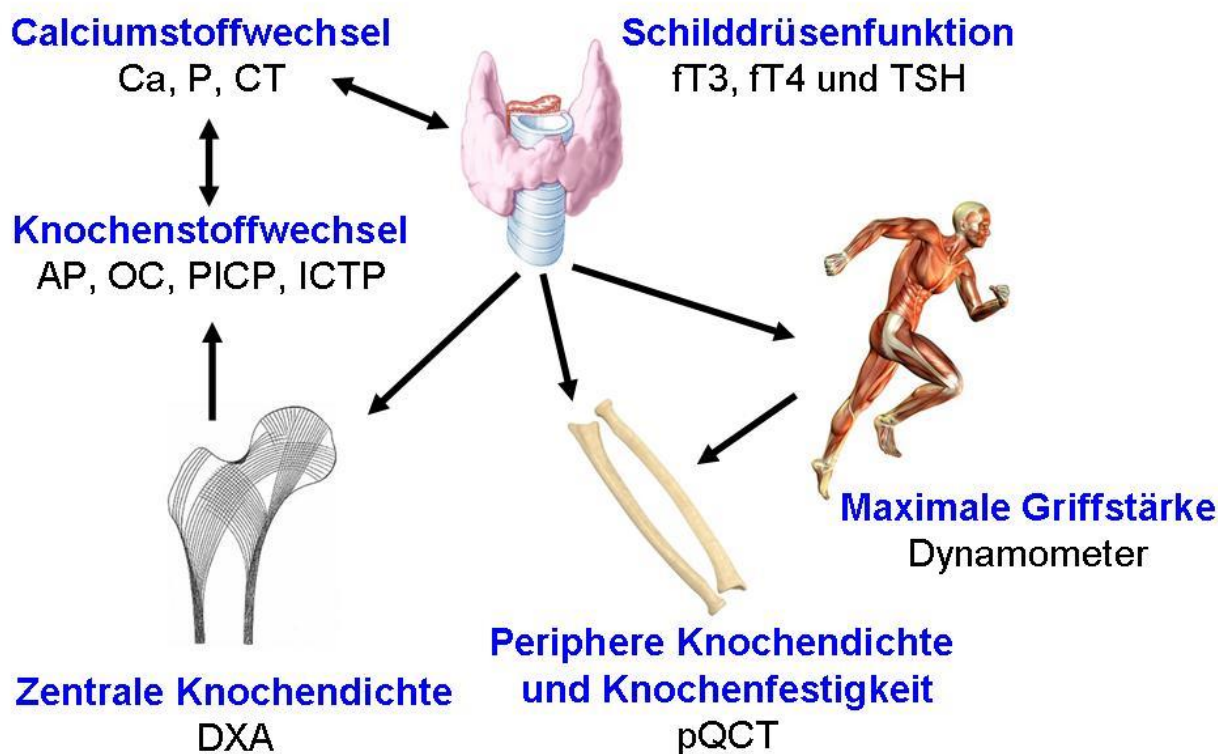


Abbildung 3: Erfassung der Meßwerte und Laborwerte.

## Ergebnisse

Die tägliche Schilddrüsenhormondosis war bei den Patientinnen mit Schilddrüsenkarzinom erwartungsgemäß höher als bei den Strumapatientinnen. Durch die längere Therapiedauer war die kumulative gewichtsadaptierte Schilddrüsenhormondosis bei den Strumapatientinnen signifikant höher als bei den Patientinnen mit Schilddrüsenkarzinom. Das wesentliche Ergebnis der Baseline-Analyse war, dass sich bei fast allen Untersuchungsparametern Normalwerte ergaben, sowohl bei den Kontrollen als auch bei den Patienten. Somit fand sich eine sehr gute Ausgangslage für die Kohorte. Beim Vergleich der einzelnen Patientengruppen untereinander ergab sich als einziges Ergebnis eine ICTP-Erhöhung (Marker für Knochenabbau) bei den Schilddrüsenkarzinompatienten im Vergleich zu den Strumapatientinnen.

Dagegen traten zwischen Männern und Frauen mehrere Unterschiede auf. Erwartungsgemäß waren periphere Knochendichte, Knochenfestigkeit und Muskelkraft bei allen Männern,

Patienten wie Kontrollen höher. Auch bei einigen Knochenstoffwechselfparametern zeigten sich bekannte geschlechtsspezifische Unterschiede.

Als Ergebnis der Follow-up Untersuchungm fanden sich zwei signifikante Veränderungen. Die erste betraf die volumetrische Gesamtknochendichte des Radius, die bei Schilddrüsenkarzinompatientinnen erniedrigt war. Diese Differenz war auch im Vergleich zu den Kontrollen signifikant, deren volumetrische Gesamtknochendichte unverändert blieb. Am Achsenskelett waren keine Veränderungen zu verzeichnen. Die zweite signifikante Veränderung betraf den Knochenstoffwechsel. Innerhalb aller Teilnehmer-Untergruppen traten erniedrige PICP- und ICTP-Werte auf (Knochenaufbau-, respektive Abbau-Marker). Zwischengruppen-Unterschiede waren nicht zu verzeichnen.

Bei der Griffstärke gab es eine signifikante 1-Jahres-Zunahme der Griffstärke bei weiblichen Kontrollen, die sich von der nicht signifikant erniedrigen Griffstärke bei Strumapatientinnen unterschied.

Wenig signifikante und mäßige Korrelationen fanden sich in der linearen Regressionsanalyse bei der zentralen Knochendichte und den Schilddrüsenhormontherapie-Charakteristika. Alle anderen Zusammenhänge waren nicht signifikant.

Eine aus sinnvollen Modellen abgeleitete multiple Regressionsanalyse zeigte keine signifikanten partiellen Korrelationen von Schilddrüsenhormontherapie-Charakteristika. Es fanden sich nur einzelne signifikante partielle Korrelationen des Schilddrüsenhormons FT3 im Serum in nicht signifikanten Modellen.

## **Diskussion**

Die mit Bezug zu den primären Studienendpunkten ermittelten Ergebnisse werfen drei Fragen auf:

1. Da ein negativer Effekt von Levothyroxin auf die periphere Gesamtknochendichte auftrat bei gleichzeitig erhöhter trabekulärer Knochendichte, stellt sich die Frage nach einem Kompensationsmechanismus des trabekulären Knochens,
2. legt der fehlende negative Effekt auf die zentrale Knochendichte einen positiven Effekt durch die gewichtstragende Funktion des Achsenskeletts nahe
3. und spricht der fehlende Nachweis einer Dosisabhängigkeit für eine mögliche protektive Wirkung von Östrogen?

Die Ergebnisse müssen im Licht des im Vergleich zu anderen Studien vorteilhaften Studiendesigns gesehen werden:

- prospektives, kontrolliertes Studiendesign,
- statistisch aussagekräftige Kohortengrößen,
- Männer eingeschlossen,
- postmenopausale Frauen ausgeschlossen,
- homogene Patientengruppen bezüglich Schilddrüsenhormondosis und Diagnose,
- strikte Definitionen von TSH-suppressiver und Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie,
- Funktionseinheit Knochen - Muskel sind berücksichtigt.

Die Nachteile der Studie sind:

- mit einem Jahr relativ kurzer Beobachtungszeitraum,
- geringe Anzahl männlicher Patienten und Kontrollen,
- zentrale Muskelkraft nicht gemessen,
- klinisch relevanter Studienendpunkt wären eigentlich nicht die Knochendichte und der Knochenstoffwechsel sondern die Fraktur.

Die Kohortenstudie ergab ein erhöhtes Risiko für prämenopausale Frauen unter TSH-suppressiver Therapie mit Schilddrüsenhormon Levothyroxin (LT4) einen peripheren Knochendichteverlust zu erleiden. Darüber hinaus zeigten sich keine signifikanten Effekte, wie in Abbildung 4 dargestellt ist:



Abbildung 4

Die Ergebnisse könnten im Einklang mit einer epidemiologischen Studie stehen, in der erstaunlicherweise bei postmenopausalen Frauen im Rahmen der physiologischen Bandbreite des Hypophysenhormons TSH eine verminderte Knochendichte **bei einer erhöhten Rate für periphere Knochenbrüche** gefunden wurde, wenn das TSH erniedrigt war (Murphy, 2010). In der Studie wurden aber postmenopausale Frauen untersucht, die bei endogen verändertem TSH, das heißt durch eine Fehlfunktion der Schilddrüse bedingt, eine erhöhte Knochenbruchrate hatten. Postmenopausal fehlte es bei dieser Altersgruppe sicherlich am protektiven Effekt des Östrogens. Da aber in der Kohorte dieser Studie die Schilddrüsenhormoneinnahme ausgeschlossen war, kann auch auf dessen negativen Einfluß im funktionalen Zusammenhang zwischen Muskel und Knochen nicht geschlossen werden.

Die Bedeutung unserer Studie liegt darin, daß im Rahmen des multifaktoriellen Geschehens, das zur Entwicklung der Osteoporose führt, die Schilddrüsenhormongabe zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen keinen oder einen allenfalls untergeordneten negativen Einfluß auf das Knochen-Muskel-System erlangt. Dies ist eine wichtige Erkenntnis, weil in Deutschland einem hohen Anteil der Bevölkerung durch fast alle Altersschichten zur Behandlung dieser Erkrankungen Schilddrüsenhormone verordnet werden.

## **Literatur**

Allain TJ, McGregor AM. Thyroid hormones and bone. J Endocrinol 1993; 139(1): 9-18

Baran DT. Thyroid hormone and bone mass: the clinician's dilemma. Thyroid 1994; 4(2): 143-144

Bassett JH, Williams GR. The molecular actions of thyroid hormone in bone. Trends Endocrinol Metab 2003; 14(8): 356-364

Brennan MD, Powell C, Kaufman KR, Sun PC, Bahn RS, Nair KS. The impact of overt and subclinical hyperthyroidism on skeletal muscle. Thyroid 2006; 16(4): 375-380

Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: a scientific review. *Jama* 2002; 288(15): 1889-1897

Dubois S, Abraham P, Rohmer V, Rodien P, Audran M, Dumas JF, Ritz P. Thyroxine therapy in euthyroid patients does not affect body composition or muscular function. *Thyroid* 2008; 18(1): 13-19

Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, van Loon BJ, Linssen WH. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:750-755

Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994, 130:350-356

Ferretti JL, Capozza RF, Cointry GR, Capiglioni R, Roldan EJ, Zanchetta JR. Densitometric and tomographic analyses of musculoskeletal interactions in humans. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2000; 1(1): 31-34

Frost HM. On a „paradigm shift“ developing in skeletal science. *Calcif Tissue Int* 1995; 56(1): 1-4

Gluhak-Heinrich J, Ye L, Bonewald LF, et al.. Mechanical Loading Stimulates Dentin Matrix Protein 1 (DMP1) Expression in Osteocytes In Vivo. *JBMR* 2003; 18: 807-817

Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med* 1999; 130(9): 750-758

Häussler B, Gothe H, Göl D, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D. Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany--the BoneEVA Study. *Osteoporos Int.* 2007 Jan;18(1):77-84

Hadji P, Klein S, Gothe H, Häussler B, Kless T, Schmidt T, Steinle T, Verheyen F, Linder R. The epidemiology of osteoporosis-Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztebl Int.* 2013; 110(4):52-57

Hasegawa Y, Schneider P, Reiners Chr, Kushida K, Yamazaki K, Hasegawa K, Nagano A. Estimation of the architectural properties of cortical bone using peripheral quantitative computed tomography, *Osteoporosis Int* 2000; 11(1): 36-42

Hasegawa Y, Schneider P, Reiners C. Age, sex, and grip strength determine architectural bone parameters assessed by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) at the human radius. *J Biomech* 2001; 34(4): 497-503

Heijckmann AC, Huijberts MS, Geusens P, de Vries J, Menheere PP, Wolffenbuttel BH. Hip bone mineral density, bone turnover and risk of fracture in patients on long-term suppressive L-thyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2005; 153(1): 23-29

Horikoshi T, Endo N, Uchiyama T, Tanizawa T, Takahashi HE. Peripheral quantitative computed tomography of the femoral neck in 60 Japanese women. *Calcif Tissue Int* 1999; 65(6): 447-453

Lauwers A, Alexandre C. Impact on bone of thyroid hormone therapy. *Rev Rhum Engl Ed* 1997; 64(2): 112-119

Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19(1): 35-63

Murphy E, Glüer CC, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Eastell R, Williams GR. Thyroid function within the upper normal range is associated with reduced bone mineral density and an increased risk of nonvertebral fractures in healthy euthyroid postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jul;95(7): 3173-3181.

Murphy E, Williams GR. The thyroid and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61(3): 285-289

Olson BR, Klein I, Benner R, Burdett R, Trzepacz, Levey GS. Hyperthyroid myopathy and the response to treatment. *Thyroid* 1991; 1(2): 137-141

Ramsay ID. Muscle dysfunction in hyperthyroidism. *Lancet* 1966; 2(7470): 931-934

Ross DS, Ardisson LJ, Nussbaum SR, Meskell MJ. Serum osteocalcin in patients taking L-thyroxine who have subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72(2): 507-509

Seeman E. Periosteal bone formation – a neglected determinant of bone strength. *N Engl J Med* 2003; 349(4): 320-323

Schneider P, Fischer M, Allolio B, Felsenberg D, Schröder U, Semler J, Ittner JR. Alendronate increases Bone Density and Bone Strength at the distal radius in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999; 14(8): 1387-1393

Schneider R, Schneider M, Reiners Chr, Schneider P. Effects of Levothyroxine on Bone Mineral Density, Muscle Force and Bone Turnover Markers: A Cohort Study; *JCEM*: 2012, 297: 3926-3934

Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY 1996 Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 81:4278-4289

Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk: a meta-analysis. *Thyroid* 2003; 13(6): 585-593

Williams GR. Actions of thyroid hormones in bone. *Endokrynol Pol* 2009; 60(5): 380-388

Ziambaras K, Civitelli R. Biochemical markers of bone turnover. Genant HK, Guglielmi G, Jergas M (Editors). Bone Densitometry and Osteoporosis. Springer Berlin Heidelberg New York 1998: 95-125

Zürcher RM, Horber FF, Grünig BE, Frey FJ. Effect of thyroid dysfunction on thigh muscle efficiency. J Clin Endocrinol Metab 1989; 69(5): 1082-1086