

Diplomarbeit

**Langzeitergebnisse der Zolendronat-Behandlung
bei Osteogenesis imperfecta**

eingereicht von

Magdalena Reicht

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

klinischen Abteilung für Kinderorthopädie

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie

unter der Anleitung von

Priv. Doz. Dr. Tanja Kraus

Assoz.-Prof. PD Dr. Georg Singer

Eggersdorf, am 23. September 2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Eggersdorf, am 23. September 2015

Magdalena Reicht eh

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei allen bedanken, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben.

Allen voran ist hier meine Betreuerin Fr. **Priv. Doz. Dr. Tanja Kraus** zu nennen. Sie hat geduldig großartige Arbeit geleistet.

Für leibliche und seelische Unterstützung sorgten meine liebe Familie und meine Freunde.

Weiterer Dank gebührt den Patienten, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.

Zusammenfassung

Einleitung

Die Osteogenesis imperfecta (OI) ist eine seltene hereditäre autosomal dominante Bindegewebserkrankung und hat eine Inzidenz von 1-2/100.000. Genetisch werden hauptsächlich Veränderungen im COL1A1-Gen verantwortlich gemacht. Es sind mehrere Typen und unterschiedliche Schweregrade der Erkrankung bekannt: neben gehäuften Knochenbrüche und Skelettdeformierungen existieren auch letale Formen dieser Erkrankung. Physiotherapie, Medikamente, aber auch Achsenkorrekturen und operative Stabilisierung der Knochen sind die Eckpfeiler der Therapie. Für die medikamentöse Therapie spielen Bisphosphonate eine wichtige Rolle. In dieser Studie wurde die Langzeitwirkung des Bisphosphonats Zolendronat auf die Knochendichte untersucht sowie mögliche Veränderungen von Zolendronat auf ausgewählte Knochenstoffwechselfparameter. Auch die Lebensqualität wurde durch standardisierte Fragebögen beurteilt.

Methode

Patientinnen und Patienten, die seit 2002 an der Klinischen Abteilung für Kinderorthopädie der Medizinischen Universität Graz wegen einer OI mit Zolendronat behandelt wurden und von denen laborchemische Ausgangsdaten vorlagen, wurden zu dieser Studie eingeladen. Die Knochendichte wurde mittels Dual-energy-X-ray-absorptiometry DXA bestimmt. Ausgewählte Knochenstoffwechselfparameter wurden über eine Blutuntersuchung erhoben und mit den Ausgangsdaten verglichen. Die Frakturrate der letzten 5 Jahre wurde erfragt. Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wurde über standardisierte Fragebögen (SF-36, HAQ, FIM) erhoben. Zusätzlich wurde die grobe Kraft der oberen Extremität mittels Vigorimetrie bestimmt und die Mobilität mit dem timed Up-and-Go-Test (TUG) beurteilt.

Ergebnisse

3 Patientinnen und 3 Patienten nahmen an der Studie teil. Alle diese 6 Patienten hatten in den letzten 12 Jahren mindestens 6-mal Zolendronat als Kurzinfusion erhalten. Es wurde ausschließlich die Akute-Phase-Reaktion als Nebenwirkung beobachtet. Die Knochendichte ist bei allen Patientinnen und Patienten gestiegen.

Es kam bei 2 Patientinnen zu insgesamt 4 Frakturen, denen allen ein adäquates Trauma zugrunde lag. Der Aktivitätslevel laut HAQ verminderte sich bei nur einem Patienten. Beim FIM gaben alle Patientinnen und Patienten eine Selbstständigkeit von mindestens 80% an. Beim SF-36 gaben alle Typ 1 Patientinnen und Patienten eine gesundheitsbezogene Lebensqualität entsprechend der Normbevölkerung an. Die übrigen Typen zeigen ein uneinheitliches Bild.

Diskussion

Eine Zolendronat-Behandlung bei OI scheint auch in der Langzeitbehandlung sicher zu sein und bringt auch auf lange Sicht eine Steigerung der Knochendichte und Besserung der Knochenstoffwechselfparameter. Die Patientinnen und Patienten selbst beurteilen ihren Gesundheitszustand mit „gut“ bis „ausgezeichnet“.

Abstract

Introduction

Osteogenesis imperfecta (OI) is a rare hereditary autosomal dominant connective tissue disease and has an incidence of 1-2/100.000. It is mainly caused by changes in the COL1A1-Gen. Several types and different levels of severity of the disease are known: reaching from lethal forms to frequent bone fractures and skeletal deformities. Treatment includes physiotherapy, drugs, deformity correction and surgical stabilization of the bones. Bisphosphonates are part of the drug therapy. This study analyses the long-term effect of the bisphosphonate zolendronate on bone density and possible changes of the bone turn-over markers. Standardized questionnaires evaluate the quality of life of the patients.

Method

Patients with OI treated with zolendronate at the Department of Paediatric Orthopaedics at the Medical University of Graz since 2002 and of whom baseline laboratory data exist were invited to this study. Bone density was determined by DXA. Selected markers for bone turnover were evaluated with a blood test. Moreover, the fracture rate of the last 5 years has been requested. The quality of life was evaluated by standardized questionnaires (SF-36, HAQ, FIM). In addition, the crude strength of the upper extremities was measured by vigorimetry and the mobility was assessed with the Timed Up and Go test (TUG).

Results

Six patients participated in this study. All 6 patients had received at least 6 times zolendronate as a short infusion over the last 12 years. Only acute-phase-responses were observed as a side effect, bone mineral density increased in all patients. There occurred 4 fractures with an adequate trauma in 2 patients. The activity level according to the HAQ decreased in only 1 patient. All patients reported a minimum of 80% independence by FIM. The quality of life measured by SF-36 showed a health depended quality of life comparable to the standard population. The other OI types show a mixed picture.

Discussion

Long-term treatment with zoledronate in OI appears to be safe, increases bone mineral density and improves bone turn-over markers. The patients describe their health status with „good“ to „excellent“.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	vi
Inhaltsverzeichnis	viii
Glossar und Abkürzungen	xiii
Abbildungsverzeichnis	xiv
Tabellenverzeichnis	xv
1. Einleitung	1
1.1 Grundlagen – Aufbau des Knochens und Knochenstoffwechsel	1
1.1.1 Anatomie	1
1.1.2 Grundsubstanz, Mineralien und Zellen	1
1.1.2.1 Kollagen	2
1.1.2.2 Zellen	2
1.1.3 Hormonelle Beeinflussung des Knochenstoffwechsels	3
1.1.4 Funktion der Knochen	4
1.1.5 Veränderung des Knochens während des Lebens	5
1.1.6 Knochendichte	5
1.2 Osteogenesis Imperfecta	6
1.2.1. Pathogenese	6
1.2.2 Einteilung	8
1.2.2.1 Typ 1 – Nicht-deformierende OI mit blauen Skleren	9

1.2.2.2 Typ 2 – Perinatal letale OI.....	10
1.2.2.3 Typ 3 – Progressiv deformierende Osteogenesis imperfecta.....	11
1.1.3.4 Typ 4 – Gewöhnliche variable OI	11
1.1.3.5 Typ 5 – Osteogenesis imperfecta mit Kalzifikation der intereossären Membranen	11
1.2.3 Epidemiologie	12
1.2.4 Diagnose und Differentialdiagnose	12
1.2.4.1 Klinisch.....	12
1.2.4.2 Bildgebung	13
1.2.4.3 Labor und genetische Untersuchung.....	14
1.2.5 Orthopädische Probleme der OI	14
1.2.6 Therapie.....	15
1.2.6.1 Physiotherapie.....	16
1.2.6.2 Medikamentöse Therapie.....	16
1.2.6.3 Bisphosphonate.....	17
1.2.6.3 Zolendronat – Unterschiede zu herkömmlichen Bisphosphonaten	23
1.2.6.3 Orthopädische Behandlung der OI	24
1.2.7 Lebensqualität	27
1.2.8 Schmerzbeurteilung	28
1.3 Fragestellung.....	28
1.3.1 Primäre Hypothese	29
1.3.2 Sekundäres Studienziel	29
2 Material und Methode.....	30

2.1 Lebensqualität	30
2.1.1 Fragebogen zum Gesundheitszustand – SF-36	30
2.1.1.1 Auswertung des SF36	32
2.1.2 Functional Independence Measure – FIM.....	33
2.1.3 Health Assessment Questionnaire (HAQ).....	34
2.1.4 Vigorimetrie.....	35
2.1.5 TUG	36
2.2 Knochendichtemessung	36
2.2.1 DXA (Zwei-Energien-Absorptiometrie).....	37
2.3 Erhobene Laborparameter	37
2.3.1 Kalzium	38
2.3.2 Phosphat.....	38
2.3.3 Calcitriol	39
2.3.4 Parathormon (PTH).....	39
2.3.5 Beta-Crosslaps (β -CTx).....	40
2.3.6 Prokollagen-Typ-I-N-Propeptid (P1NP).....	41
2.3.7 Alkalische Phosphatase (aP) und knochenspezifische aP (bALP)	41
2.3.8 Osteocalcin	42
2.3.9 Eiweißelektrophorese des Serums	42
2.4 Patienten	43
2.5 Ablauf der Nachuntersuchung	44
2.5.1 Nachuntersuchung	44
2.6 Datenauswertung	44

3 Ergebnisse	46
3.1 Patientin 1	46
3.2 Patient 2	47
3.3 Patient 3	49
3.4 Patient 4	50
3.5 Patient 5	52
3.6 Patient 6	53
3.7 Tabellen und Diagramme zu den Ergebnissen.....	55
4 Diskussion	59
4.1 Zolendronat	59
4.1.1 Dosierung	59
4.1.2 Zolendronat und OI	60
4.1.3 Nebenwirkungen	60
4.1.4 Eckdaten ausgewählter Studien	62
4.2 Knochen	64
4.2.1 Knochendichte	64
4.2.2 Frakturen	64
4.2.3 Knochenumbauparameter	64
4.3 Lebensqualität	65
4.3 Einzelauswertung	69
4.3.1 Patientin 1	69
4.3.2 Patientin 2	69
4.3.3 Patientin 3	70

4.3.4 Patient 4.....	70
4.3.5 Patient 5.....	71
4.3.6 Patient 6.....	71
4.4 Fazit.....	72
Literaturverzeichnis	73
Anhang - Fragebögen	82
FIM-Functional Independence Measure	82
Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36).....	85
Health Assessment Questionnaire (HAQ)	91

Glossar und Abkürzungen

AD/AR	autosomal dominant/rezessiv
aP	alkalische Phosphatase
bALP	bone specific alkaline phosphatase, knochenspezifische aP
β -CTx	Beta-Crosslaps, β -C-Telopeptid
BMD	Bone mineral density, Knochendichte
DXA	Dual-energy-X-ray-absorptiometry
FIM	Functional Independence measure
HAQ	Health Assessment Questionnaire
INCDS	International Nomenclature group for Constitutional Disorders
NRS	Number rating scale
OI	Osteogenesis imperfecta
P1NP	Prokollagen-Typ-I-N-Propeptid
PTH	Parathormon
SF-36	Short Form-36
BP	Bodily pain
GH	General health
MH	Mental health
MHC	Mental health component
PCS	Physical component summery
PF	Physical functioning
RE	Role emotional
RP	Role physical
SF	Social functioning
VT	Vitality
XL	X-gekoppelt

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbauschema eines Röhrenknochens	1
Abbildung 2: Normale Homöostase von Kalzium- und Phosphat-Konzentration im Serum.....	4
Abbildung 3: Strukturformel von Pyrophosphat und den Bisphosphonaten.....	18
Abbildung 4: Sklerotische Linien nach Bisphosphonateinnahme (Harris lines)	22
Abbildung 5: Vigorimeter	35
Abbildung 6: Patient 1 - SF-36	47
Abbildung 7: Patient 2 - SF-36	48
Abbildung 8: Patient 3 - SF-36	50
Abbildung 9: Patient 4 - SF-36	51
Abbildung 10: Patient 5 - SF-36	53
Abbildung 11: Patient 6 - SF-36	54
Abbildung 12: Calcitriol im Verlauf.....	55
Abbildung 13: PTH im Verlauf	56
Abbildung 14: alkalische Phosphatase im Verlauf.....	56
Abbildung 15: bALP im Verlauf *	57
Abbildung 16: Osteocalcin im Verlauf.....	57
Abbildung 17: t-Wert im Verlauf.....	58
Abbildung 18: Kalzium im Verlauf.....	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick der OI-Typen. (AD=autosomal-dominant, AR=autosomal-rezessiv, XL=X-gekoppelt)	9
Tabelle 2: Die gängigsten Bisphosphonate	20
Tabelle 3: Korrelation der einzelnen Dimensionen mit PCS und MHC	31
Tabelle 4: Normwerte von P1NP	41
Tabelle 5: Serumwerte der Proteine	43
Tabelle 6: Serumwerte und t-Wert (fett=erhöht, <i>kursiv=erniedrigt</i>).....	55
Tabelle 7: Nebenwirkungen von Zolendronat.....	61

1. Einleitung

1.1 Grundlagen – Aufbau des Knochens und Knochenstoffwechsel

1.1.1 Anatomie

Am Knochen sind makroskopisch folgende vier Teile unterscheidbar. Innen befindet sich das Knochenmark (Medulla ossium), welches sich in blutbildendes (rotes) und fettspeicherndes (gelbes) Knochenmark unterteilt. Dieses wird maschenartig von der Substantia spongiosa (Balkchensubstanz, Trabekeln) umhüllt. Nach außen hin verdichtet sie sich zur Kortikalis (Rindenschicht) und gibt so dem Knochen durch einen soliden, konstanten Aufbau seine Form. Die äußerste Schicht des Knochens bildet schließlich das Periost (Knochenhaut). Dieses ist verantwortlich für Regeneration, vaskuläre und nervöse Versorgung und verbindet über die Sharpey-Fasern Bänder und Sehnen mit der Hartschicht⁽¹⁾.

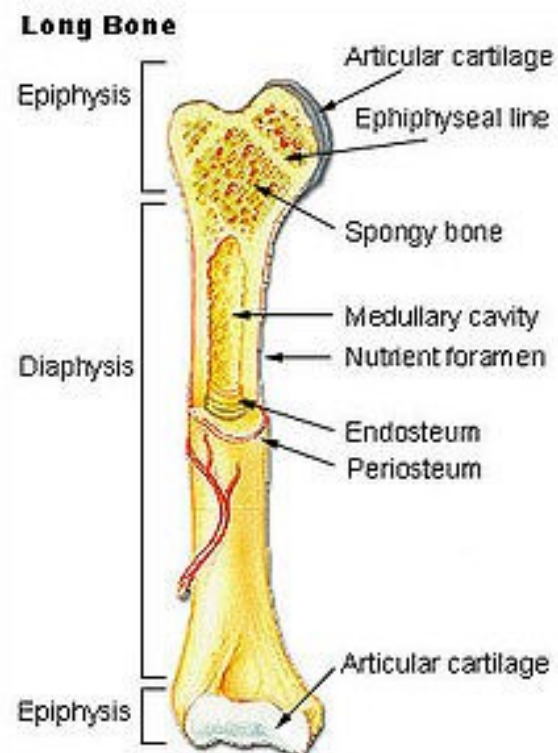


Abbildung 1: Aufbauschema eines Röhrenknochens⁽²⁾

1.1.2 Grundsubstanz, Mineralien und Zellen

Mikroskopisch besteht Knochen aus Grundsubstanz, Mineralien und Zellen. Über 90% der Grundsubstanz macht das Kollagen aus; weitere wesentliche Bestandteile sind Thrombospondin, Osteopontin, Fibronectin und Osteocalcin. Die wichtigsten Mineralien im Knochen sind alkalische Salze wie Ca^{2+} , Phosphat, Na^+ , CO_3^{2-} , Mg^{2+} , K^+ und F^{-} ⁽³⁾.

1.1.2.1 Kollagen

Kollagen macht ein Viertel des im Körper vorkommenden Gesamtproteins aus. Aufgrund seiner hohen Zugfestigkeit verleiht es dem Binde- und Stützgewebe (Knochen, Knorpel, Sehnen) eine hohe mechanische Stabilität. Bis heute konnten 28 verschiedene Arten von Kollagenen im menschlichen Körper gefunden werden⁽⁴⁾. Mit ca. 80% des Gesamtkollagens ist der Typ-I am häufigsten vertreten⁽⁵⁾. Dieser gehört zur Gruppe der faserbildenden Kollagene, besteht aus quergestreiften dicken Fibrillen und kommt vor allem in Haut, Knochen und Sehnen vor⁽⁴⁾. Zusammen mit den Typen II-IV machen die faserbildenden Kollagene 95% des gesamten Kollagens aus. Der Typ-II ist vor allem in Bandscheiben, Menisken, Disken und Knorpel zu finden, wo er regelmäßig Druckbelastungen ausgesetzt ist. Er besteht aus dünnen Fibrillen ^(B13) und wird von Chondroblasten (Knorpelbildnern) synthetisiert. Kollagen-Typ-III, auch unter dem Namen retikuläre Fasern bekannt, spielt eine wichtige Rolle bei der Wundheilung. Man findet es vor allem in der Haut und Unterhaut⁽⁵⁾. Beim Typ-IV ist die Tripelhelix mehrfach unterbrochen. Dadurch ist das Molekül sehr flexibel^(B13). Der Typ-IV ist vor allem in Basal- und Zellmembranen zu finden⁽⁵⁾.

Die Bauanleitung für jeden Kollagentyp wird auf unterschiedlichen Genen gespeichert. Kollagen-Typ I ist auf den Genen COL1A1 und COL1A2 gespeichert. Sie codieren für Polypeptidketten, von denen sich zwei alpha-1-Ketten und eine alpha-2-Kette reißverschlussartig zum Heterotrimer Kollagen-Typ-I zusammendrehen. Dies kann nur ordnungsgemäß passieren, wenn die Aminosäuresequenz der Proteinketten ein regelmäßiges Wiederholen der Aminosäure Glycin aufweist. Sie sollte an jeder dritten Stelle vorkommen. Glycin ist die kleinste Aminosäure und kann so das Zentrum der Tripelhelix bilden, da dieser Platz sehr eng ist⁽⁷⁾. Das gesamte Heterotrimer besteht aus 1014 Aminosäuren⁽⁸⁾.

1.1.2.2 Zellen

Bei den Knochenzellen unterscheidet man drei Arten: Osteozyten, Osteoblasten und Osteoklasten.

Die Osteozyten sind ausgereifte Osteoblasten. Sie reagieren auf mechanische Reize und beeinflussen dann die Osteoblasten (Knochenbildner) und Osteoklasten (Knochenzerstörer), um den Knochen an die mechanischen Erfordernisse

anzupassen^(3, 6). Osteoblasten und Osteoklasten bilden eine Funktionseinheit, welche hormonell kontrolliert wird⁽⁹⁾. Die Hauptaufgabe der Osteoblasten ist es, die Grundsubstanz zu produzieren, über alkalische Phosphatase (aP) die Mineralisierung zu fördern und durch RANKL (receptor activator of NFκB ligand) die Osteoklasten zu aktivieren. Diese bauen durch Proteasen wie Kathepsin und durch Sekretion von H⁺ den Knochen wieder ab. Durch den ständigen Auf- und Abbau werden die Knochen den mechanischen Erfordernissen angepasst. Außerdem steht hierdurch Kalzium für einen konstanten Blutkalziumspiegel zur Verfügung⁽¹⁰⁾.

1.1.3 Hormonelle Beeinflussung des Knochenstoffwechsels

Der Knochenstoffwechsel wird mechanisch beeinflusst. Belastung des Knochens führt zu einer Knochenverstärkung, umgekehrt führt Entlastung zu einem Knochenabbau. Neben der mechanischen Belastung spielen die Konzentration der Mineralien im Knochen, aber auch die den Knochenstoffwechsel regulierenden Hormone, eine wichtige Rolle⁽³⁾.

Das **Parathormon (PTH)** bewirkt akut eine Demineralisierung und längerfristig einen gesteigerten Knochenumbau durch Aktivierung der Osteoblasten und -klasten. Bei fortwährendem PTH-Überschuss dominiert jedoch der Knochenabbau. Durch **Calcitriol** wird Knochen auf- und abgebaut. Schilddrüsenhormone steigern den Knochenumsatz⁽³⁾.

Glucocorticoide hemmen Calcitriol- und Typ-I-Kollagensynthese und führen damit, genauso wie exzessiv erhöhte Vitamin-A-Spiegel, zu Knochenabbau⁽³⁾.

Östrogene fördern den Knochenaufbau und **Insulin** fördert die Bildung von Knochengrundsubstanz. Durch den ständigen Umbau kann sich das Skelett den wechselnden Anforderungen anpassen⁽³⁾.

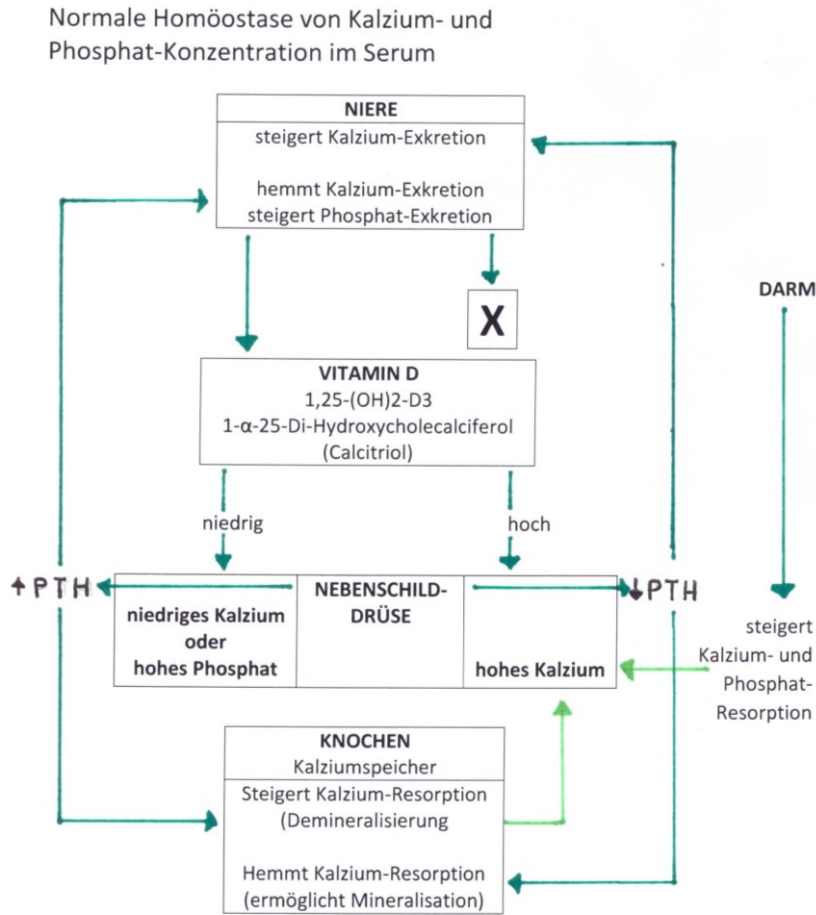


Abbildung 2: Normale Homöostase von Kalzium- und Phosphat-Konzentration im Serum⁽¹¹²⁾

1.1.4 Funktion der Knochen

Knochen mit seiner formgebenden und formstabilisierenden Funktion sind eine Voraussetzung in der Entwicklung massereicher Lebewesen. Sie bieten Ursprung- und Ansatzpunkte für die Muskulatur und zusätzlich Schutz für innere Organe. An den meisten Knochenenden befinden sich – zumindest einseitig – gelenkbildende Anteile. Im Zusammenspiel mit der Muskulatur wird die Fortbewegung ermöglicht. Durch Muskelkontraktionen und Gravitation sind Knochen ständig Kräften wie Biegung, Dehnung, Torsion und Stauchung ausgesetzt. Um diesen deformierenden Kräften standhalten und ihre Aufgabe zu erfüllen, müssen Knochen sehr stabil sein. Gleichzeitig bilden sie einen großen Kalziumspeicher, mit dem der Blutkalziumspiegel konstant gehalten werden kann⁽¹⁰⁾.

1.1.5 Veränderung des Knochens während des Lebens

Knochen entwickelt sich aus dem Mesoderm (mittleres Keimblatt) über desmale oder enchondrale Ossifikation. Bei der desmalen Ossifikation entstehen die Osteoblasten direkt aus den Mesenchymzellen. So entstehen beispielsweise alle platten Knochen⁽¹²⁾.

Meistens entsteht Knochen jedoch über enchondrale Ossifikation. Hier wird zuerst Knorpelgewebe gebildet, welches anschließend in Knochen umgebaut wird⁽¹¹⁾. Das weitere Längenwachstum erfolgt ebenfalls enchondral. Beim periostalen Dickenwachstum bauen Osteoblasten an der Außenseite des Knochens Knochengewebe auf. Im Inneren des Knochens findet gleichzeitig ein Abbau durch Osteoklasten statt. Durch dieses Wechselspiel, welches durch zahlreiche Hormone und Peptide gesteuert ist, vergrößert sich der Querdurchmesser des Knochens⁽¹²⁾.

Im Lauf der Zeit verändert sich der Mineralgehalt des Knochens. Im Laufe des Wachstums nimmt er deutlich zu und steigert sich nochmals während der Pubertät. Der hier erreichte Ausgangswert (peak bone mass) für die „erwachsenen“ Lebensjahre beeinflusst maßgeblich den weiteren Verlauf der Verlustkurve. Ab dem 4./5. Lebensjahrzehnt gibt es eine kontinuierliche Abnahme des Mineralgehaltes. Bei Frauen schreitet der Verlust nach der Menopause rascher voran⁽¹²⁾.

1.1.6 Knochendichte

Quantität und Qualität des Knochengewebes bestimmen die Stärke des Knochens. Die Quantität wird als Knochendichte bestimmt und wird definiert als Mineralisation pro Volumen oder Fläche⁽¹³⁾. Sie kann unterschiedlich gemessen werden (s.u. „DXA“). Die Knochenqualität hängt von mehreren Faktoren ab. Sie wird hauptsächlich bestimmt durch den Mineralisationsgrad und der Art der eingelagerten Mineralien, durch die Mikroarchitektur der Trabekel, durch den Knochenumsatz, durch das Ausmaß der Mikroverletzungen und deren Reparatur, aber auch durch die Form und Geometrie des Knochens sowie durch das vorhandene Kollagen^(14, 15).

Es ist schwierig, die Knochenqualität objektiv zu messen und zu beurteilen. Die Messbarkeit beschränkt sich einerseits auf das Erfassen des

Knochenstoffwechsels, andererseits kann aber auch die Geometrie und Architektur des Knochens zu einem gewissen Grad dargestellt werden. Der Knochenumsatz wird im klinischen Alltag überwiegend durch biochemische Marker wie Osteocalcin, knochenspezifische alkalische Phosphatase und Prokollagen-Typ-1 N-Propeptid, Kollagen Typ 1 Telopeptid, Deoxypyridinoline und tartratresistente saure Phosphatase 5b (TRAP 5b) bestimmt⁽¹⁴⁾.

Die Architektur des Knochens kann durch ein hochauflösendes MR-Bild, eine hochauflösende quantitative periphere CT oder durch ein Micro-CT dargestellt werden⁽¹⁴⁾. Ältere Messverfahren sind das Zwei-Spektren-QCT, single-photon-absorptiometry, dual-photon-absorptiometry, single-X-ray-absorptiometry und Photodensitometrie. Das quantitative CT ist qualitativ mit der Dual-energy-X-ray-absorptiometry (DXA) vergleichbar⁽¹³⁾. DXA ist auch die am weitesten verbreitete Methode für die Messung der Knochendichte^(13, 16).

1.2 Osteogenesis Imperfecta

Der Begriff Osteogenesis imperfecta (OI), auf Deutsch „Glasknochenkrankheit“, beschreibt eine heterogene Gruppe von Bindegewebserkrankungen, die eine Anfälligkeit zu Knochenbrüchen aufweisen⁽¹⁷⁾. Häufig spielt eine Kollagenpathologie eine große Rolle. Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten, die OI einzuteilen. Diese Studie orientiert sich an der Klassifizierung der International Nomenclature Group for Constitutional Disorders of the Skeleton (ICDNS) in 5 Typen (s.u.).

1.2.1. Pathogenese

Zu Beginn der OI-Forschung brachte man OI nur mit Veränderungen von Kollagen-Typ-I in Verbindung. Diese können Synthese, Sekretion, Prozessierung und Struktur des Proteins betreffen⁽¹⁸⁾. Hierfür werden unterschiedliche Mutationen im COL1A1- und COL1A2-Gen verantwortlich gemacht. Über 150 Mutationen diese Gene betreffend wurden bereits beschrieben⁽¹⁹⁾. Meist kommt es zu Punktmutationen, welche die Aminosäure Glycin betreffen. Findet sich nun nicht mehr Glycin regelmäßig an jeder dritten Stelle der Proteinkette, ist die Funktion von Kollagen-Typ-I vermindert. Je nachdem welche der alpha-Ketten betroffen ist, an welcher Stelle der Triplehelix die Mutation liegt, und durch welche Aminosäure Glycin ersetzt wird, resultierten unterschiedliche Phänotypen ⁽³⁴⁾. Im Prinzip

unterscheidet man zwei große Gruppen von Kollagen-Typ-I-Mutationen. Unterschieden werden die qualitativen und die quantitativen Kollagendefekte. Letztere weisen strukturell normales Kollagen-Typ-I auf, welches aber in einer zu geringen Anzahl vorhanden ist. Dafür verantwortlich sind meist unreife Stopcodone und Mutationen bzw. Insertion/Deletion an den Spleißstellen⁽⁸⁾.

Zu wenig Kollagen schwächt den Knochen und macht ihn empfänglicher für Mikrofrakturen. Der Knochenumbau wird ständig in Gang gehalten – durch das verringerte Kollagen kann jedoch nur Knochen von verminderter Qualität aufgebaut werden⁽²¹⁾.

Quantitative Kollagendefekte resultieren meist in einem milderem Phänotyp. Die qualitativen Mutationen ergeben ein breiteres Phänotypspektrum. Hier kommt es in der Regel zu Punktmutationen von Glycin. In ca. 20% der Fälle handelt es sich um eine sogenannte Splicingmutation (Spleißmutation)⁽⁸⁾. Splicing bezeichnet den Vorgang der Proteinherstellung, bei welchem aus der hn-RNA die Introns, das sind die nicht-codierenden Anteile, entfernt werden. Dadurch entsteht eine m-RNA, die nur aus Exons (codierende Anteile), besteht. Durch Splicingmutationen können ganze Exons und Exonsequenzen fehlen bzw. neue entstehen⁽²²⁾. Bei einer kleinen Gruppe von OI-Patienten, weniger als 10%, kommt es zu einer Mutation im CRTAP-Gen (cartilage associated protein). Dieses ist ein Teil des Prolyl 3-Hydroxylase-Komplexes, welcher an der Prozessierung der Kollagen-Typ-I Triplehelix beteiligt ist. Auch andere Bestandteile dieses Komplexes wie Prolyl 3-Hydroxylase, Cyclophylin B oder Chaperone, kodiert durch die Gene SERPINH1 und FKBP10, können Mutationen aufweisen und so die Funktion von Kollagen-Typ-I beeinflussen⁽¹⁸⁾.

Mittlerweile wurden aber auch andere Veränderungen gefunden, die nichts mit Kollagen-Typ-I zu tun haben. Beispielsweise kann eine Mutation im Startcodon für ein osteoblastenspezifisches Transmembranprotein (BRIL) die Funktion der Osteoblasten negativ beeinflussen⁽¹⁸⁾.

Aufgrund der weit reichenden Ätiologie ist die große Bandbreite des Phänotyps der Osteogenesis imperfecta leicht verständlich. Dieser reicht von sehr milden bis hin zu letalen Formen. Es ist möglich, lebenslang keine Symptome zu bemerken und gar nichts von der Erkrankung zu wissen, sie kann aber auch den Tod im Mutterleib bedeuten⁽²⁰⁾. Außerdem kann der Phänotyp auch bei gleichem Genotyp variieren.

Es wird angenommen, dass modifizierende Prozesse dafür eine Rolle spielen, die Erklärung dafür ist jedoch noch unbekannt. Generell hat sich herausgestellt, dass COL1A1-Mutationen häufiger eine letale Form bedingen als COL1A2-Mutationen⁽⁸⁾.

1.2.2 Einteilung

Ursprünglich unterteilten Sillence et al 1979 OI in vier Typen und bezeichneten sie mit römischen Zahlen. Die Unterschiede basierten hauptsächlich auf dem Schweregrad der Erkrankung. Weitere Kriterien beschrieben radiologische Befunde, Sklerenfarbe und Vererbungsmuster. Der Typ IV wies das heterogenste Ausbreitungsmuster auf. Aus diesem kristallisierten sich auf Grund neuerer Untersuchungsmöglichkeiten bis heute weitere Typen heraus. Die Unterschiede dieser Typen basierten meist auf genetischen Untersuchungen, wurde eine neue Mutation als Ursache entdeckt, gab es einen neuen OI-Typ. So kam man auf 17 Typen, jedoch mit der Aussicht, dass noch mehr folgen werden⁽²³⁾.

Um eine bessere Übersicht wahren zu können, erarbeitete die INCDS im Jahr 2009 eine neue Einteilung in fünf Typen, welche nun mit arabischen Zahlen bezeichnet werden. Diese wurde unter Nosology 2010 veröffentlicht. Die Typen 1-4 entsprechen von der Beschreibung her nun den ursprünglichen Typen von Sillence et al. Ein neuer fünfter Typ wurde angehängt. Die bisher gefundenen Typen stellen nun Untergruppen dar. Die Einteilung erfolgte in Zusammenarbeit mit der Decreased Bone Density Group of Skeletal Disorders und beinhaltet nun auch OI überlappende Syndrome wie die Bruck Syndrome⁽²³⁾.

Unter Typ 1 fallen alle Patienten mit OI, welche nicht deformiert sind und blaue Skleren aufweisen. Der Typ 2 bedingt den intrauterinen Fruchttod beziehungsweise Versterben kurz nach der Geburt. Bei Typ 3 kommt es fortschreitend zu Deformitäten. Typ 4 ist die gewöhnliche, variable OI mit normalen Skleren und für Typ 5 charakteristisch ist die Kalzifikation der Membrana interossea. Eine Reihung nach dem Schweregrad beginnend mit dem leichtesten ergibt Typ 1<4<5<3<2⁽²³⁾.

Tabelle 1: Überblick der OI-Typen⁽²³⁾. (AD=autosomal-dominant, AR=autosomal-rezessiv, XL=X-gekoppelt)

OI-Typ	Klinische Charakteristika	Vererbung
Typ 1	Nicht deformierend, blaue Skleren, eventuell Hörschäden und Dentinogenesis Imperfecta	AD
Typ 2	In der Regel letal oder Überleben nur wenige Wochen, da schwerste Verformungen und Frakturen schon im Mutterleib	AD, AR
Typ 3	Progressiv deformierend, Frakturen in utero und während der Geburt, daher Zwergnwuchs, Dentinogenesis imperfecta, Sklerenfarbe variabel, abdominelle Beschwerden	AD, AR
Typ 4	Sehr variabel, häufig Deformitäten der langen Röhrenknochen und der Wirbelsäule	AD, AR, XL
Typ 5	Kalzifizierte interossäre Membranen, hyperdense Banden in den Metaphysen	AD

1.2.2.1 Typ 1 – Nicht-deformierende OI mit blauen Skleren

OI Typ 1 ist am häufigsten vertreten und wird autosomal-dominant (AD) vererbt⁽²⁰⁾. Er wird meist durch ein unreifes Stopcodon im COL1A1-Gen verursacht. Dadurch entsteht eine nonsense-mRNA, welche nicht gelesen werden kann. Sie wird zerstört und zu wenige alpha-1-Ketten werden produziert⁽²¹⁾. Als weitere Ursache wurde eine Mutation im COL1A2-Gen gefunden. Wahrscheinliche gibt es aber noch andere betroffene Gene. Aus allen Mutationen resultiert eine verminderte Anzahl an normalem Kollagen-Typ-I. Es handelt sich also um einen quantitativen Kollagendefekt⁽²⁴⁾. Der Typ 1 ist die mildeste Form der Glasknochenkrankheit. Typische Symptome neben der erhöhten Knochenbrüchigkeit sind die blau verfärbten Skleren und Hörschäden. Diese beginnen in der Pubertät und jungem

Erwachsenenalter. Ein zusätzliches Symptom kann die Dentinogenesis imperfecta sein⁽²³⁾. Dabei ist die Dentinbildung gestört. Dadurch kommt es unter anderem zu Zahnverfärbungen, früher Zahnabnutzung und Zahnschmelzbrüchen bzw. Zahnschmelzschwund⁽²⁵⁾.

Beim Typ 1 kommt es zu keinen Deformitäten und die Patientinnen und Patienten erreichen beinahe eine normale Körpergröße. Intrauterin oder während der Geburt kommt es selten zu Frakturen. Diese kommen vor allem bei den ersten Gehversuchen durch Stürze und ähnliche Traumen zu Stande und nehmen dann während der Pubertät wieder ab⁽²⁰⁾. Die Lebenserwartung entspricht der von gesunden Menschen⁽⁸⁾.

1.2.2.2 Typ 2 – Perinatal letale OI

Der Typ 2 ist die schwerwiegendste Form der OI. Er wurde auch OI congenita oder OI letalis genannt⁽²⁶⁾. Der Verlauf ist, wie schon der Name sagt, letal. Circa 1/5 der Betroffenen werden dennoch lebend geboren. Davon versterben etwa 90% innerhalb der ersten 4 Wochen. Es ist anzunehmen, dass sie in dieser Zeit in ständigem Schmerz leben. Typischerweise ist der Brustkorb klein. Aufgrund von Schmerzen durch zahlreiche und wiederholte Rippenfrakturen sind die Atembewegungen vermindert. Die Oberschenkel sind in der Regel außenrotiert und abduziert. Todesursache ist einerseits meist ein respiratorisches Versagen aufgrund der schweren skelettalen Verformungen⁽²³⁾. Andererseits kann eine Kollagenpathologie im Lungengewebe selbst dabei eine Rolle spielen. Blutungen und Malformationen des ZNS sind bei diesem Typ häufig⁽²¹⁾. Der Erbgang ist meist autosomal-dominant, kann aber auch autosomal-rezessiv (AR) sein. Bis jetzt wurden Mutationen an fünf Genen, die dafür verantwortlich sind, beschrieben. Van Dijk et al sind der Meinung, dass die Pränataldiagnostik in der Regel die OI Typ 2 erkennt. Meist wird dann zu einem Schwangerschaftsabbruch geraten⁽²³⁾. Raymond et al gehen davon aus, dass es unmöglich ist, pränatal sicher OI 2 von OI 3 zu unterscheiden⁽²¹⁾.

1.2.2.3 Typ 3 – Progressiv deformierende Osteogenesis imperfecta

Der Typ 3 ist dadurch charakterisiert, dass Frakturen schon in utero auftreten und – im weiteren Wachstum, durch weitere Frakturen – die Skelettverformung progressiv fortschreitet. Daraus resultiert eine verminderte Körpergröße und Immobilität. Meist bedürfen die Patientinnen und Patienten eines Rollstuhls. Zusätzlich kommt es häufig zu einer unvollständigen Dentinogenese⁽²⁰⁾. Gastrointestinale Probleme wie abdominelle Schmerzen und chronische Obstipation treten aufgrund von Beckendeformitäten vermehrt auf⁽²⁷⁾. Die Skleren variieren in der Färbung. Die Lebenserwartung ist verkürzt⁽⁸⁾. Hörschäden treten jedoch nur sporadisch auf⁽²⁶⁾. Auch das kardiovaskuläre System kann beeinträchtigt sein. Meist treten Symptome zwischen dem zwanzigsten und vierzigsten Lebensjahr auf⁽²⁸⁾. Hier sind vor allem die Herzklappen, die Aortenwurzel und die Aorta ascendens betroffen. Der Erbgang ist vorwiegend autosomal-rezessiv. Bis jetzt wurden dreizehn Gene beschrieben, deren Defekte für diesen Typ verantwortlich sind⁽²³⁾.

1.1.3.4 Typ 4 – Gewöhnliche variable OI

Dieser Typ wird meist autosomal-dominant vererbt, aber auch autosomal-rezessiv und X-gekoppelt (X-linked, XL) ist möglich. Er ist, wie schon der Name sagt, sehr variabel, auch innerhalb einer Familie unterscheidet sich oft der Schweregrad der Ausprägung. Aufgrund der wiederkehrenden Frakturen und der Osteoporose kommt es zu Deformitäten der Wirbelsäule und der langen Röhrenknochen. Die Skleren sind in der Regel normal gefärbt. Zu Hörschäden kommt es sehr selten. Auch hier kann Dentinogenese imperfecta auftreten. Die Wahrscheinlichkeit einer zusätzlichen Basilarimpression ist dadurch erhöht. Bis jetzt wurden sieben Gene gefunden, welche durch Mutationen diesen Typ bedingen⁽²³⁾.

1.1.3.5 Typ 5 – Osteogenesis imperfecta mit Kalzifikation der intereossären Membranen

Charakteristisch für diesen Typ ist die Kalzifikation der Membrana interossea. Meist ist die obere Extremität betroffen. Sie beginnt schon früh und führt zur Behinderung von Pro- und Supination. In weiterer Folge kann es zu einer Dislokation des Radiuskopfes kommen. Weitere Indizien sind hyperdense Banden in den Metaphysen und eine grobmaschige Formierung der Lamellen. Es scheint keine Kollagen-Typ-I Mutation dafür verantwortlich. Der Schweregrad reicht von moderat

bis schwer. Die häufigen Frakturen bedingen meist Deformitäten und Zwergenwuchs. Nach Frakturen und orthopädischen Operationen neigen OI-Typ-3-Patienten zu hyperplastischer Kallusbildung. Die Sklerenfarbe ist normal⁽²⁹⁾. Worm'sche Knochen, das sind Schaltknochen, die sich zwischen den eigentlichen Schädelknochen befinden⁽³⁰⁾, und Dentinogenesis imperfecta werden in der Regel nicht beobachtet⁽²⁹⁾. Ungefähr 5% aller OI Patientinnen und Patienten haben Typ 5. Bis jetzt konnte ein Gen (IFITM5) dafür verantwortlich gemacht werden⁽²³⁾.

1.2.3 Epidemiologie

Sillence et al zählten in den Jahren 1955 bis inklusive 1974 in Victoria, Australien, alle bekannten OI-Fälle und errechneten damit eine minimale Inzidenz von 3,5/100.000 Lebendgeburten für OI Typ 1 und eine Prävalenz für 1974 von 3,4/100.000⁽²⁶⁾. Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit ähnlichen Studien in Japan, Schweden und Deutschland. Die Inzidenz für den Typ II ergab 1,6/100.000. Eine Prävalenz konnte aufgrund der hohen Letalitätsrate nicht angegeben werden. Die Prävalenz für OI Typ 3 ergab 0,48/100.000 und eine Inzidenz von 1,48/100.000 Lebendgeburten. Für den Typ IV gaben Sillence et al keine Inzidenz und Prävalenz an, da sie damals eine zu geringe Anzahl an Fällen vorfanden. Das hat sich jedoch in nachfolgenden Studien nicht bestätigt⁽²⁶⁾. Stoll et al gaben 1989 eine generelle Inzidenz von 1/15.000 Geburten an⁽³¹⁾. Das entspricht auch Steiner et al, die 1993 eine Geburtenprävalenz von 6-7/100.000 angeben⁽³²⁾. 2007 gaben Martin et al eine generelle Wahrscheinlichkeit von 1-2/10.000 Geburten an⁽³³⁾.

1.2.4 Diagnose und Differentialdiagnose

Es gibt keinen spezifischen, nicht-invasiven und nicht zu aufwendigen Labortest für eine exakte Diagnose der OI. Die Diagnose in der Praxis beruht deshalb auf klinischen und radiologischen Befunden.

1.2.4.1 Klinisch

Der Ausprägungsgrad der Erkrankung ist je nach Typ sehr unterschiedlich. Sofern es sich nicht um den letalen OI Typ 2 handelt, fallen OI-Patienten postpartal durch zahlreiche frische und verheilte Knochenbrüche auf⁽³⁰⁾. Chronisch andauernde Knochenschmerzen, welche meist auf vorangegangene Frakturen zurückzuführen

sind, treten häufig auf⁽²¹⁾. Oft sind die Extremitäten deformiert und der Schädel weich (Caput membranacea). Dadurch flacht er hinten leicht ab und die Parietalregionen buchten sich aus, was als Pilzschädel bezeichnet wird. Die Augen sind oft prominent und die Skleren aufgrund des verdünnten und somit transparenteren Gewebes blau bis grau⁽³⁰⁾. Da blaue Skleren bis zum ersten Lebensjahr normal sind, kann dieses Kriterium nur für ältere Kinder angewendet werden⁽²¹⁾. Auch das Trommelfell kann blau erscheinen. Die Zahl der Frakturen nimmt mit steigender Aktivität zu und kann mit der Pubertät sinken. Es kann zu Verbiegungen der langen Röhrenknochen kommen, typisch sind die Tibia antecurvata („Säbelbein“) und die „Hirtenstabdeformität“ des Femurs. Durch lockere Ligamente ereignen sich häufig Distorsionen. In Verbindung mit einer Muskelschwäche kann ein Erlernen des Gehens unmöglich sein, da die Gelenke eventuell nicht ausreichend stabilisiert werden können. Auch habituelle Luxationen, Plattfüße und Pseudoklumpfüße kommen häufiger vor. Der Thorax kann durch bienenkorbartige Verformung und Trichterbrust auffallen. Die Wirbelsäule neigt zur Ausbildung von Rundrücken, Skoliosen und Kyphoskoliosen. Die Zähne beginnen in der Regel zeitgerecht zu wachsen, fallen jedoch durch Verfärbungen auf und sind oft durchscheinend. Sie wirken kariös, ohne echten Kariesbefall zu haben (Dentinogenesis imperfecta). Circa 25% der Patienten werden im 30./40. Lebensjahr aufgrund von Schalleitungsstörungen im Labyrinth oder Otosklerose schwerhörig. Durch die häufige Immobilisation besteht eine Neigung zu Adipositas⁽³⁰⁾.

1.2.4.2 Bildgebung

Auch hier gibt es eine große Variationsbreite. Die Röhrenknochen verengen sich diaphysenwärts, die Kompakta kann sehr dünn und eventuell nur mehr einseitig abgrenzbar werden. In der Regel verbiegen sich die langen Röhrenknochen in der Diaphysenmitte⁽³⁰⁾. Aufgrund der häufigen Frakturen sieht man radiologisch oft Frakturen in unterschiedlichen Heilungsphasen⁽³⁴⁾. Auffällig ist auch die Osteoporose. Diese zeigt sich vor allem in den verbreiterten und erniedrigten Wirbelkörpern. Typischerweise bilden sich Keilwirbel in der Brustwirbelsäule und Fischwirbel im Lendenbereich und führen so zu Kyphoskoliosen. Im Schädel findet man häufig Worm'sche Knochen⁽³⁰⁾.

1.2.4.3 Labor und genetische Untersuchung

Es gibt keinen spezifischen Labortest für OI^(35, 36). Allerdings kann durch die Bestimmung einiger Laborparameter und aus dem Verhältnis einiger Laborparameter zueinander die Diagnose als wahrscheinlicher angenommen werden⁽³⁶⁾. Knochenaufbauparameter sind Osteocalcin, Knochenspezifische alkalische Phosphatase (bALP) und Prokollagen-Typ-I-N-Propeptid (P1NP). Zu den Knochenabbauparametern zählen Kollagen-Typ-I-Telopeptid (CTX), Deoxypyridinolin und Tartart-resistente saure Phosphatase Typ 5b⁽¹⁴⁾.

Cundy et al⁽³⁶⁾ untersuchten 24 Patientinnen und Patienten mit milder OI und fanden bei diesen signifikant erhöhte Osteocalcin-Werte gegenüber der Normalbevölkerung und auch gegenüber Patienten, welche aus anderen Gründen eine verminderte Knochendichte hatten. P1NP war bei den OI Patientinnen und Patienten signifikant niedriger. bALP war in beiden Patientengruppen, den OI-Patienten und bei denen mit aus anderen Gründen verminderter Knochendichte, signifikant höher im Vergleich zur Normalbevölkerung. Am aussagekräftigsten ist das Verhältnis von Osteocalcin zu P1NP. Ab einem Wert größer 0,97 zeigt es mit einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von 88% OI Typ 1 bei erwachsenen Patienten an. Ein signifikant ähnlich gutes Ergebnis lieferte das Verhältnis von bALP zu P1NP.

Um eine exakte Diagnose stellen zu können, müsste COL1A1 und COL1A2 sequenziert werden oder eine Elektrophorese des Kollagens, welches die Fibroblasten der Haut produzieren, durchgeführt werden⁽³⁶⁾. Unter dem Mikroskop kann man mittels polarisierten Lichts abnormal dünne und desorganisierte Kollagenfasern erkennen. Eine molekulargenetische Untersuchung spielt für die Forschung eine Rolle, hat aber keine Konsequenz für die Therapie⁽³⁰⁾.

1.2.5 Orthopädische Probleme der OI

Knochenbrüche

Die meisten Knochenbrüche entstehen bevor das Skelettsystem ausgereift ist. Bei den Knochenbrüchen handelt es sich in der Regel um transverse, diaphysale Frakturen. Bei schweren OI-Formen dominieren Femur- und Tibiafrakturen. An der oberen Extremität bricht vorwiegend der Humerus⁽¹⁹⁾.

Wenn die Frakturen nicht verschoben sind, verheilen sie entsprechend der gesunden Bevölkerung⁽¹⁹⁾. Refrakturen sind allerdings häufig. Dadurch kommt es zu langen Immobilisationsphasen. Das bringt das Problem mit sich, dass Immobilisation ein Reiz für Knochenabbau ist und zusätzlich eine sekundäre Osteopenie/Osteoporose bedingen kann. Deshalb sollte nur solange immobilisiert werden, solange Symptome bestehen, und die Patientinnen und Patienten animiert werden, schnell ihren gewohnten Aktivitätslevel wieder aufzunehmen⁽³⁷⁾.

Deformitäten

Achsdeformitäten wie Coxa vara, Genu valgum und Längenunterschied der Beine sind weitere Folgen der OI, die aus den fragilen Knochen und deformierende Kräfte der Muskeln resultieren. Oftmals sind sie hartnäckig und bedürfen der mehrmaligen operativen Korrektur⁽¹⁹⁾.

Minderwuchs

Minderwuchs entsteht einerseits durch Verletzung der Wachstumsfugen bei den häufigen Frakturen. Andererseits ist ein deformierter Knochen von Haus aus aufgrund der gebogenen Form kürzer und kann seine volle Länge nicht ganz entfalten.

1.2.6 Therapie

Die derzeitigen medikamentösen Behandlungsmethoden für die OI können nur eine Symptomlinderung herbeiführen. Eine kurative Therapie müsste das betroffene Gen beziehungsweise das falsche Genprodukt eliminieren und/oder eine Substitution des fehlenden Proteins beinhalten. Derzeit wird in der Forschung versucht, die betroffenen Zellen durch gesunde mesenchymale Stammzellen zu ersetzen. Hierfür ist eine Stammzelltransplantation erforderlich. Amin et al⁽³⁸⁾ sind in einem Review aus dem Jahr 2014 jedoch der Meinung, dass im Moment zu wenige (3 Mausstudien und 2 an weiblichen Feten) und zu kontroverse Studien vorhanden sind, um eine Empfehlung abgeben zu können.

Bei der Therapie der OI ist interdisziplinäre Zusammenarbeit wichtig. Die Grundpfeiler der Therapie stützen sich auf Physiotherapie, medikamentöse Therapie sowie orthopädische Interventionen⁽³⁹⁾.

1.2.6.1 Physiotherapie

Physiotherapie fördert physiologische Bewegungsabläufe in einer sicheren Umgebung zu erlernen, um so die Selbstständigkeit der Patientinnen und Patienten zu steigern⁽³⁹⁾. Ausreichende Bewegung und sportliche Aktivität beugt außerdem Kontrakturen vor^(8, 40) und wirkt einer sekundären Osteoporose und einem sekundären Muskelabbau entgegen. Dies ist jedoch bei manchen Typen durch die Schwere der Erkrankung nicht immer möglich. Für diese Patientinnen und Patienten ist es wichtig, den richtigen Umgang mit Gehhilfen und dem Rollstuhl zu erlernen⁽³⁹⁾.

1.2.6.2 Medikamentöse Therapie

Medikamentös kommen vorrangig Bisphosphonate zum Einsatz. Sie werden im nächsten Unterkapitel genauer beschrieben (s.u.). Weitere medikamentöse Therapieoptionen sind:

Denosumab

Denosumab, ein RANKL-Antikörper, wurde bis zum Jahr 2011 nur in Tierstudien erforscht. Hier soll die antiresorptive Wirkung durch Unterdrückung der Osteoklastenaktivierung über Osteoblasten genutzt werden. Leider gibt es auch einen negativen Effekt auf die Zahnentwicklung⁽⁴¹⁾. Mittlerweile gibt es zwei Studien, welche über vier OI-Typ-VI-Patienten (Damals wurde die alte Nomenklatur verwendet, dieser Typ entspricht nun einer Untergruppen von OI Typ 3 mit einer Mutation im SERPINF1-Gen) mit Denosumab-Therapie berichten. Semler et al⁽⁴²⁾ beschrieben Denosumab als ein gut vertragenes Medikament, welches nach einer Therapiedauer zwischen 5 und 33 Wochen die Knochenresorption reduzieren. Dies wurde anhand von Laborparametern beurteilt. Hoyer-Kuhn et al⁽⁴³⁾ berichten über dieselben Patienten nach 2 Jahren Therapieerfahrung und beurteilen Denosumab als effektiv und scheinbar sicher. Eine Nebenwirkung ist die Hypokalzämie, daher sollte es zurzeit nur in klinischen Studien verwendet werden⁽³⁹⁾.

Romosozumab

Beim Romosozumab handelt es sich um Anti-Sklerostin-Antikörper. Diese wirken über Ankurbelung der Knochenmatrixproduktion durch Osteoblasten und nicht über

Knochenresorptionshemmung durch Hemmung der Osteoklasten wie die Bisphosphonate.

Für eine Romosozumab-Therapie in Verbindung mit Osteogenesis imperfecta gibt bis jetzt nur Studien an Mäusen⁽⁴⁴⁾. Romosozumab ist ein Anti-Sklerostin-Antikörper, welcher an postmenopausalen Frauen mit niedriger BMD eingesetzt wurde⁽⁴⁵⁾. McClung et al⁽⁴⁶⁾ testeten hierzu 419 postmenopausale Frauen mit einem t-Wert ≤ -2 des BMD in einer multizentrischen, internationalen, randomisierten, plazebokontrollierten Studie und schlussfolgerten, dass Romosozumab mit einer BMD-Erhöhung und einer verminderten Knochenresorption assoziiert ist.

Teriparatide

Der Wirkstoff von Teriparatide ist eine von 84 auf 34 Aminosäuren verkürzte, rekombinante Form von PTH. PTH hat zwar auch eine Knochen abbauende Wirkung, indem es die Bildung von Interleukin 6 und RANKL stimuliert, andererseits bewirkt es auch eine Proliferation und Differenzierung der Osteoblasten und somit Knochenaufbau⁽⁴⁷⁾. Teriparatide scheint eine gute Behandlungsalternative zu den Bisphosphonaten bei den nicht so schwerwiegenden, erwachsenen OI-Patienten (Typ 1) zu sein⁽⁴⁸⁾.

Medikamentöse Therapiekombinationen

Vielversprechend ist auch die Kombination von Bisphosphonate mit Wachstumsfaktoren, welche so die Wachstumsrate verdoppeln können und auch einen positiven Effekt auf die Knochenhistologie und Knochendichte der Wirbelkörper zeigen⁽³⁴¹⁾.

1.2.6.3 Bisphosphonate

1.2.6.1.1 Allgemein

Bisphosphonate sind Medikamente, welche über Osteoklastenhemmung den Knochenabbau hemmen. Seit 1998 werden sie auch zur Behandlung der OI verwendet⁽⁵⁰⁾. Die ersten BPs kamen für Kalzifikationskrankheiten wie Myositis ossificans progressiva und Mb. Paget zum Einsatz. Weitere Einsatzgebiete sind postmenopausale, glucocorticoidinduzierte und männliche Osteoporose. Seit den 1970er Jahren werden sie therapeutisch und zur Prävention von skelettalen

Problemen wie Knochenschmerzen, pathologische Frakturen und tumorassoziierte Hyperkalzämie genutzt, welche durch Multiples Myelom und Metastasen solider Tumoren (Lunge, Prostata, Brust) entstehen⁽⁹⁾.

1.2.6.1.2 Chemische Grundlagen und Wirkmechanismus

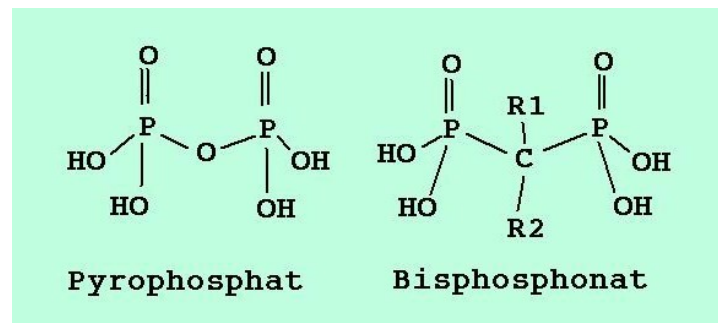


Abbildung 3: Strukturformel von Pyrophosphat und den Bisphosphonaten⁽⁹⁾

Mit ihrer P-C-P-Struktur leiten sich BPs von Pyrophosphat (P-O-P), einem Nebenprodukt des Zellstoffwechsels, ab und beeinflussen wie dieses den Kalziumhaushalt^(52, 53). Pyrophosphat ist der einzige natürliche Hemmer der Knochenresorption⁽²¹⁾. Da Pyrophosphat enzymatisch schnell zu Phosphat hydrolysiert wird, wäre es zur Therapie ungeeignet. Das C-Atom verleiht den BPs Stabilität und ermöglicht, abhängig von Substanz und Applikationsart, lange Halbwertszeiten^(52, 53). Sie können nun weder chemisch noch enzymatisch hydrolysiert werden⁽⁵⁴⁾. Dadurch entstehen keine Metaboliten und sie werden wieder unverändert über die Nieren ausgeschieden⁽⁵³⁾. Je nach BP hängen unterschiedliche Reste an den übrigen zwei Bindungsstellen (R1 und R2) des C-Atoms und bedingen ihre verschiedenen Eigenschaften. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht geklärt, allerdings zeigen sich im Labor unterschiedliche Wirkmechanismen. Generell vermindern Bisphosphonate den Knochenumsatz. Zum Teil verringert sich auch die Knochenneubildung. In Summation ergibt sich jedoch eine Steigerung der Knochenmasse⁽⁹⁾. Durch die spezifische Bindung der BPs an Hydroxyapatit nehmen Osteoklasten sie unweigerlich beim Knochenabbau auf und hemmen damit sich selbst^(52, 53).

Zusätzlich hemmen Bisphosphonate die Entstehung und Differenzierung der Osteoklasten im Knochenmark und deren Adhäsion an die Knochenoberfläche. Durch die Hemmung der Osteoklasten sinken Knochenabbau und erhöhte Ca²⁺-

Konzentration im Blut. Die Osteoblasten werden nicht beeinträchtigt und die Knochenmasse steigt^(52, 53). Bei molekularen Untersuchungen zeigen die Bisphosphonate ebenfalls ein uneinheitliches Bild⁽⁹⁾.

Bei Clodronat und Zolendronat entstehen durch die Ähnlichkeit mit Pyrophosphat zytotoxische ATP-Analoga. Durch Tiludronat kommt es zur Hemmung der osteoklastären vakuolären Protonen-ATPase. Stickstoffhaltige BPs wie Alendronat, Pamidronat, Risedronat und Zoledronat hemmen die Squalensynthese⁽⁹⁾. Zoledronat hemmt zusätzlich die Signalverarbeitung der Osteoklasten über Hemmung der Farnesyl-Diphosphat-Synthase. Weiters verhindern Bisphosphonate die Bindung von Tumorzellen an die Knochenmatrix, welche zu Osteolysen führen würde^(52, 53). Allen gemein ist die Hemmung der Tyrosinkinasen. Diese sind an zahlreichen Signaltransduktionswegen beteiligt⁽⁹⁾. Sie sind Teil von Rezeptoren und sitzen auf der Innenseite der Zellen. Wird dieser von Hormonen aktiviert beginnt die Tyrosinkinase sich selbst zu phosphorylieren und die Signaltransduktion beginnt. Beispiele für Hormone, die ihre Wirkung über Tyrosinkinasen ausüben sind Insulin und Wachstumsfaktoren wie PDGF, EGF, IGF-1, FGF und NGF⁽⁴⁾.

1.2.6.2.3 Einteilung und Potenz

Durch Einteilung nach ihrer chemischen Struktur unterscheidet man nicht basisch substituierte BPs wie Clodronat und Etidronat von Aminobisphosphonaten wie Pamidronat und N-substituierte Aminobisphosphonate wie Alendronat, Ibandronat, Risedonate und Zolendronat. Letzteres hat zusätzlich einen basischen Heterozyklus⁽⁵²⁾. Anhand von R2 werden die Bisphosphonate auch in Generationen eingeteilt. R2 ist maßgeblich an der Inhibierung der Knochenresorption durch die Osteoblasten beteiligt. Die 1. Generation weist hier eine kurze Alkyl- oder halogene Seitenkette auf. Zur ihr zählen unter anderen Clodronat und Etidronat⁽⁵⁵⁾. BPs der 2. Generation wie Pamidronat, Alendronat und Ibandronat⁽⁵⁶⁾ haben eine höhere Potenz und sind charakterisiert durch eine Amino-terminale Gruppe⁽⁵⁵⁾. Risedronat und Zolendronat gehören zur 3. Generation⁽⁵⁶⁾ und haben an R2 eine cyclische Kette⁽⁵⁵⁾.

Tabelle 2: Die gängigsten Bisphosphonate

Generation	Substanz	Potenz	Applikationsart	Plasmahalbwertszeit [h]	Knochenhalbzeit
1.	Etidronat	1	oral	1,5 - 6	2-10 Wochen
1.	Clodronat	10	oral	ca. 2	
2.	Pamidronat	100	intravenös	ca. 1	27 h
2.	Alendronat	100 - 1000	oral	1 - 1,5	>10 a
2.	Ibandronat	1000 - 10000	oral, intravenös	10 - 72	10-60 h
3.	Risedronat	1000 - 10000	oral	1,5	20 d
3.	Zolendronat	> 10000	intravenös	ca. 1	146 h

1.2.6.2.4 Pharmakokinetik

Die orale Bioverfügbarkeit der Bisphosphonate ist sehr gering. Sie beträgt je nach Substanzklasse 0,5-10%. Bei gleichzeitiger Flüssigkeitszufuhr, ausgenommen Leitungswasser, oder Nahrungsmittelaufnahme, vor allem mit hohem Kalziumgehalt, sinkt die Bioverfügbarkeit zusätzlich drastisch⁽⁹⁾. Daher gibt es besondere Einnahmeregeln. BPs sollten nüchtern, mindestens 30 Minuten vor dem Frühstück mit einem vollen Glas Wasser bei aufrechtem Oberkörper eingenommen werden. Danach sollte der Oberkörper noch für mindestens 30 Minuten aufrecht gehalten werden. Für Ibandronat wird dies sogar für 60 Minuten empfohlen⁽⁵²⁾. Die Serumhalbzeit beträgt bei intravenöser Applikation zwischen 0,5 und 2 Stunden. Circa 30-60% lagern sich in der ersten Passage im Knochen ein, der Rest wird renal durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden. Sind die Bisphosphonate einmal im Knochen angelangt, lagern sie sich dort ein und die Freisetzung erfolgt erst bei Umbau des betroffenen Knochensegmentes. Daher ist die Knochenhalbzeit stark durch die Umsatzrate geprägt und kann wie bei Alendronat bis zu 10 Jahre dauern⁽⁹⁾.

1.2.6.2.5 Neben-, Wechselwirkungen und Kontraindikationen

Wenn sie korrekt angewendet werden, haben Bisphosphonate wenige Nebenwirkungen. Mögliche Nebenwirkungen sind: Eine zu rasche Infusion kann über Komplexbildung des Kalziums ein akutes Nierenversagen bewirken. Vor allem hohe Dosen, welche bei niedrigpotenten Bisphosphonaten wie Etidronat vorkommen, können zu Osteomalazie führen⁽⁹⁾, da das Knochenremodelling gestört ist. Hohe Dosen zeigen zusätzlich einen antiangiogenetischen Effekt und verzögern so die Heilung. Was genau eine hohe Dosis ist, wird in dieser Studie nicht angegeben. Generell wird in Studien als hohe Dosis meist die Dosis verstanden, die in der Tumorkomplikationstherapie zum Einsatz kommt wie z. B. 4 mg

Zolendonat alle 3-4 Wochen. Das Auftreten der Osteonekrose im Kiefer wird in der Literatur zwischen 0,825-11% von 4.000 mit Bisphosphonaten behandelten onkologischen erwachsenen Patienten beschrieben. Bei den meisten Studien wurde jedoch außer Acht gelassen, dass die Patienten zusätzliche Medikamente erhielten, welche sich auch negativ auf die Knochenheilung auswirkten. In der Mehrheit der Fälle trat die Osteonekrose des Kiefers unter Bisphosphonat-Therapie auch nach dentoalveolären Eingriffen auf⁽⁵⁷⁾. Ein systematischer Review aus dem Jahr 2013 konnte keinen Zusammenhang zwischen Bisphosphonat-Therapie bei OI bei 0-24 jährigen und Osteonekrose des Kiefers finden, da hier zu geringe Dosen verwendet werden⁽⁵⁸⁾.

Eine weitere schwerwiegende Nebenwirkung der Bisphosphonat-Therapie ist die Osteopetrose. Hier kommt es aufgrund einer vermehrten Knochendichte zu spröden Knochen und die Frakturrate steigt daher wieder an^(59, 60).

Vorübergehende Nebenwirkungen der Bisphosphonat-Therapie sind Hautausschlag, Fieber, Übelkeit, Schwindel oder Blutbildveränderungen. Bei oraler Einnahme können auch gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten. Traten diese Symptome auf, war meistens die empfohlene Wassermenge von 240 ml und die aufrechte Körperhaltung nach Einnahme der Medikamente für mindestens 30 Minuten missachtet worden. Zusätzlich lagen oft bereits Ösophagusanomalien vor, was die eindeutige Unterscheidung zwischen Nebenwirkung und Fehlbildung als Ursache der gastrointestinalen Beschwerden erschwert⁽⁹⁾. Bei Röntgenaufnahmen werden nach Bisphosphonat-Einnahme vor dem Schluss der Wachstumsfuge dichte sklerotische Linien in den langen Röhrenknochen parallel zu den Wachstumsfugen beobachtet (s. Abbildung 4). Diese beeinflussen Reifung und Wachstum des Skelettsystems jedoch nicht⁽⁶¹⁾.



Abbildung 4: Sklerotische Linien nach Bisphosphonateinnahme (Harris lines)

Wechselwirkungen sind nur mit Medikamenten bekannt, welche polyvalente Kationen, wie Ca^{2+} , Al^{3+} , $\text{Fe}^{2+/3+}$, beinhalten. Diese vermindern bei gleichzeitiger Gabe die Aufnahme der Bisphosphonate⁽⁹⁾.

Bei gleichzeitiger Niereninsuffizienz muss die Dosis reduziert werden. Kontraindikationen der BPs sind bestehende Schwangerschaft und Stillzeit⁽⁹⁾. Djokanovic et al identifizieren in einer retrospektiven Studie 51 Fälle in den Jahren 1950-2008, bei denen ein Bisphosphonat-Kontakt vor oder während der Schwangerschaft nicht vermieden werden konnte. Knochendeformations- oder Knochenentwicklungsstörungen konnten beim Fetus allerdings nicht nachgewiesen werden⁽⁶²⁾.

1.2.6.3 Zolendronat – Unterschiede zu herkömmlichen

Bisphosphonaten

Die Ausscheidung von Zolendronat erfolgt triphasisch. Zuerst kommt eine schnelle biphasische Elimination mit Halbwertszeiten von 0,24 und 1,87 Stunden, danach erfolgt eine lange mit 146 Stunden. Zolendronat ist ein Bisphosphonat der 3. Generation und 100 bis 200-mal potenter als Pamidronat⁽⁶³⁾. Es ist somit das derzeit potenteste Bisphosphonat am Markt. Die hohe Potenz hat den Vorteil, dass gegenüber herkömmlichen Bisphosphonaten eine geringere Dosierung notwendig ist und weniger Nebenwirkungen zu erwarten sind. Außerdem bewirkt es eine lang anhaltende Minderung des Knochenumsatzes und muss im Vergleich zu anderen Bisphosphonaten mit einmal pro Jahr seltener verabreicht werden, was die Compliance erhöht. Die Infusionsdauer ist zusätzlich niedriger⁽⁶⁴⁾. Zolendronat wurde 2001 zugelassen und wird als Kurzinfusion mit 100 ml 0,9%-iger Natriumchlorid- oder 5%-iger Glucoselösung verabreicht. Vor einer Applikation sollte der Patient ausreichend hydriert sein. Da ZOL nur unwesentlich an Plasmaproteine gebunden wird und an keine humanen P 450 Enzyme bindet, treten selten Wechselwirkungen auf. In Verbindung mit Aminoglycosiden wurden, durch einen additiven Effekt, erniedrigte Serumkalziumspiegel beobachtet⁽⁶⁵⁾. Diese verschwinden in der Regel durch eine Dosisreduktion⁽⁶⁶⁾. Das Risiko für eine Hypokalzämie aufgrund der Zolendronat-Therapie kann durch eine geringe Initialdosis verringert werden⁽⁶³⁾. Der genaue molekulare Wirkmechanismus ist unbekannt. In Langzeituntersuchungen an Tieren konnte aber gezeigt werden, dass

es die Knochenresorption hemmt, ohne mechanische Eigenschaften, Mineralisation oder Knochenneubildung negativ zu beeinflussen. Außerdem wirkt es antiangiogenetisch, was vor allem in der Tumorbehandlung von Vorteil ist. Zusätzlich hat es auch eine analgetische Wirkung. Etwa 40% der verabreichten Menge wird innerhalb der ersten 24 Stunden ausgeschieden. Der Rest wird an das Knochengewebe gebunden und nur langsam freigesetzt, um dann über die Nieren ausgeschieden zu werden⁽⁶⁵⁾.

1.2.6.3 Orthopädische Behandlung der OI

Die Orthopädie hat einen großen Stellenwert in der Behandlung der Frakturen und Korrektur der Deformitäten. Es wird versucht, die körperlichen funktionellen Möglichkeiten zu maximieren, Deformitäten vorzubeugen, schon vorhandene Deformitäten zu korrigieren und aufmerksam auf mögliche Komplikationen, welche durch OI auftreten können, zu blicken. Zusätzlich sollte ein Orthopäde einen realistischen Ausblick auf die zukünftige Mobilität des Kindes geben können⁽³⁷⁾. Eine orthopädische Intervention sollte frühzeitig durchgeführt werden⁽⁶⁷⁾.

Frakturversorgung:

Für eine unverschobene oder nur minimal dislozierte Fraktur ist eine Immobilisationstherapie mit einem Gips empfohlen. Die Immobilisationsphase sollte, wie oben beschrieben, so kurz wie möglich andauern. Ansonsten ist eine operative Sanierung indiziert. Marknägel erhalten hierbei den Vorzug gegenüber Schrauben und Platten⁽¹⁹⁾.

Knochenstabilisierung mittels intramedullärer Schienung:

Alter des Patienten und Durchmesser des Markkanals sind hier von besonderem Stellenwert. Verwendet werden Kirschner-Drähte, elastisch-stabile intramedulläre Nägel (ESIN) und Teleskopnägel⁽⁶⁷⁾. Generell gilt, dass bei einem unreifen Skelettsystem mit ausreichender Markkanalweite ausziehbare Nägel verwendet werden sollten, um für das weitere Wachstum Raum zu lassen. Rockwood et al⁽¹⁹⁾ empfehlen in ihrem Buch „Fractures in Children“ Bailey-Dubow- oder Sheffield-Nägel (Teleskopnagel). Mittlerweile sind Fassier-Duval-Nägel die gängigsten. Sie werden auch von Birke et al⁽⁶⁸⁾ empfohlen. Sie haben den Vorteil gegenüber herkömmlichen Nägeln, durch nur eine Eintrittsstelle positioniert werden zu können.

Dadurch gibt es weniger und kleinere Narben, weniger Blutverlust, eine verminderte Operationsdauer, weniger Schmerzen und eine bessere postoperative Mobilität. Die Fassier-Duval-Nagel-Methode ist auch gelenksschonender. Sie macht eine Kniearthrotomie bei einer Femuroperation bzw. Sprunggelenksarthrotomie bei Tibiaoperationen nicht mehr notwendig, da der Femur durch den Trochanter major und die Tibia ventral der Eminentia intercondylaris an der proximalen Tibia genagelt wird. Zusätzlich können mit dieser Technik mehrere Knochen während einer Operation behandelt werden. Dadurch gibt es weniger Narkosen und die Rehabilitationszeit ist verkürzt⁽⁶⁹⁾.

Bei ausgewachsenen Patienten mit kleinem Markraumdurchmesser können unverlängerbare Rush- oder Kuntscher-Nägel verwendet werden⁽¹⁹⁾. Um eine schnelle Mobilisierung des Patienten zu ermöglichen, ist eine minimal invasive Operationsmethode zu bevorzugen. Manchmal passt sogar der dünnste Sheffield-Nagel mit drei Millimeter Durchmesser nicht, ohne den Knochen zu spalten. Dann kann auf Kirschner-Drähte zurückgegriffen werden. Es kann aber auch genau diese Spaltung erwünscht sein und nach Fixierung des Nagels in der Epiphyse die Knochenfragmente zusammen mit Allo- oder Autograft-Knochen um ihn positioniert werden um eine dickere Kortikalis zu erhalten und den Markraum auszuweiten⁽⁷⁰⁾.

Generell ist die Komplikationsrate (Migration, Perforation, Diskonnektion, Nagelverbiegungen und -brüche) von Marknagelung und Osteotomie sehr hoch, bis zu 72%. Mit den Fassier-Duval-Nägeln konnte sie jedoch durch eine verbesserte knöcherne Verankerung stark gesenkt werden⁽⁶⁷⁾. Vergleicht man diesbezüglich längenverstellbare (teleskopische) und unverstellbare (nicht-teleskopische) Nägel miteinander, schneiden letztere besser ab. Allerdings müssen teleskopische Nägel seltener ausgetauscht werden⁽¹⁹⁾. Die Revisionsrate von Sheffield-Nägeln ist geringer als die der Bailey-Dubow-Nägel. Eine Operation der oberen Extremität sollte nur bei stark herabgesetzter Funktion stattfinden⁽⁷⁰⁾.

Revisionsoperationen der unteren Extremität:

Sollte bei einer Revisionsoperation der Nageldurchmesser nicht verändert werden müssen, können auch nur der distale Teil an der Tibia und/oder der proximale Teil am Femur getauscht werden ohne das Kniegelenk eröffnen zu müssen⁽⁷⁰⁾. Auch eine überlappende Behandlung von Rush-Pins und Marknägeln ist möglich, wird

aber für die Tibia nicht empfohlen⁽¹⁹⁾. Sie wird vor allem für das Femur verwendet, da der größte Teleskopnagel oft zu klein für den Markkanaldurchmesser ist. Es gibt auch die Möglichkeit die Sheffield- und Bailey-Dubow-Nägel verkehrt herum einzubauen, um den stärkeren Teil der Nägel an der prädestinierten Stelle für Frakturen zu positionieren⁽⁷⁰⁾. Wie schon zuvor erwähnt entsprechen aber Fassier-Duval Nägel dem heutigen therapeutischen Standard und zeigen in der Literatur die besten Ergebnisse ^(67,69).

Deformitätenkorrektur:

Das Auftreten von Deformitäten steht im Verhältnis zur Schwere der Erkrankung. Sie kommen demnach häufiger bei OI Typ 2-4 vor, sind aber prinzipiell bei jeder Form von OI möglich. Deformitäten entstehen durch die Fragilität der Knochen, den damit einhergehenden häufigen Frakturen und der deformierenden Krafteinwirkung durch die Muskulatur. Zusätzlich führen Deformitäten zu weiteren Frakturen. Dies ist die wichtigste Indikation zur chirurgischen Deformitätenkorrektur. Diese erfolgt altersabhängig akut oder kontinuierlich⁽³⁷⁾.

Korrekturmöglichkeiten der Deformitäten der langen Röhrenknochen sind:

- Geschlossene Osteotomie ohne intramedullärer Fixierung: Diese kommt vor allem bei instabilen Patienten zum Einsatz, wenn ein großer Blutverlust unbedingt zu vermeiden ist und sollte nur angewendet werden, wenn die folgenden Möglichkeiten nicht möglich sind.
- Geschlossene Osteotomie mit perkutaner intramedullärer Fixierung: Hier wird zusätzlich ein Kirschner-Draht, Steinmann- oder Rush-Nagel zur Fixierung verwendet.
- Offene Osteotomie mit interner Fixierung: Diese sollte nach Möglichkeit immer angewendet werden. Es gibt unterschiedliche Techniken und unterschiedliche intramedulläre Fixierungsmöglichkeiten. Einige davon wurden bereits im Kapitel „Knochenstabilisierung mittels intramedullärer Schienung“ beschrieben⁽³⁷⁾.

Die Behandlung der Skoliose muss individuell für jeden Patienten entschieden werden. Die konservative Behandlung mit einem Mieder scheint ineffektiv zu sein und kann zusätzlich noch Rippenverformungen verursachen⁽²¹⁾. Sollte die Skoliose

über 50° betragen kann eine Versteifung der Wirbelsäule vor dem 12. Lebensjahr helfen⁽⁷⁰⁾. In Europa zeigte die Behandlung mittels Halo - Ringfixateur in Kombination mit einer Stabilisierung der Wirbelsäule Erfolge⁽⁴¹⁾. Bei Beinlängendifferenzen sollte das kürzere Bein verlängert werden und nur in Ausnahmefällen das längere verkürzt werden. Beinverlängerung wird im Mittel bei Differenzen zwischen 3,5-8,5 Zentimetern durchgeführt⁽⁷⁰⁾.

1.2.7 Lebensqualität

Eine Definition der Lebensqualität hat die WHO wie folgt erarbeitet:

„Lebensqualität ist die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen Standards und Anliegen.“⁽⁵¹⁾

Eine andere Definition erarbeitete Anja Meindl in ihrem Buch „Lebensqualität – was ist das eigentlich?“:

„Lebensqualität ist eine komplexe Zusammenfassung von objektiv erfassbaren Standards in verschiedensten Bereichen des Lebens, welche nach subjektiver Wertigkeit und Wichtigkeit von jedem Individuum selbst beurteilt werden müssen. Lebensqualität ist ein multidimensionaler wie auch multidisziplinärer Begriff, dessen zusammensetzende Determinanten sich im Laufe des Lebens aus Perspektive des Individuums wie auch vor veränderten politischen und gesellschaftlichen Rahmenbedingungen aus Perspektive des Kollektivs verändern (können). Lebensqualität zielt als Leitwert sowohl auf das Individuum wie auch auf die Gesellschaft und wirkt hier verbindend. Aktivitäten die zu einem Mehr an Lebensqualität führen müssen den Anspruch erfüllen, die eigene Lebensqualität zu verbessern, ohne dass ein Mehr davon negative externe Effekte abstrahlt und so die Lebensqualität anderer schmälert.“⁽¹¹¹⁾

Der Begriff „Lebensqualität“ nimmt in den letzten Jahren einen immer größeren Raum ein. Es gibt unzählige Publikationen welche beschreiben, was Lebensqualität ist und wie sie statistisch erfasst werden kann. Fragebögen über die Lebensqualität befassen sich meist mit Schmerz, Übelkeit, Appetit, Schlaf, Aktivität, Angst, Freude, Glück, Depression, Trauer, Glaube, Hoffnung, oder Liebe. Zahlreiche Definitionen

zeigen uns, wie vieldeutig der Begriff ist und dass Qualität etwas sehr subjektives ist. Es gibt keine allgemeine Einigung, wie Lebensqualität gemessen werden sollte⁽⁷¹⁾. Es gibt unzählige Fragebögen dazu, die oft Teile der Lebensqualität beurteilen. So misst z. B. der SF-36 die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

1.2.8 Schmerzbeurteilung

Der Definition nach ist Schmerz ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebsschädigung verknüpft ist. Die Messung der Schmerzen ist schwierig, da nur das Schmerzerleben von den Patienten objektiv angegeben werden kann. Schmerzen werden jedoch individuell sehr unterschiedlich erlebt und hängen stark von Schmerzerfahrung und psychischer Verfassung ab⁽⁷²⁾.

Zur Objektivierung der Schmerzintensität kommen unterschiedliche Skalen zum Einsatz:

- Numerische Ratingskala (NRS): Die Patientinnen und Patienten geben eine Zahl zwischen einschließlich 0 und 10 entsprechend ihrer Schmerzen an. 0 bedeutet „kein Schmerz“ und 10 bedeutet „maximal vorstellbarer Schmerz“.
- Verbale Ratingskala (VRS): Die untersuchte Person wählt zur Schmerzbeschreibung unter den Worten „kein, mäßig, mittelstark, stark und stärkster vorstellbarer Schmerz“ das zutreffendste aus.
- Visuelle Analogskala (VAS): Die untersuchte Person verschiebt an einer Linie, welche am linken Ende mit „kein Schmerz“ und am rechten Ende mit „unerträglicher Schmerz“ beschriftet ist, einen Zeiger. Auf der Rückseite der Messkarte wird die gewählte Position als Zahl zwischen 0 und 100 angegeben⁽⁷²⁾.

1.3 Fragestellung

An der Abteilung für Kinderorthopädie der Universitätsklinik für Kinderchirurgie Graz sind seit 2001 BPs Bestandteil der OI-Therapie. In Anlehnung an die Osteoporosetherapie der Erwachsenen erhielten die betroffenen Patientinnen und Patienten 0,07 µg/KG Zolendronat bis zu einer maximalen Dosis von 4 mg. 2003 wurden 7 Patienten mit OI in eine Nachuntersuchung bzgl.

Knochenstoffwechselfparameter und Knochendichteänderung unter Zolendronat inkludiert.

Ziel der vorliegenden Studie war es, diese Patientinnen und Patienten im Langzeitverlauf nachzuuntersuchen.

1.3.1 Primäre Hypothese

ZOL bringt langfristig eine Steigerung der Knochendichte. Dadurch verringern sich Frakturrate und Knochenschmerzen. So kann eine Verbesserung der Mobilität und Steigerung der Lebensqualität erreicht werden.

1.3.2 Sekundäres Studienziel

Zu welchen Nebenwirkungen kommt es bei langfristiger Zolendronat-Therapie und sind diese Nebenwirkungen ähnlich wie in anderen Studien?

2 Material und Methode

2.1 Lebensqualität

In dieser Studie wurde die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten über Fragebögen, Mobilitätstests und eine Schmerzskala gemessen. Die Patientinnen und Patienten füllten hierzu drei validierte und standardisierte Fragebögen aus. Diese befassten sich mit der Unabhängigkeit im Alltag (FIM), der generellen Gesundheit (HAQ) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36). Vom HAQ sind zusätzlich Vergleichswerte der Patientinnen und Patienten vor Therapiebeginn vorhanden.

Die Mobilität wurde durch Erhebung der Gehgeschwindigkeit und den standardisierten und validierten timed Up-and-Go-Test (TUG) untersucht. Der TUG ist laut Podsiadlo et al⁽⁸⁸⁾ eine einfache Methode zur Quantifizierung der funktionalen Mobilität. Mit der Vigorimetrie wird die Kraft der Fingermuskulatur gemessen, da ein gewisses Maß an Fingerkraft zur Alltagsbewältigung notwendig ist. Durch längere Immobilisationsphasen bei Frakturen, wie es oft bei OI-Patientinnen und Patienten der Fall ist, wird Muskelgewebe abgebaut und Defizite können entstehen.

Die Beurteilung der Schmerzen floss in die Fragebögen mit ein und wurde zusätzlich mittels NRS abgefragt. Die NRS wurde auch in der Vorstudie verwendet, so dass die Werte miteinander verglichen werden konnten.

Im folgenden Teil werden nun die einzelnen Tests und Fragebögen genauer beschrieben.

2.1.1 Fragebogen zum Gesundheitszustand – SF-36

Der SF-36 ist ein Test um krankheitsübergreifend die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten zu erfassen. SF steht für Short Form. 36 gibt die Anzahl der gestellten Fragen an. Er erfasst den Gesundheitszustand in 8 Dimensionen, welche sich in die Bereiche „körperliche Gesundheit (physical component summary, PCS)“ und „psychische Gesundheit (mental health component, MHC)“ einordnen lassen. Zu PCS zählen vor allem körperliche Funktionsfähigkeit (physical functioning, PF), körperliche Rollenfunktion (role physical), körperliche Schmerzen (bodily pain, BP) und allgemeine

Gesundheitswahrnehmung (general Health, GH). Vitalität (vitality, VT), soziale Funktionsfähigkeit (social functioning, SF), emotionale Rollenfunktion (role emotional, ER) und psychisches Wohlbefinden (mental health, MH) korrelieren vor allem mit MHC⁽⁷³⁾. In Tabelle 4 ist die Korrelation der einzelnen Dimensionen mit PCS und MHC laut einer Studie von Ellert et al⁽⁷³⁾ dargestellt.

Tabelle 3: Korrelation der einzelnen Dimensionen mit PCS und MHC

Dimension	PCS	MHC
Physical functioning	0,84	0,32
Role physical	0,76	0,19
Bodily pain	0,76	0,15
General health	0,64	0,31
Vitality	0,4	0,66
Social functioning	0,35	0,7
Role emotional	0,16	0,71
Mental health	0,14	0,86

Unter „körperlicher Funktionsfähigkeit“ wird das Ausmaß der Beeinträchtigung durch den Gesundheitszustand bei körperlichen Aktivitäten wie Gehen, Bücken, Heben, Stiegen Steigen, Selbstversorgung und Durchführen mittelschwerer oder anstrengender Tätigkeiten abgefragt⁽⁷⁴⁾.

Die Dimension „Körperliche Rollenfunktion“ beinhaltet die Beeinträchtigung während der Arbeit oder „weniger schaffen“ von anderen täglichen Aktivitäten. Mit der Dimension „Körperliche Schmerzen“ wird erfasst, wie groß die Schmerzen sind und welchen Einfluss sie auf die normale Arbeit im und außerhalb des Hauses haben⁽⁷⁴⁾.

Bei „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ geht es um die subjektive Einschätzung der Gesundheit und zukünftige Erwartungen.

„Vitalität“ erfasst, wie energiegeladener und voller Schwung die Person sich fühlt, oder ob sie eher erschöpft und müde ist⁽⁷⁴⁾.

Welchen Einfluss die körperliche Gesundheit und die emotionalen Probleme auf die normalen sozialen Aktivitäten haben, beschreibt die Dimension „Soziale Funktionsfähigkeit“.

„Emotionale Rollenfunktion“ erfasst das Ausmaß von emotionalen Problemen auf die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten⁽⁷⁴⁾.

„Psychisches Wohlbefinden“ beurteilt die allgemeine psychische Gesundheit und beinhaltet auch Depression, Angst, allgemeine positive Gemüthsstimmung. „Veränderung der Gesundheit“ vergleicht den jetzigen Gesundheitszustand mit dem vor einem Jahr⁽⁷⁴⁾.

Die Fragen können je nach dem mit „Ausgezeichnet – Schlecht“, „ja/nein“, „stark eingeschränkt – überhaupt nicht eingeschränkt“, „trifft ganz zu – trifft überhaupt nicht zu“ und „immer – nie“ beantwortet werden.

Der SF-36 ist ein weit verbreiteter, zuverlässiger und valider Test und wurde auch von Widmann et al 2002 verwendet, um die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit OI zu beurteilen⁽⁷⁴⁾. Der Test kann von den Probandinnen und Probanden selbst ausgefüllt werden, durch einen Computer abgefragt werden oder in Form eines persönlichen Interviews bzw. per Telefon bei über 14-jährigen durchgeführt werden und dauert 5-10 Minuten⁽⁷⁵⁾.

2.1.1.1 Auswertung des SF36

Den einzelnen Antworten sind Zahlen zugeordnet. Um sie addieren zu können, müssen die Zahlantworten der Fragen 1, 6, 7, 8, 9a, 9e, 9d, 9h, 11b und 11d umcodiert werden⁽⁷⁶⁾. Die Antworten einer Dimension werden dann aufsummiert und ergeben so 8 Skalenwerte. Dabei entspricht ein höherer Wert einem besseren Gesundheitszustand. Eine Dimension kann nur dann gewertet werden, wenn mindestens die Hälfte der Fragen beantwortet wurden. Fehlen einzelne Antworten, wird ein statistischer Mittelwert der übrigen Antworten ermittelt. Anschließend werden die Skalen in einen Wert zwischen 0 und 100 transformiert, um die einzelnen Skalenwerte untereinander und mit anderen Patientengruppen vergleichen zu können. Zur Transformierung wird vom Rohwert der niedrigste mögliche Rohwert subtrahiert. Das Ergebnis wird mit 100 multipliziert und durch die Spannweite der Rohwerte dividiert: transformierter Wert = (tatsächlicher Rohwert – niedrigster möglicher Rohwert) / mögliche Spannweite des Rohwert * 100⁽⁷⁷⁾. Die Ergebnisse werden in dieser Studie deskriptiv und im Vergleich mit Normwerten ausgewertet⁽⁷⁶⁾. Die Normwerte beziehen sich auf die Normstichprobe des Bundes-Gesundheitssurvey von 1998 und wird durch die App SF-36 Survey von MicroMovie

Media GmbH geschlechtsbezogen ausgewertet und graphisch dargestellt. Zur besseren Übersicht stellt diese App die erreichten Punkte auch so dar, als ob der Normwert 50 und die Standardabweichung 10 betrüge⁽⁷⁸⁾. Zur Ermittlung von KG und PG werden die Rohwerte entsprechend ihrer Korrelation multipliziert und anschließend addiert⁽⁷³⁾.

2.1.2 Functional Independence Measure – FIM

Der FIM beinhaltet 18 Fragestellungen, welche Tätigkeiten im Alltag betreffen. 13 Fragestellungen beziehen sich auf alltagsbezogene motorische Fähigkeiten wie Körperpflege, Essen, Kontinenz und Mobilität. Die restlichen 5 zielen auf kognitive Fähigkeiten ab und beinhalten Kommunikation und soziale Kompetenz. Die Fragen werden mit eins bis sieben bewertet. Die Bewertungsskala stellt eine Graduierung im Verhalten von Unabhängigkeit zu Abhängigkeit dar⁽⁷⁹⁾ und berücksichtigt auch längere Dauer beim Durchführen der Tätigkeit und Hilfe durch Personen bzw. unterschiedliche Hilfsgegenstände⁽⁸⁰⁾. Sieben bedeutet die Tätigkeit kann völlig selbstständig ohne Hilfsmittel und ohne Hilfspersonen durchgeführt werden. Ist ein Hilfsmittel erforderlich oder sollte eine der Zeitaufwand überdurchschnittlich hoch sein, um die Tätigkeit auszuführen, wird die Frage mit 6 (eingeschränkte Selbstständigkeit) beantwortet. Fünf (Beaufsichtigung/Vorbereitung) bedeutet, dass eine Hilfsperson zum Vorbereiten, Entsorgen, Gut Zureden oder Anlegen von Prothesen/Orthesen benötigt wird. Mit 4 (Kontakthilfe/geringe Hilfestellung) wird die Tätigkeit bewertet, wenn geringe Hilfe mit Körperkontakt benötigt wird, 75% jedoch selbst ausgeführt werden. Drei (Mäßige Hilfestellung) bedeutet, dass 50% selbst durchgeführt wird. Bei zwei (Ausgeprägte Hilfestellung) wird mehr als 25% selber ausgeführt und eins bedeutet völlige Unselbstständigkeit mit weniger als 25% selbstständige Aktivität. So erhält man am Ende eine Zahl zwischen 18 und 126. 126 bedeutet demnach völlige Selbstständigkeit im Alltag, 18 bedeutet genau das Gegenteil. Das Ergebnis kann auch in Prozent mit 126 als 100% Selbstständigkeit angegeben werden⁽⁷⁹⁾. Die absoluten Zahlen werden jedoch eher in der Rehabilitation eingesetzt (s.u.), da eine deskriptive Verwendung aufgrund der Multidimensionalität eine höhere Validität verspricht⁽⁸¹⁾.

Der FIM wurde 1984 als Teil der Uniform Data System for Medical Rehabilitation (UDSMR) entwickelt⁽⁷⁹⁾ und ist ein valider, zuverlässiger und sensitiver Test zur Beurteilung der Selbstständigkeit. Er wird sehr häufig in der Rehabilitation

eingesetzt, um die Veränderungen durch die Therapie darzustellen⁽⁸²⁾. Hier wird er auch als zum Einschätzen der späteren Abhängigkeit verwendet. Bei einem Eingangswert über 70 ist die Wahrscheinlichkeit groß, den Alltag später selbstständig meistern zu können. Ist der Eingangswert kleiner als 50 bleiben die Meisten abhängig von Hilfsmitteln oder -personen (18). Mackintosh et al bezeichnen ihn als das aussagekräftigste Messinstrument zur Beurteilung des Gesamtergebnisses⁽⁸²⁾. Er wurde auch von Widmann et al miteinbezogen, um die Lebensqualität bei OI zu beurteilen⁽⁸⁰⁾.

2.1.3 Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Der HAQ wurde im Jahre 1978 von Fries et al an der Universität von Stanford entwickelt und war ursprünglich zur Evaluation von Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis gedacht⁽⁸³⁾. Mittlerweile gilt er als gut evaluierter Fragebogen zur Beurteilung des persönlichen Aktivitätsgrades. Er ist für die Sprachen amerikanisches und britisches Englisch, Portugiesisch, Holländisch, Spanisch, Schwedisch und Deutsch in Österreich, Schweiz und Deutschland zugelassen⁽⁸⁴⁾. Gewöhnlich wird er von der Patientin oder vom Patienten selbst ausgefüllt, er kann aber auch in einem persönlichen Gespräch oder per Telefon durchgeführt werden⁽⁸³⁾.

Der HAQ stellt Fragen zur Aktivität im Alltag und beinhaltet acht Kategorien mit jeweils zwei bis drei Fragen. Die Kategorien sind Anziehen/Körperpflege, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Heben, Greifen/Öffnen und andere Tätigkeiten. Die Fragen können mit „ohne Schwierigkeiten möglich“ (0 Punkte), mit „möglich mit geringen Schwierigkeiten“ (1 Punkt), mit „möglich mit großen Schwierigkeiten“ (2 Punkte) und mit „unmöglich“ (3 Punkte) bewertet werden. Die schlechteste Bewertung in einer Kategorie gilt als repräsentativ für die Gruppe und wird zur weiteren Berechnung herangezogen. Sollte eine Frage nicht bzw. zweideutig beantwortet sein, bestimmen die restlichen Fragen die Bewertung dieser Kategorie. Wenn keine Fragen der Kategorie beantwortet sind, scheidet die Kategorie aus. Sollte ein Hilfsmittel oder eine Hilfsperson zum Ausführen der Tätigkeit notwendig sein, erhöht sich der Punktwert um eins. Ist eine Kategorie bereits mit 2 bzw. 3 bewertet, bleibt der Wert 2 bzw. 3. Anschließend werden die repräsentativen Antworten der einzelnen Kategorien summiert und durch ihre Anzahl dividiert. Um

ein valides Ergebnis zu bekommen, müssen mindestens 6 Kategorien beantwortet sein. So erhält man einen Wert zwischen 0 und 3, wobei 0 höchste Aktivität und 3 völlige Unselbstständigkeit bedeutet⁽⁸³⁾.

2.1.4 Vigorimetrie

Die Vigorimetrie ist eine Methode um die Kraft der Fingermuskulatur zu messen. Sie ist vielseitig einsetzbar. In der Rheumatologie wird sie z. B. zur Beurteilung des Therapieerfolges bei rheumatoider Arthritis angewendet^(85, 86). Sie kann auch zur Verlaufskontrolle des Ernährungszustandes von Sonden-ernährten Patientinnen und Patienten verwendet werden⁽⁸⁵⁾. In dieser Studie wird sie als Teil der Lebensqualitätsbeurteilung herangezogen, da ein gewisses Maß an Fingerkraft zur Alltagsbewältigung notwendig ist. Durch längere Immobilisationsphasen bei Frakturen, wie es oft bei OI-Patienten der Fall ist, wird Muskelgewebe abgebaut und Defizite können entstehen.



Abbildung 5: Vigorimeter⁽¹¹³⁾

Das verwendete Vigorimeter stammt von der Firma KLS Martin aus Tuttlingen, Deutschland. Dem Aufbau nach entspricht es einem Blutdruckmessgerät. Anstelle der Manschette ist jedoch ein Ballon angeschlossen. Es stehen drei verschiedene Ballongrößen zur Verfügung, die von der Patientin oder vom Patienten selbst gewählt werden. Er entscheidet, welche Größe nach seinem Gefühl am besten in seiner Hand liegt. Wird der Ballon gedrückt, steigt der Druck in der pneumatischen Kammer und wird auf dem Manometer dargestellt, indem die Manometernadel

einen Zeiger auf einer Skala weiterbewegt. Dieser bleibt beim Maximalwert stehen. So kann die maximale Muskelkraft leicht abgelesen werden. Die Messung wird dreimal hintereinander wiederholt⁽⁸⁵⁾. Die Normwerte liegen bei Männern bei 131 kPa und bei Frauen bei 76 kPa⁽⁸⁷⁾.

2.1.5 TUG

Der TUG ist ein zuverlässiger und valider Test, um die funktionelle Mobilität eines Patienten zu quantifizieren. Der TUG ist schnell durchzuführen und benötigt nur wenige Utensilien⁽⁸⁸⁾. In der Ausgangsposition sitzt die Patientin oder der Patient auf einem Stuhl mit Armlehne. Der Rücken berührt die Rückenlehne und die Arme ruhen auf der Armlehne. Es ist erlaubt ein Hilfsmittel, z. B. einen Stock, zu verwenden. Auf ein Kommando hin wird er aufgefordert zu einer Bodenmarkierung in 3 Meter Entfernung in seinem persönlichen Gehtempo zu gehen, sich dann umzudrehen, wieder zurück zu gehen und sich wieder in die Ausgangsposition zu begeben. Die benötigte Zeit wird mit einer Stoppuhr in Sekunden gemessen. Der Bewegungsablauf kann auf Wunsch vorher einmal geübt bzw. vom Untersucher demonstriert werden. Die Interpretation des Tests ist wie folgt⁽⁸⁹⁾:

- Werden weniger als 10 Sekunden für den Bewegungsablauf benötigt, ist man in seiner alltäglichen Mobilität vollständig unabhängig.
- Braucht man zwischen 11 und 19 Sekunden hat man eine Mobilitätseinschränkung ohne funktionelle Auswirkungen.
- Eine Zeit zwischen 20 und 29 Sekunden ist eine Grauzone. Es liegt eine Mobilitätseinschränkung vor, welche funktionelle Auswirkungen haben kann.
- Braucht man über 30 Sekunden liegt eine ausgeprägte Mobilitätseinschränkung vor und in der Regel ist eine intensive Betreuung und eine adäquate Hilfsmittelversorgung notwendig⁽⁸⁹⁾.

2.2 Knochendichtemessung

Knochendichtemessungen (Osteodensitometrien) sind medizinisch-technische Verfahren, die zur Bestimmung der Dichte bzw. des Kalksalzgehaltes des Knochens dienen.

Die Knochendichte (Bone mineral density, BMD) ist durch Mineralisation pro Volumen oder Fläche definiert. Da die Normwerte Alter- und Geschlechtsbezogen sehr variieren, werden sie in Scores umgerechnet. Der T-Score vergleicht die BMD-Werte mit einer jungen, gesunden Bevölkerung. Bei einem Unterschied größer als eine Standardabweichung in negative Richtung spricht man von Osteopenie. Osteoporose liegt vor bei einem T-Score $< -2,5$ Standardabweichung⁽⁹⁰⁾. Die Z-Scores sind alters- und geschlechterkorrelierte Vergleichswerte.

DXA ist die am weitesten verbreitete Methode zur Messung der Knochendichte ^(6, 13) und wurde in dieser Studie verwendet.

2.2.1 DXA (Zwei-Energien-Absorptiometrie)

Wie schon der Name sagt, werden Röntgenstrahlen mit zwei verschiedenen Energien nach dem Prinzip der Röntgenröhre emittiert. Die unterschiedlichen zu messenden Gewebe weisen verschiedene Schwächungsprofile auf. Aus deren Differenz können Rückschlüsse auf die Knochendichte gezogen werden. Kalibriersysteme und Messphantome sind zusätzlich zur Qualitätssicherung eingebaut. Eine Untersuchung dauert unter 2 Minuten. Zusätzlich punktet die DXA-Messung durch eine hohe Präzision und die Äquivalentdosis der Strahlenbelastung beträgt nur 1-3 μSv . Die höchste Präzision wird durch einen p.a.-Strahlengang in der Lendenwirbelsäule erreicht. Zur Messung müssen die Unterschenkel hochgelagert werden um die Lordose zu minimieren. Zu beachten sind mögliche Überlagerungsartefakte durch postoperative Fremdkörper, Aortensklerose, andere Verkalkungen, Morbus Paget und degenerative Veränderungen wie Spondylosen, -arthrosen, Osteochondrosen und Interspinalarthrosen⁽¹³⁾.

2.3 Erhobene Laborparameter

Zur Bestimmung des Knochenstoffwechsels wurden im Serum Kalzium, Phosphat, Calcitriol, Parathormon, β -Crosslaps, P1NP, Alkalische Phosphatase, bALP und Osteocalcin bestimmt. Im Harn wurden Kalzium, Phosphat und Kreatinin bestimmt. Diese Laborparameter werden nun im folgenden Teil beschrieben.

2.3.1 Kalzium

Kalzium spielt bei vielen Stoffwechselfvorgängen eine große Rolle, vor allem bei der Muskelarbeit, der Knochenbildung, der Blutgerinnung, dem Herzrhythmus, und der Erregbarkeitssteuerung von Nerven und Muskeln. Es wird über die Nahrung aufgenommen, wobei täglich 800 mg empfohlen sind⁽⁹¹⁾.

Die Nieren und der Darm scheiden das überflüssige Kalzium wieder aus. Der Normbereich des Gesamtkalziums im Plasma reicht von 2,1-2,7 mmol/dl und wird vor allem über das Parathormon (PTH) geregelt. Eine untergeordnete Rolle spielen Calcitriol und Calcitonin⁽⁹¹⁾. Zusätzlich gibt es eine enge Verbindung zum Phosphathaushalt, da dieser durch die gleichen Hormone wie Kalzium reguliert wird⁽¹⁰⁾. Abbildung 2 im Einleitungsteil zeigt diesen Zusammenhang.

Die Kalziumkonzentration im Blut kann durch Demineralisierung des Knochens, durch eine verminderte Ausscheidung oder durch eine vermehrte Aufnahme erhöht werden. Vice versa wird bei einem zu hohen Spiegel weniger Kalzium aufgenommen, vermehrt ausgeschieden oder im Knochen abgelagert⁽⁹¹⁾.

Kalziummangel verursacht Übererregbarkeit von Muskeln und Nerven. Die Patienten verspüren Missempfindungen wie Kribbeln, „Ameisenlaufen“, Pelzigkeitsgefühl bis hin zu Krämpfen. Hält der Kalziummangel länger an, kann er zu einem Katarakt führen⁽⁹¹⁾.

Eine Hyperkalzämie hingegen bleibt oft lange unbemerkt und führt schließlich zu unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Depression, Verwirrtheit, Verstopfung. Schließlich beginnt sich Kalzium überall im Körper abzulagern und Steinbeschwerden treten auf⁽⁹¹⁾.

Ein Spiegel über 15 mg/dl ist ein medizinischer Notfall und es besteht die Gefahr eines Komas und Herzstillstandes⁽⁹¹⁾.

2.3.2 Phosphat

Da Phosphat in der Energiegewinnung und -speicherung als ATP eine entscheidende Rolle spielt, wird es praktisch überall im Körper benötigt. Zusätzlich ist es ein Baustein von Zellmembranen und Knochen. Es wird über die Niere und den Darm ausgeschieden, die Regulation der

Blutkonzentration übernimmt aber vor allem die Niere selbst. Auch PTH und Calcitriol beeinflussen den Phosphatspiegel. Da beide Hormone durch Kalzium beeinflusst werden spielt der Calciumspiegel eine wichtige Rolle⁽⁹¹⁾.

Der Normbereich von Phosphat im Serum liegt bei 0,8-1,6 mmol/l. Ein Mangel kann zu Osteomalazie mit Knochenschmerzen, Appetitlosigkeit, Muskelschwäche, Schwindel Hämolyse, Rhabdomyolyse, Bewusstlosigkeit und Tod führen. Ein Überschuss kann zu Weichteilverkalkungen und Nierenversagen führen⁽⁹¹⁾.

2.3.3 Calcitriol

Andere Bezeichnungen dafür sind 1,25-Di-OH-Cholecalciferol oder 1alpha-25-OH-Vitamin D3. Früher wurde es fälschlicherweise als Vitamin bezeichnet, da man glaubte, dass eine Calcitriolzufuhr über die Nahrung erforderlich sei. Mittlerweile ist aber bekannt, dass ein gesunder Mensch ausreichend selber synthetisieren kann. Mehrere Organe sind dazu notwendig. Die Leber stellt aus Cholesterin 7-Dehydro-Cholesterin her, welches in der Haut mit Hilfe von UV-Strahlen zu Cholecalciferol isomerisiert um schließlich wieder in der Leber zu 25-Hydroxy-Cholecalciferol hydroxyliert zu werden. Daraus wird in der Niere 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol. Parathormon aktiviert diesen letzten Schritt, hohe Kalzium- und Phosphatspiegel hemmen ihn. Calcitriol führt zu einer Erhöhung von Kalzium und Phosphat im Blut. Dies geschieht vor allem durch eine gesteigerte enterale Aufnahme dieser Moleküle. Weiters verhindert Calcitriol deren Ausscheidung durch die Nieren. Durch Calcitriol werden auch die Osteoblasten für eine verstärkte Knochenmineralisierung stimuliert. In Abbildung 2 (Einleitung) ist dies bildlich dargestellt.

Calcitriol wird vor allem durch die Galle ausgeschieden, ein Großteil davon wird wieder rückresorbiert. Durch Calcitriol-Mangel kommt es bei Kindern zu Rachitis und beim Erwachsenen zu Osteomalazie⁽⁴⁾. Calcitriol scheint außerdem auch eine Rolle bei der Entstehung immunkompetenter Zellen zu spielen⁽⁴⁾.

2.3.4 Parathormon (PTH)

PTH ist ein einkettiges Polypeptid und wird in der Nebenschilddrüse gebildet. Es wird auch Parathyrin genannt und verhindert das Absinken des Kalziumspiegels im Blut, indem es direkt am Knochen und an den Nieren wirkt.

Osteoblasten werden aktiviert Interleukin-1 auszuschütten, wodurch die Osteoklasten angeregt werden über Knochendemineralisierung Kalziumionen frei zu setzen. In den Nieren bewirkt es eine Steigerung der 25-OH-Vitamin-D-Synthese, der tubulären Rückresorption von ionisierten Kalziumionen und eine vermehrte Ausscheidung von Phosphat^(4, 92). Bei gesunden Menschen ist die PTH-Sekretion in erster Linie von der Konzentration des ionisierten Kalziums und des Phosphats abhängig. Die Halbwertszeit von PTH beträgt in vivo etwa 2-5 Minuten. Der Normalwert liegt bei 16-87 pg/ml⁽⁹²⁾.

2.3.5 Beta-Crosslaps (β -CTx)

Eine andere Bezeichnung dafür ist C-Telopeptid (β -CTx). Sie sind Degradationsprodukte von Kollagen Typ I und werden als Marker des Knochenabbaus herangezogen^(35, 92). Sie bestehen aus acht Aminosäuren, sind zweimal in der alpha-1-Kette des Kollagens enthalten und durch ein „cross-link“ miteinander verbunden. Sie sind nierengängig, wodurch ihre Aussagekraft bei Niereninsuffizienz oder Dialysepflicht eingeschränkt ist. Ebenso werden die Werte auch durch alle den Knochenstoffwechsel betreffenden Einflüsse verändert. Hierzu zählen: Vitamin-D-Mangel, Hyperparathyreoidismus, Hyperthyreose und zytostatischer Therapie⁽⁹²⁾.

Crosslaps werden zur Bestimmung des Frakturrisikos herangezogen. Sie werden auch zum Nachweis eines erhöhten Kollagenabbaus, zur Diagnose und als Therapiemonitoring einer antiresorptiven Therapie bei Osteoporose bestimmt. Bei letzterer Anwendung zeigen sich bereits 3-6 Monate nach Therapiebeginn Veränderungen, was ein Vorteil gegenüber der Knochendichtemessung ist, da diese erst nach 2 Jahren messbare Veränderungen liefert⁽⁹²⁾.

Wenn β -CTx im Serum bestimmt wird, sollte die Blutabnahme morgens nüchtern immer zur gleichen Zeit stattfinden, da β -CTx einem zirkadianem Rhythmus unterliegt⁽⁹²⁾. β -CTX kann auch im Urin gemessen werden^(92, 93). Der Referenzwert von prämenopausalen Frauen älter als 20 Jahre liegt unter 0,573 μ g/l. Postmenopausale Frauen sollten einen Wert von 1,008 nicht überschreiten. Männer zwischen 30 und 40 haben im Normalfall einen Wert unter 0,584, zwischen 50 und 70 einen unter 0,704 und über 70-jährige unter 0,854⁽⁹²⁾. β -CTX wurde auch in anderen Studien verwendet um Patienten mit OI zu evaluieren^(94, 95).

2.3.6 Prokollagen-Typ-I-N-Propeptid (P1NP)

P1NP zeigt ein vermehrte Kollagen Typ 1 Ablagerung an und ist bei einer hohen Knochenumsatzrate erhöht. Es wird im Serum bestimmt. Der Normwert ist stark altersabhängig und in der folgenden Tabelle 3 dargestellt⁽⁹⁶⁾.

Tabelle 4: Normwerte von P1NP⁽⁹⁶⁾

Alter	Frauen [mg/L]	Alter	Männer [mg/L]
<1	900 - 1800	<1	830 – 1850
1 – 2	500 - 1500	1 - 2	400 – 1500
3 – 10	300 - 1000	3 - <12	300 – 900
10 - <14	140 - 2000	12 - <17	220 - 1600
14 - <18	40 - 460	17 - <18	80 – 480
18 - <25	20 - 110	18 - <20	60 – 220
25 - <35	20 - 85	20 - <25	35 – 140
35+ prämenopausal	15 - 60	25+	20 – 85
35+ postmenopausal	20 - 115		

P1NP wird verwendet um Knochenmetastasen und verschiedene Karzinome zu beurteilen⁽⁹⁶⁾ und wurde auch im Zusammenhang mit OI untersucht^(36, 95) (s. Labordiagnostik).

2.3.7 Alkalische Phosphatase (aP) und knochenspezifische aP (bALP)

Die aP hat, wie ihr Name schon sagt, ein pH-Optimum über 7,0 und spaltet Phosphatester. Sie stammt etwa zur Hälfte aus der Leber und zur anderen Hälfte aus den Knochen. Bei einem Viertel der Menschen kommen 10% aus dem Dünndarm. Während der Schwangerschaft entfällt auch ein Teil auf die Plazenta. Die Referenzwerte sind stark methodenabhängig und liegen bei über 17-jährigen zwischen 30 – 120 U/L. Die knochenspezifische aP (bone specific alkaline phosphatase, bALP) sollte unter 61 U/L sein. Physiologischerweise ist sie bei Kindern in der Wachstumsphase, bei Schwangeren ab der 14. Schwangerschaftswoche und bei manchen Personen nach der Nahrungsaufnahme erhöht. Ansonsten ist sie bei diversen Lebererkrankungen erhöht. Eine erhöhte bALP zeigt vor allem eine vermehrte Knochenneubildung an. Knochenerkrankungen können aber auch ab einem gewissen Grad die Gesamt-AP

beeinflussen. In der Regel kommt es nach Knochenbrüchen, bei Osteomalazie, Rachitis, Morbus Paget, Akromegalie, Knochentumoren, Metastasen und in den ersten vier Monaten nach einer Nierentransplantation zu einer Erhöhung. Auch primärer Hyperparathyreoidismus und Osteoporose führen zu einer Erhöhung⁽⁹¹⁾. Braga et al⁽⁹⁴⁾ fanden bei einem Viertel der OI-Patienten eine Erhöhung der Gesamt-AP und zu 98% eine erhöhte bALP im Vergleich zur gesunden Patientin bez. zum gesunden Patienten.

2.3.8 Osteocalcin

Osteocalcin wird auch Bone-Gla-Protein genannt und ist Teil der extrazellulären, nicht-kollagenen Knochenmatrix. Es wird, induziert durch Calcitriol, von Osteoblasten und Odontoblasten gebildet und ist ein Marker des Knochenaufbaues. Osteocalcin wirkt inhibierend auf die Mineralisierung des Knochens, um eine Osteopetrose zu verhindern. Die Ausscheidung erfolgt über die Nieren. Im Kindes- und Jugendalter liegt der Normalbereich bei 2,8 – 41 µg/l. Während des pubertären Wachstumsschubes kommt es zu einem starken Anstieg. Der Normbereich im Erwachsenenalter liegt zwischen 3 – 14 µg/l. Erhöhte Werte werden vor allem bei primärem und sekundärem Hyperparathyreoidismus, high-turnover Osteoporose, Knochenmetastasen, Osteodystrophia deformans, Osteomalazie, Hyperthyreose und Niereninsuffizienz gemessen. Erniedrigte Werte können bei Hypoparathyreoidismus, low-turnover Osteoporose, längerer Cortisontherapie und bei der rheumatoiden Arthritis auftreten⁽⁹⁷⁾. Osteocalcin wurde bei mehreren Studien^(35, 36, 94,) verwendet, um OI-Patientinnen und Patienten zu evaluieren. Cundy et al⁽³⁶⁾ fanden Osteocalcin signifikant höher bei OI-Patientinnen und Patienten gegenüber der Kontrollgruppe. Braga et al⁽⁹⁴⁾ fanden Osteocalcin bei OI-Patientinnen und Patienten nur in 11% höher als den Normalwert. Auch Kocijan et al⁽³⁵⁾ konnten nicht bestätigen, dass Osteocalcin bei OI-Patientinnen und Patienten vom Normwert abweicht. Sie fanden jedoch eine signifikante Relation von Sklerostin zu Osteocalcin bei OI-Patientinnen und Patienten.

2.3.9 Eiweißelektrophorese des Serums

Bei der Elektrophorese werden die unterschiedlichen Eiweiße des Serums durch Anlegen einer elektrischen Spannung in verschiedene Gruppen aufgeteilt und quantifiziert. Es können fünf Gruppen unterschieden werden. Diese sind Albumin,

Alpha-1-, Alpha-2-, Beta- und Gamma-Globulin. Alle Werte werden üblicherweise in einer Kurve dargestellt und in relativen (in %) und absoluten Zahlen angegeben. Alle Eiweiße, abgesehen von den die Gamma-Globulinen, werden in der Leber hergestellt⁽⁹¹⁾.

Gamma-Globuline sind Antikörpern und werden von den Plasmazellen produziert, welche in Knochenmark und Lymphknoten lokalisiert sind. Elektrophorese wird als Screeningmethode, bei Verdacht auf Plasmozytom, bei Multiplem Myelom, Immunozytom oder andere Lymphomen sowie bei der Abklärung einer Hyper- oder Hypoproteinämie verwendet⁽⁹¹⁾.

Tabelle 5: Serumwerte der Proteine⁽⁹¹⁾

Eiweißgruppe	relativ [%]	absolut [g/dl]
Albumin	59-70	3,8-5,2
Alpha-1-Globulin	2,3-3,5	0,14-0,25
Alpha-2-Globulin	5,3-9,3	0,25-0,69
Beta-Globulin	7,6-13,0	0,50-0,90
Gamma-Globulin	10,5-19,0	0,70-1,50

2.4 Patienten

Einschlusskriterien waren die Teilnahme an der Kurzzeitstudie vom Jahr 2003 „Behandlung von Osteogenesis imperfecta mit Zolendronat“ und Weiterführung der ZOL-Therapie mit mindestens 3 Gaben in 12 Jahren. Ein Mindestalter von drei Jahren und ein Höchstalter von vierzig Jahren waren die Altersgrenzen. Ausschlusskriterien waren keine OI, fehlende Vordaten, zusätzliche Erkrankungen und das Ablehnen der klinischen Nachuntersuchung.

Von den vier Patientinnen und den drei Patienten, die an der Vorstudie teilgenommen hatten, schied eine Patientin aus, da sie auf Grund ihrer geänderten Kontaktdaten nicht mehr erreicht werden konnte. Die übrigen drei Patientinnen und drei Patienten folgten der brieflichen Einladung. Die Studie wurde von der Ethikkommission genehmigt. Die EK-Nummer lautet 25-555 ex 12/13.

2.5 Ablauf der Nachuntersuchung

Die Nachuntersuchungen fanden zwischen dem 28. Juni 2014 und dem 15. September 2014 statt.

2.5.1 Nachuntersuchung

Die Patientinnen und Patienten erschienen nüchtern zur Blutabnahme. Es wurden ein kleines Blutbild, ein Differentialblutbild und eine Serumeiweißelektrophorese durchgeführt. Um einen Eindruck von der Knochenstoffwechsellage zu erhalten wurden Kalzium, Phosphat, Calcitriol, Parathormon, alkalische Phosphatase, bALP, Kreatinin, Osteocalcin, β -Cross-laps und P1NP im Blut bestimmt. Kreatinin wurde zur Beurteilung der Nieren bestimmt. Weiters wurde im Harn Kalzium, Phosphat und Kreatinin untersucht. Die Knochendichte wurde mittels DXA-Scan ermittelt. Die Anamnese beinhaltete allgemeines Befinden, Frakturrate der letzten fünf Jahre, NRS, Größe, Gewicht und Nebenwirkungen. Bei den Nebenwirkungen wurde vor allem auf Kieferschmerzen als Hinweis auf eine mögliche Osteonekrose des Kieferköpfchens geachtet. Außerdem wurde nach der Akuten-Phase-Reaktion im Rahmen der Infusion von Zolendronat gefragt (Fieber, Grippe-artige Symptome, Flush, Kopfschmerz...).

Zur Einschätzung der Lebensqualität wurden die standardisierten Fragebögen HAQ, FIM und SF-36 von den Patientinnen und Patienten ausgefüllt.

Zusätzlich wurde bei den Patientinnen und Patienten, die gehen konnten, die Gehgeschwindigkeit auf 10 Meter erhoben und der timed Up-and-Go-Test (TUG) für 6 Meter durchgeführt. Mit einem Vigorimeter wurde die Kraft der Finger gemessen.

Die erhobenen Laborparameter (Blut und Harn) sowie die Werte der Knochendichtemessung wurden mit den Werten aus den Jahren 2002 und 2003 verglichen. Auch die erreichte Punktzahl beim HAQ wurde mit den Werten aus dem Jahr 2002 verglichen.

2.6 Datenauswertung

Aufgrund der geringen Patientenzahl und Inhomogenität der Gruppe wurden die Daten lediglich deskriptiv für jeden Patienten einzeln bewertet. Die Ergebnisse aus

den standardisierten Fragebögen wurden als Mittel oder Standardabweichung zu einer Normgruppe angegeben. Alle Werte wurden in absoluten Zahlen dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientin 1

Es handelt sich zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung um eine 29-jährige Patientin mit einer Körpergröße von 1,37 m und ein Gewicht von 69 kg. Sie kam mit einer Claviculafraktur auf die Welt. Als sich kurz nach der Geburt die Frakturen häuften und auch Oberschenkelfrakturen vorkamen, wurde die Diagnose einer OI gestellt. Entsprechend der INCDS-Klassifikation wurde sie dem OI Typ 4 zugeordnet. Sie hat blaue Skleren. Am Tag der Nachuntersuchung geht sie völlig frei, benutzt keine Gehhilfen, auch über die Stiegen. Sie gibt jedoch an, an den „nicht so guten Tagen“ eine Hilfe oder eine andere Person zum Vorwärtskommen zu benötigen. Das erste Mal erhält sie im Sommer 2002 eine Zolendronat-Infusion. Am Tag der Infusion hatte sie gewöhnlich Fieber und Kopfschmerzen. Die Infusionen wurden in etwa jährlich wiederholt. Insgesamt erhält sie über die 12 Jahre 10 Gaben. Vor der Zolendronat-Therapie erlitt sie über 60 Frakturen, 9 wurden operativ saniert: 3 an der oberen Extremität, einmal eine obere LWS-Fraktur, bei der mehrere Wirbelkörper brachen, und 5 Femurfrakturen. Der durchschnittliche t-Wert der Knochendichte der LWS vor Therapiebeginn war -3. Im Serum waren Calcitriol, Osteocalcin und β -Crosslaps erhöht. Die restlichen Blutwerte waren unauffällig. Die bestimmten Werte im Harn waren unauffällig. Ihre durchschnittlichen Schmerzen gibt sie mittels NRS bei 2 an. Der HAQ beträgt 1,375.

Nach einjähriger Therapie war der t-Wert der Knochendichte auf -2,6 gestiegen. Osteocalcin war noch mäßig erhöht. Die übrigen Blutwerte und der Harn waren unauffällig. Ihre Schmerzen gab sie bei 3 an.

Nach zwölfjähriger Therapie betrug der t-Wert der Knochendichte noch immer -2,6. Die übrigen Werte waren alle normal. Auch die Verhältnisse von Osteocalcin zu P1NP oder von bALP zu P1NP entsprachen denen der gesunden Bevölkerung. Sie hat in den letzten 5 Jahren drei Frakturen erlitten, Oberschenkel, Schienbeinkopf und Schulterblatt. Nach Angaben der Ärzte damals hätte sich aufgrund des Traumas jeder etwas gebrochen. Ihre Schmerzen gab sie in Ruhe bei 1 an und bei Betätigung zwischen 5 und 6 an.

SF-36 Punkte normiert

Mittelwert Frauen

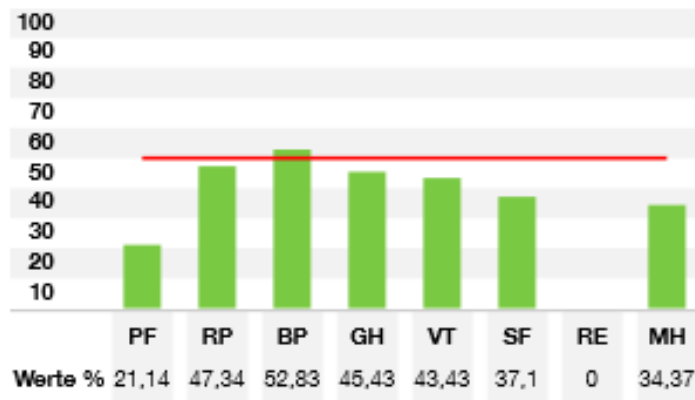


Abbildung 6: Patient 1 - SF-36

Der HAQ ist mit 1,375 gleich geblieben. Beim SF-36 (s. Abbildung 5) erreicht sie bei BP mehr Punkte als der Normwert und lag mit RP, GH und VT innerhalb der ersten Standardabweichung. SF und MH lagen in der zweiten. PF erreichte gerade noch die dritte und bei RE erreichte sie gar keine Punkte. Beim FIM erreichte sie 91 %. Sie gab hier außer bei Fortbewegung und Selbstversorgung immer die volle Punktezahl an. Mit dem Vigorimeter schaffte sie durchschnittlich bei ihrer dominanten linken Hand 66,3 kPa und mit der rechten 65,3 kPa. Den TUG schaffte sie durchschnittlich in 7,3 s. Ihre Gehgeschwindigkeit betrug 0,9 m/s.

3.2 Patient 2

Patientin 2 ist zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung eine 21-jährige Patientin. Sie ist 1,28 m groß und hat ein Gewicht von 53 kg. Entsprechend der INCDS-Klassifikation hat sie OI Typ 3. Sie hat leicht bläuliche Skleren. Zu Hause ist sie frei gehfähig ohne Hilfsmittel. Außer Haus verwendet sie immer den Rollstuhl. Das erste Mal erhielt sie im Sommer 2002 eine Zolendronat-Infusion. Diese wurden jährlich wiederholt bis ins Jahr 2008. Dann erhielt sie im Jahr 2011 noch eine. Sie wünscht zurzeit keine weiteren Infusionen, da sie gerne schwanger werden möchte. Insgesamt erhält sie über die 12 Jahre 9 Gaben. Nach der Infusion hatte sie gewöhnlich Fieber und Gliederschmerzen für eine Woche. Vor der Zolendronat-Therapie erlitt sie über 16 Frakturen. Sechs davon mussten operiert werden: eine an der oberen Extremität, 3 an der unteren Extremität – davon zwei

Femurfrakturen – und zwei am Schädel. Der durchschnittliche t-Wert der Knochendichte in der LWS vor Therapiebeginn war -6. Die Blutwerte waren bis auf die nachfolgenden unauffällig. Erhöht waren bALP, Osteocalcin und β -Cross-laps. Auch die bestimmten Werte im Harn waren unauffällig. Ihre durchschnittlichen Schmerzen gab sie mittels NRS bei 0 an. Der HAQ betrug 1,375.

Nach einjähriger Therapie war die Knochendichte auf -4,8 gestiegen. Osteocalcin, bALP und β -Crosslaps waren immer noch erhöht, aber niedriger als bei der ersten Messung. Die übrigen Blutwerte und der Harn waren unauffällig. Ihre Schmerzen gab sie bei 0 an.

Nach zwölfjähriger Therapie betrug die Knochendichte -1,1. Die übrigen Werte waren alle bis auf das zu niedrige Calcitriol normal. P1NP konnte leider nicht bestimmt werden. Sie hat in den letzten 5 Jahren keine Frakturen erlitten. Ihre Schmerzen gab sie durchschnittlich bei 3 an, wobei ihr die Differenzierung zu ihren Migräneattacken schwer fiel.

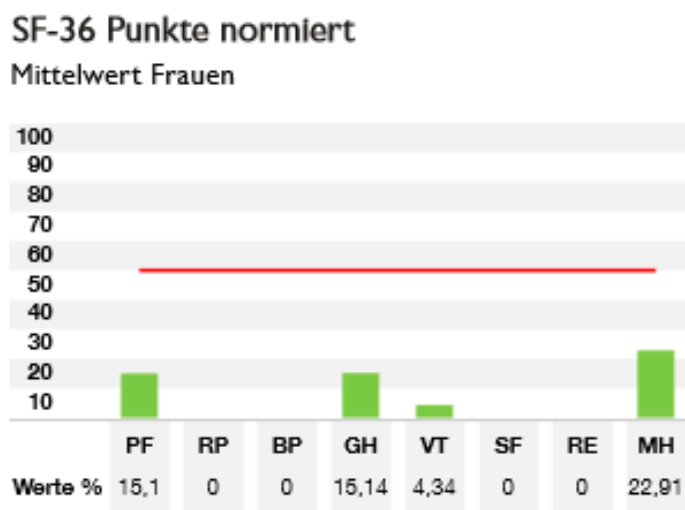


Abbildung 7: Patient 2 - SF-36

Der HAQ hat sich auf 2,25 verbessert. Hier gab die Patientin in den Kategorien Aufstehen, Essen und Heben bessere Werte an. Beim SF-36 (s. Abbildung 6) gab sie keine Punkte in den Dimensionen RP, BP, SF und RE an. Die meisten hat sie bei MH und erreichte hier die 3. Standardabweichung. Beim FIM erreichte die Patientin 89%. Punkteabzug gab es vor allem in der Kategorie Selbstversorgung.

Mit dem Vigorimeter schaffte sie durchschnittlich bei ihrer dominanten rechten Hand 65,3 kPa und mit der linken 46,3 kPa. Ihre Gehgeschwindigkeit betrug 0,5 m/s und den TUG schaffte sie in 13 s.

3.3 Patient 3

Es handelt sich um eine 39-jährige Patientin. Sie hat zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung eine Größe von 1,64 m und ein Gewicht von 77 kg. Nachdem sie durch mehrere Wirbelkörper- und 2 Femurfrakturen ohne nennenswertes Trauma auffiel, wurde die Diagnose OI im Alter von 12 Jahren gestellt. Entsprechend der INCDS – Klassifikation hat sie OI Typ 1. Sie hat blaue Skleren, eine Oberkieferprothese und trägt seit einem Jahr Hörgeräte. Sie braucht keine Gehhilfen. Das erste Mal erhielt sie im Sommer 2002 eine Zolendronat-Infusion. Nach einer Zolendronat-Infusion, wenn die Akute-Phase-Reaktion vorüber war, fühlte sie sich aktiver und fitter. Dieses Gefühl wurde mit der Zeit schwächer und verging circa nach einem halben Jahr. Insgesamt erhielt sie 11 Zolendronat-Gaben. Sie setzt zweimal aus, um schwanger zu werden. Nach zwei Eileiterschwangerschaften wurde die Infusionstherapie weiter jährlich fortgeführt. Am Tag der Infusion hatte sie gewöhnlich Fieber für ein paar Stunden. Vor der Zolendronat-Therapie erlitt sie ca. 5 Frakturen. Operativ versorgt wurden drei an der unteren Extremität, zwei davon am Femur, und eine Wirbelkörperfraktur. Der durchschnittliche t-Wert der Knochendichte der LWS vor Therapiebeginn war -3. Die Blutwerte waren bis auf das erhöhte Osteocalcin unauffällig. BALP wurde nicht gemessen. Die bestimmten Werte im Harn waren unauffällig. Ihre durchschnittlichen Schmerzen gab sie mittels NRS bei 0 an. Der HAQ betrug 0,125.

Nach einjähriger Therapie war die Knochendichte auf -2,8 gestiegen. Die Blutwerte, bis auf das erniedrigte Calcitriol und die erniedrigten β -Crosslaps, und der Harn waren unauffällig. Ihre Schmerzen gab sie wiederum bei 0 an.

Nach zwölfjähriger Therapie war die Knochendichte weiter auf -2,2 gestiegen. Calcitriol und P1NP sind erniedrigt. Die übrigen Blutwerte waren alle normal. Auch die Verhältnisse von Osteocalcin zu P1NP oder von bALP zu P1NP entsprachen denen der gesunden Bevölkerung. Sie hat in den letzten 5 Jahren eine Hochgeschwindigkeitsfraktur erlitten. Ihre Schmerzen gibt sie bei 2 an.

SF-36 Punkte normiert

Mittelwert Frauen

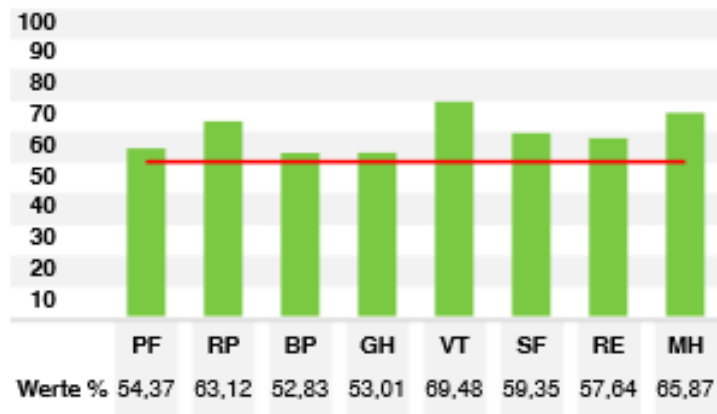


Abbildung 8: Patient 3 - SF-36

Der HAQ ist mit 0,125 gleich geblieben. Beim SF-36 (s. Abbildung 7) lag sie mit jeder Dimension über den Werten der Normbevölkerung. Beim FIM erreichte sie mit 126 die volle Punktezahl. Mit dem Vigorimeter schaffte sie durchschnittlich bei ihrer dominanten rechten Hand 83,3 kPa und mit der linken 76,3 kPa. Den TUG schaffte sie durchschnittlich in 5,2 s. Ihre Gehgeschwindigkeit beträgt 1,5 m/s.

3.4 Patient 4

Patient 4 ist zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 25 Jahre alt. Er ist 1,67 m groß und wiegt 96 kg. Entsprechend der INCDS-Klassifikation hat er OI Typ 1. Er kommt ohne Knochenbrüche auf die Welt. Bei den ersten Gehversuchen häufen sich schwere Frakturen. Mit eineinhalb Jahren bricht er sich den Oberschenkel, mit zweieinhalb Jahren erleidet er einen Schädelbasisbruch. Im Alter von sieben Jahren wird schließlich die Diagnose OI gestellt. Er braucht keine Gehhilfen. Skleren, Gehör und Zahnstatus sind normal. Das erste Mal erhält er im Sommer 2002 eine Zolendronat-Infusion. Diese werden in etwa jährlich wiederholt. Insgesamt erhielt er 9 Zolendronat-Gaben. Am Tag der Infusion spürt er keine Nebenwirkungen. Deshalb konnten die letzten drei Infusionen durch den Hausarzt verabreicht werden. Vor der Zolendronat-Therapie erlitt er ca. 20 Frakturen, 6 mussten operativ saniert werden. Der durchschnittliche t-Wert der Knochendichte in der LWS vor Therapiebeginn war -5,1. Die Blutwerte waren bis auf die erhöhten β -Crosslaps unauffällig. BALP wurde nicht gemessen. Auch die bestimmten Werte im Harn

waren unauffällig. Seine durchschnittlichen Schmerzen gab er mittels NRS bei 0 an. Der HAQ betrug 3. Aufgrund seiner Frakturen benötigte er auch damals einen Rollstuhl.

Nach einjähriger Therapie ist die Knochendichte auf -2,6 gestiegen. Erhöht waren Osteocalcin, bALP und β -Crosslaps, die übrigen Blutwerte und der Harn waren unauffällig. Die β -Crosslaps waren niedriger als beim ersten Mal. Seine Schmerzen gab er bei 0 an.

Nach zwölfjähriger Therapie ist die Knochendichte mit 0,2 normal. Die übrigen Werte sind außer einem erniedrigten Calcitriol und einem erhöhten PTH normal. Auch die Verhältnisse von Osteocalcin zu P1NP oder von bALP zu P1NP entsprechen denen der gesunden Bevölkerung. Er hat in den letzten 5 Jahren keine Fraktur erlitten. Er gab keine Schmerzen an.

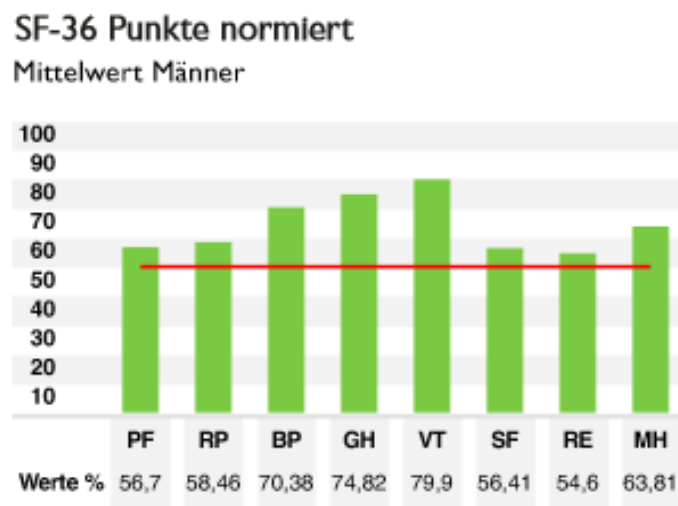


Abbildung 9: Patient 4 - SF-36

Der HAQ hat sich auf 0 verbessert. Beim SF-36 (s. Abbildung 8) erreichte er überall alle Punkte und lag somit in allen Dimensionen weit über dem Durchschnitt. Auch beim FIM erreichte er mit 126 die volle Punkteanzahl. Mit dem Vigorimeter schafft er durchschnittlich mit seiner dominanten rechten Hand 120 kPa und mit der linken 100 kPa. Den TUG schaffte er durchschnittlich in 6,5 Sekunden. Seine Gehgeschwindigkeit betrug 1,1 m/s.

3.5 Patient 5

Es handelt sich zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung um einen 34-jährigen Patienten. Er ist 1,05 m groß und wiegt 34 kg. Die Diagnose OI wurde bei der Geburt gestellt, da er mit Knochenbrüchen auf die Welt kam. Entsprechend der INCDS-Klassifikation hat er OI Typ 3. Er hat blaue Skleren und Schmelzdefekte an den Zähnen. Sein Gehör ist normal. Er ist meist mit dem Rollstuhl unterwegs, kann aber ein paar Schritte gehen. Das erste Mal erhält er im Sommer 2002 eine ZOL-Infusion. Diese werden alle 2-3 Jahre wiederholt. Insgesamt erhielt er 6 Infusionen. Er bemerkte keine Nebenwirkungen von der Infusion. Vor der Zolendronat-Therapie erlitt er über 100 Frakturen. Der durchschnittliche t-Wert der Knochendichte in der LWS vor Therapiebeginn war -7,9. Die Blutwerte waren bis auf folgende Werte unauffällig. Calcitriol, Osteocalcin und β -Cross-Laps waren erhöht. Auch die bestimmten Werte im Harn waren unauffällig. Seine durchschnittlichen Schmerzen gab er mittels VAS bei 1 an. Der HAQ betrug 1,375.

Nach einjähriger Therapie ist die Knochendichte auf -6,13 gestiegen. Calcitriol war in etwa gleich erhöht wie vor einem Jahr. Osteocalcin war auch noch immer erhöht, jedoch schon deutlich gesunken gegenüber dem Vorjahr. Die restlichen Blutwerte und der Harn waren unauffällig. Seine Schmerzen beurteilte er mit 0.

Nach zwölfjähriger Therapie ist die Knochendichte weiter auf -5,00 gestiegen. Die Blutwerte waren, außer einem erhöhten PTH, normal. Auch die Verhältnisse von Osteocalcin zu P1NP oder von bALP zu P1NP entsprachen der gesunden Bevölkerung. Er hat in den letzten 5 Jahren keine Frakturen erlitten. Seine Schmerzen gab er bei 1 an.

SF-36 Punkte normiert

Mittelwert Männer

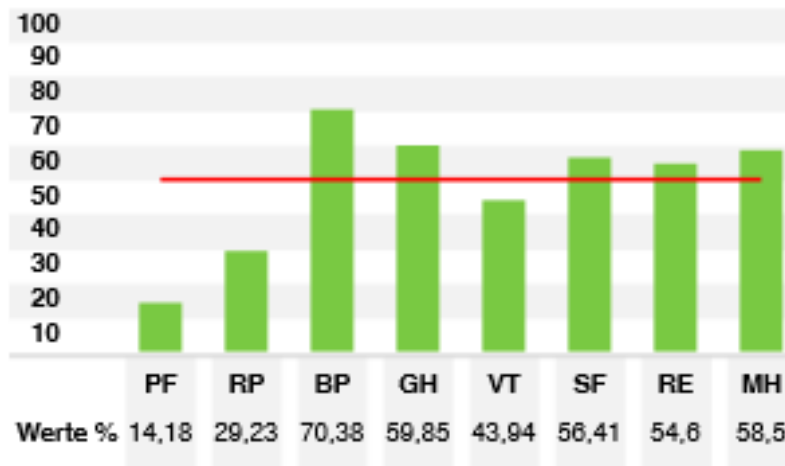


Abbildung 10: Patient 5 - SF-36

Der HAQ ist mit 1,5 schlechter geworden. Eine Verschlechterung gab es in den Kategorien „Greifen“, „Heben“ und „andere Tätigkeiten“. Beim SF-36 (s. Abbildung 9) erreicht er mit PF und KP nur die 3. und 4. Standardabweichung. Mit VT liegt er in der 1., die übrigen liegen über dem Mittelwert der Normstichprobe. Beim FIM erreichte er 81%. Mit dem Vigorimeter schaffte er durchschnittlich bei seiner dominanten linken Hand 50 kPa und mit der rechten 51,7 kPa.

3.6 Patient 6

Patient 6 ist zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 20 Jahre alt. Er ist 1,05 m groß und wiegt 29 kg. Seit seiner Geburt ist bekannt, dass er an OI leidet, da er mit mehreren Knochenbrüchen auf die Welt kam. Entsprechend der INCDS-Klassifikation hat er OI Typ 3. Sklerenfarbe, Gehör und Zähne sind normal. Er kann aufstehen, aber nicht gehen. Das erste Mal erhielt er im Sommer 2002 eine ZOL-Infusion. Diese werden in etwa jährlich wiederholt. Insgesamt erhielt er 8 Infusionen. Nach der Infusion hat er gewöhnlich für einen Tag Fieber. Vor der Zolendronat-Therapie erlitt er 12 Frakturen: 8 an der oberen und 4 an der unteren Extremität, davon waren 3 Femurfrakturen. Der durchschnittliche t-Wert der Knochendichte gemessen in der LWS vor Therapiebeginn war -8,2. Im Blut waren Calcitriol, Osteocalcin, bALP und β -Cross-laps erhöht. Die bestimmten Werte im

Harn waren unauffällig. Seine durchschnittlichen Schmerzen gab er mittels NRS bei 5 an. Der HAQ betrug 2,75.

Nach einjähriger Therapie ist die Knochendichte auf -7,6 gestiegen. Erhöht waren noch immer Calcitriol, Osteocalcin und bALP, jedoch insgesamt niedriger als bei der ersten Messung. Die übrigen Blutwerte und der Harn waren unauffällig. Seine Schmerzen gab er nur mehr bei 2 an.

Nach zwölfjähriger Therapie ist die Knochendichte auf -4,2 angestiegen. Die übrigen Blutwerte sind außer den folgenden normal. Erhöht, aber insgesamt niedriger als bei der letzten Messung, waren bALP und Osteocalcin. Die β -Cross-Laps sind jetzt marginal erhöht. Auch P1NP ist erhöht. Die Verhältnisse von Osteocalcin zu P1NP oder von bALP zu P1NP entsprechen der gesunden Bevölkerung. Er hat in den letzten 5 Jahren keine Fraktur erlitten. Seine Schmerzen waren laut NRS bei 1.

SF-36 Punkte normiert

Mittelwert Männer

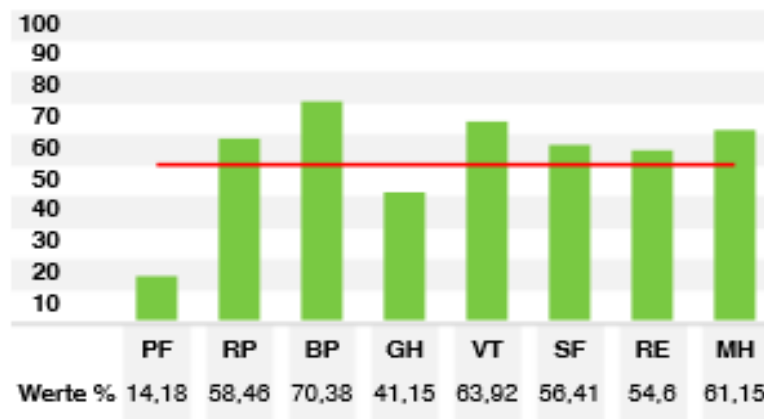


Abbildung 11: Patient 6 - SF-36

Der HAQ hat sich auf 0,875 verbessert. Beim SF-36 (s. Abbildung 10) erreichte er bei GH die 1. Standardabweichung und mit PF die 4.

Die restlichen liegen über dem Durchschnitt der Normstichprobe. Beim FIM erreicht er 92 %. Er verliert hier vor allem bei den Kategorien „Selbstversorgung“, „Transfer“ und „Fortbewegung“. Mit dem Vigorimeter schaffte er durchschnittlich mit seiner dominanten linken Hand 58,7 kPa und mit der rechten 21 kPa.

3.7 Tabellen und Diagramme zu den Ergebnissen

Tabelle 6: Serumwerte und t-Wert (fett=erhöht, kursiv=erniedrigt)

Patient	Jahr	Calcitriol [ng/ml]	PTH [pg/ml]	aP [U/L]	bALP [μ g/L]	Osteocalcin [ng/ml]	β -Crosslaps [pmol/l]	P1NP [ng/ml]	t-Wert
1	2002	87,73	16,72	124	16,33	106,5	3895		-3
1	2003	54,46	16,87	84	9,66	43,71	1651		-2,6
1	2014	33,1	42,2	62	10,4	13,9	30	17,5	-2,6
2	2002	28,84	28,76	257	62,99	53,69	4867		-6
2	2003	28,05	21,44	177	57,6	49,9	4028		-4,8
2	2014	<i>21,5</i>	36,8	56	13,7	16,3	140	---	-1,1
3	2002	36,14	26,3	69	---	41,39	2626		-3
3	2003	14,12	33,75	39	9,36	11,91	519		-2,8
3	2014	25,8	24	51	13	9,7	30	13,6	-2,2
4	2002	30,9	26,5	297	---	18,3	14764		-5,1
4	2003	25,65	58,34	188	52,23	211,5	8874		-2,6
4	2014	24,8	70,9	88	13,9	18,2	130	21,9	0,2
5	2002	64,47	21,3	138	19,05	51,02	4120		-7,9
5	2003	65,72	18	82	16,54	35,12	160		-6,13
5	2014	37,8	89	52	15,4	15,8	120	22,7	-5
6	2002	92,11	32,18	323	62,74	111,2	5917		-8,2
6	2003	88,98	18,11	172	49,9	88,39	400		-7,6
6	2014	50	37	108	39,2	71,67	550	173,7	-4,1

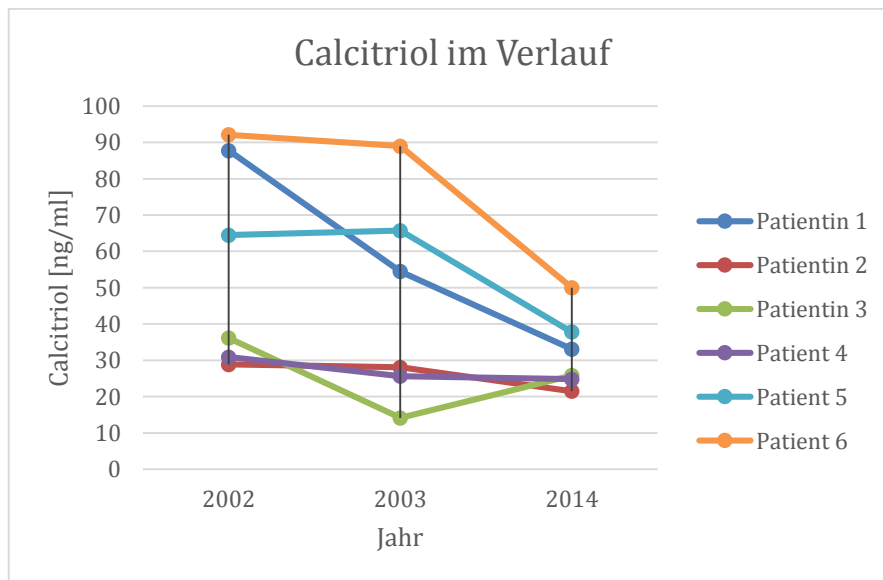


Abbildung 12: Calcitriol im Verlauf

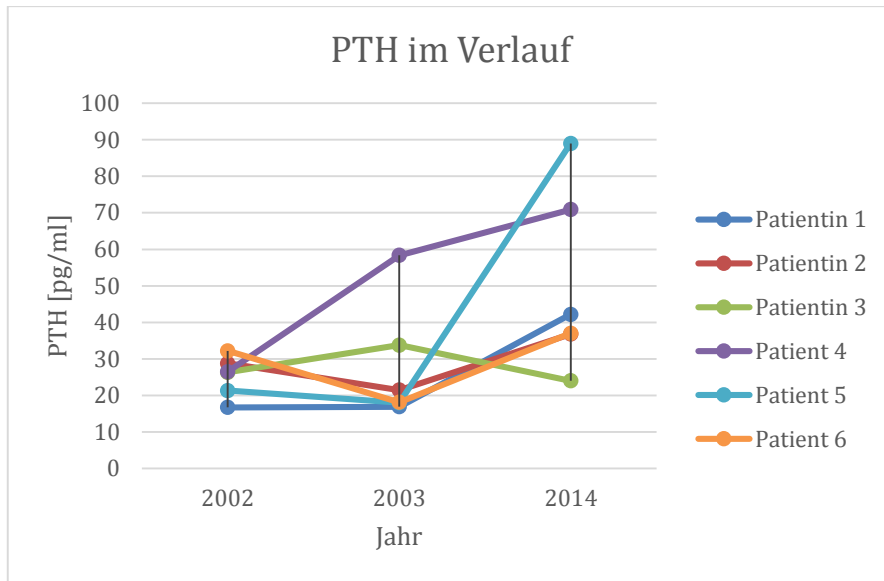


Abbildung 13: PTH im Verlauf

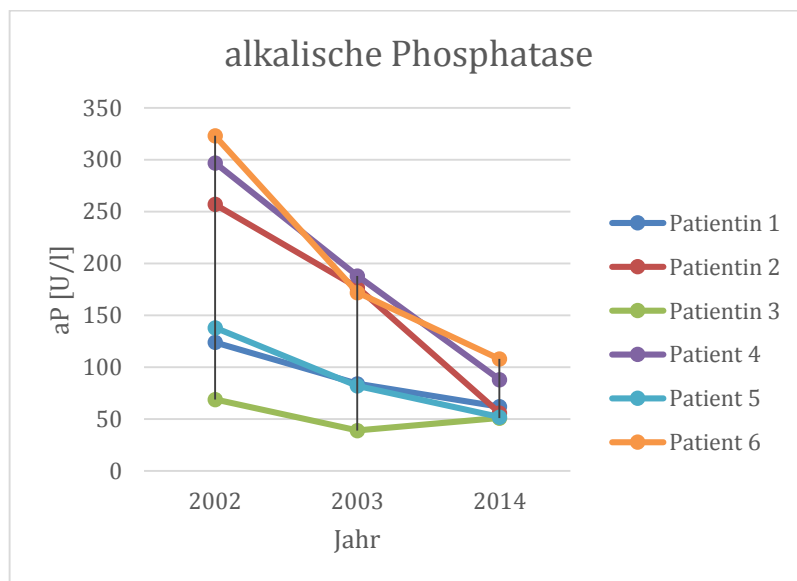


Abbildung 14: alkalische Phosphatase im Verlauf

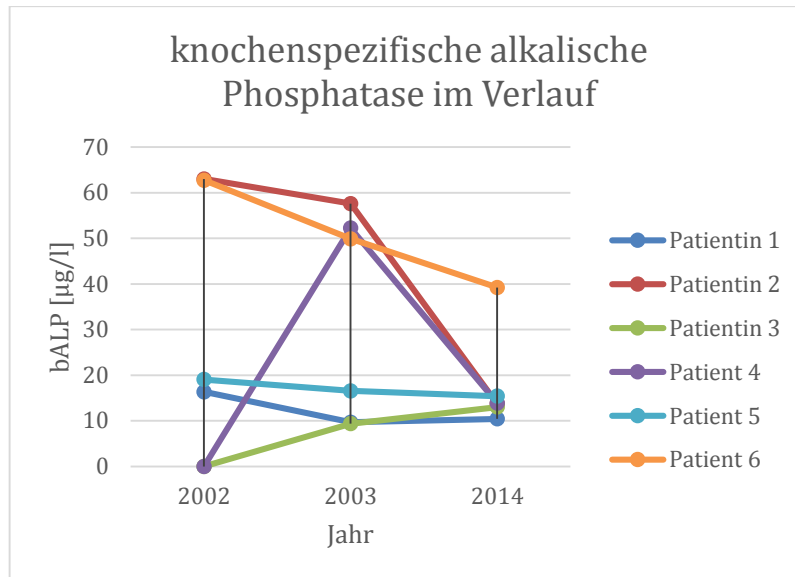


Abbildung 15: bALP im Verlauf *

*Von Patient 3 und 4 gibt es keinen Wert aus dem Jahr 2002, dieser wird daher fälschlicherweise mit 0 dargestellt.

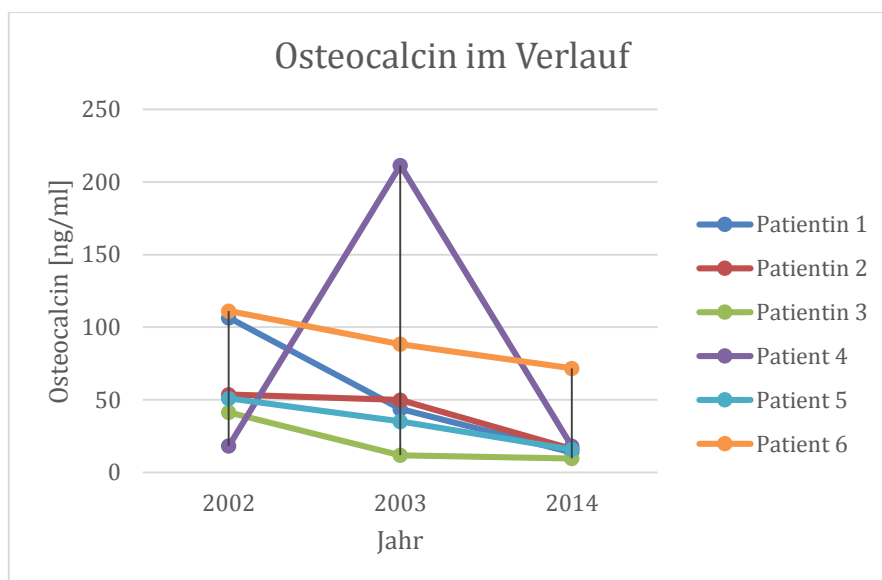


Abbildung 16: Osteocalcin im Verlauf

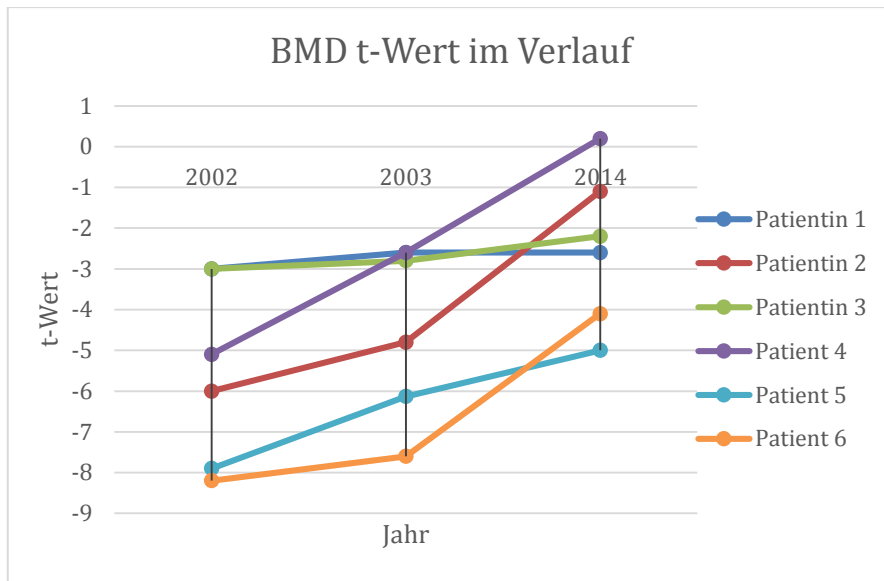


Abbildung 17: t-Wert im Verlauf

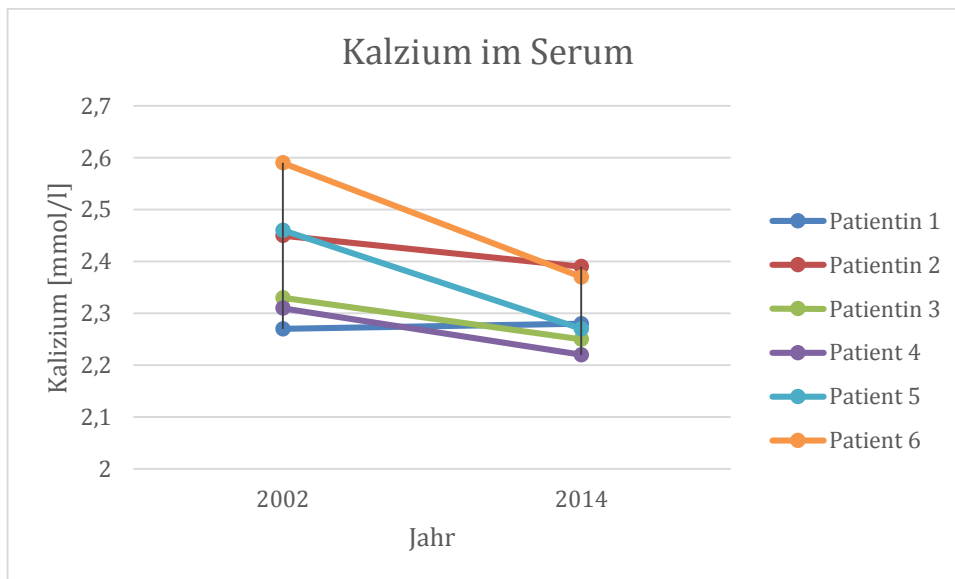


Abbildung 18: Kalzium im Verlauf

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurden 3 OI-Patientinnen und 3 OI-Patienten untersucht, welche seit dem Jahr 2002 regelmäßig mit ZOL-Infusionen behandelt wurden. Die Untersuchung beinhaltete klinische Parameter, Nebenwirkungen der Zolendronat-Infusion und die Erfassung der derzeitigen Lebensqualität. Auch wurden die funktionelle Mobilität, der Muskelkraftgrad und die aktuellen Schmerzen untersucht. Die Frakturrate unter Zolendronat wurde evaluiert.

Eine zu hohe Dosierung eines Bisphosphonaten kann eine Osteopetrose zur Folge haben. Andererseits kann es bei einer Unterdosierung zu einer erhöhten Frakturrate kommen. Studien zur ZOL-Therapie bei OI im Langzeitverlauf fehlen.

4.1 Zolendronat

4.1.1 Dosierung

In der Literatur ist die exakte Dosierung von Zolendronat bei OI noch nicht geklärt^(66, 98, 99). Es gibt wenige Studien, die über eine Zolendronat-Therapie bei OI-Patientinnen und Patienten berichten. Panigrahi et al⁽⁹⁸⁾ untersuchten im Jahr 2010 fünf Patientinnen und Patienten im Alter von 0-7 Jahren mit OI-Typ-III. Sie erhielten 2 mg und ab einem Alter von 6 Monaten 4 mg ZOL alle 3-4 Monate als Kurzinfusion über durchschnittlich 20,4 Monate. Die Untersucher kamen zu dem Schluss, dass die Wirkung mit anderen BPs vergleichbar sei, aber weitere Studien notwendig seien, um eine optimale Dosis und die Langzeitfolgen angeben zu können. Zu dem gleichen Ergebnis kamen im Jahr 2011 Vuorimies et al⁽⁶⁶⁾, welche 17 Kinder für 1-3,2 Jahre mit einer Dosis von 0,05 mg/kg alle 6 Monate untersuchten. Dies bestätigten auch Barrows et al⁽⁹⁹⁾ im Jahr 2012. Sie behandelten 23 OI-Kindern mit 0,025-0,05 mg/kg/Tag über 2 Tage alle 3-4 Monate für ein Jahr lang. Xang et al⁽¹⁰⁰⁾ isolierten Osteoblasten und Fibroblasten von OI-Patientinnen und Patienten und behandelten diese in-vitro mit ZOL in unterschiedlichen Dosierungen hinsichtlich Proliferation, Differenzierung und Mineralisierung. Sie kamen zu dem Schluss, dass niedrigdosiertes ZOL bessere Auswirkungen auf die Regulierung des Knochenumsatzes und die Heilung hat.

An der klinischen Abteilung für Kinderorthopädie wird seit dem Jahr 2002 Zolendronat in einer Dosierung von 0,07 mg/kg aber maximal 4 mg bei der Diagnose OI verabreicht. Vorgesehen war es diese Dosis einmal jährlich zu infundieren. Die 3 Patientinnen und 3 Patienten, welche an dieser Studie teilnahmen, erhielten seit 2002 zwischen 6- und 11-mal Zolendronat. Gründe für eine Therapiepause waren der Wunsch einer Schwangerschaft oder das nicht vorhandene Bedürfnis nach einer neuen Infusion, da das subjektive Befinden gut war. Im Vergleich zu anderen Studien ist die injizierte Dosis niedriger – auch die Frequenz – in der Regel eine jährliche Einmalgabe – ist geringer als in anderen Studien^(66, 98, 99, 101).

4.1.2 Zolendronat und OI

Die im vorigen Abschnitt beschriebenen Studien^(66, 98, 99) sind sich einig, dass die Zolendronat-Behandlung von Kindern mit OI im Zeitraum der durchgeführten Studien sicher und effektiv erscheint, dass jedoch noch einige Studien zur optimalen Dosisfindung und für die Langzeitfolgen notwendig sind. Brown et al⁽¹⁰²⁾ behandelten pädiatrische OI-Patientinnen und Patienten durchschnittlich 3,4 Jahre mit Zolendronat und beschreiben es als mindestens gleich gut wirksam wie Pamidronat mit einem ähnlichen Sicherheitsprofil. Im Jahr 2010 bezeichnen Pavón de Paz I et al in ihrer Studie „Effects of zolendronic acid with osteogenesis imperfecta“ Zolendronat als allen Anschein nach sicheres und effektives Medikament für die Behandlung von erwachsenen OI-Patientinnen und Patienten⁽¹⁰³⁾.

4.1.3 Nebenwirkungen

Sehr häufige ($\geq 1/10$) und häufige ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Nebenwirkungen, die in einer einjährigen Vergleichsstudie von Zolendronat mit Pamidronat an 150 OI-Patientinnen und Patienten im Alter von 1-17 Jahren aufgetreten sind, sind in Tabelle 7 dargestellt⁽¹¹⁰⁾.

Tabelle 7: Nebenwirkungen von Zolendronat⁽¹¹⁰⁾

Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Kopfschmerzen
Herzerkrankungen	
Häufig:	Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Nasopharyngitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Übelkeit, Erbrechen
Häufig:	Abdominale Schmerzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig:	Schmerzen in den Extremitäten, Arthralgie, Muskuloskeletale Schmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Fieber, Müdigkeit
Häufig:	Akute-Phase-Reaktion, Schmerzen
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Hypokalzämie
Häufig:	Hypophosphatämie

Als vorübergehende Nebenwirkung wurde in unserer Studie vor allem die akute-Phase-Reaktion beobachtet. Dies vor allem in Verbindung mit der Erstgabe. Die beschriebenen grippeartigen Symptome (Fieber gepaart mit Kopf- oder Gliederschmerzen) traten bei vier Patienten auf. Zwei Patienten zeigen gar keine Nebenwirkungen.

Schwere Langzeitnebenwirkungen wie die Kiefernekrose oder die Osteopetrose wurden im Rahmen dieser Studie nicht beobachtet. Einschränkend ist zu sagen, dass die Diagnose einer Kieferköpfchennekrose lediglich klinisch gestellt wurde. Es wurde allerdings nie eine Bildgebung des Kieferköpfchens gemacht. Klinische Beschwerden dahingehend wurden von keinem Patienten angegeben. Bezugnehmend auf die Osteopetrose zeigte keiner der Patienten eine Knochendichte jenseits der zweiten Standardabweichung.

4.1.4 Eckdaten ausgewählter Studien

Patientenanzahl; Alter; Medikament; Dosis; Behandlungszeitraum	Ergebnisse	Fazit
„Zoledronic acid treatment in children with osteogenesis imperfecta.“ , Vuorimies et al ⁽⁶⁶⁾ , 2011		
17; 1,5 – 16,8 Jahre; ZOL; 0,05mg/kg/6 Monate; 2 Jahre	z-Werterhöhung der mittleren Knochendichte der LWS von -2 auf -0,7; vorübergehende Senkung von Serumcalcium und -phosphat und der Knochenumbauparamete; Anstieg von PTH	Zoledronat ist effektiv, die Ergebnisse sind mit Pamidronat vergleichbar, aber weitere Studien sind zur optimalen Dosisfindung und zum Erfassen des Langzeiteffektes notwendig
„Response to zoledronic acid in children with type III osteogenesis imperfecta.“ ; Panigrahi et al ⁽⁹⁸⁾ ; 2010		
5; 0 – 7 Jahre; ZOL; je nach Alter 2 (< 6 Monate) oder 4 (> 6 Monate) mg alle 3 – 4 Monate; durchschnittlich 20,4 Monate	Frakturreduktion, Anstieg des z-Wertes um 38,04% ± 11,45 %, beobachtete Nebenwirkungen waren grippeähnliche Symptome und Myalgien	ZOL ist sicher und effektiv, zur optimalen Dosisfindung und Beurteilung des Langzeiteffektes sind weitere Studien notwendig
„Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta.“ ; Barros et al; 2012 ⁽⁹⁹⁾		
23; Kinder; 1. Gruppe: Pamidronat 1 mg/kg/Tag über 2 Tage, 2. Gruppe: ZOL 0,025-0,05 mg/kg/Tag über 2 Tage alle 3-4 Monate	BMD-Zunahme der LWS um 51,8% der 1. Gruppe und 67,6% der 2. Gruppe, AP sank unter ZOL, keine schweren Nebenwirkungen in beiden Gruppen	ZOL war während des untersuchten Zeitraumes sicher und effizient, ähnlich wie Pamidronat, aber weitere Studien sind zur optimalen Dosisfindung und Langzeiteffekt-Abschätzung notwendig
„Effects of zoledronic acid in adults with osteogenesis imefecta“ ; Pavón de Paz et al ⁽¹⁰³⁾ , 2010		
10; Erwachsene; ZOL; keine Dosisangabe, aber Verabreichung alle 6 Monate; 36 Monate	Keine weiteren Frakturen, keine Veränderung der Serumparameter Calcium, Phosphat, bALP und β -Crosslaps, Erhöhung von PTH und	ZOL scheint effektiv und sicher zu sein

	Senkung von Calcitriol, keine schweren Nebenwirkungen	
„Short-term safety assessment in the use of intravenous zoledronic acid in children.“; Högler et al⁽¹⁰¹⁾; 2004		
34; 2-17 Jahre; ZOL; 0,02-0,025 mg/kg als Initialdosis, nach 6 Wochen dieselbe Dosis und nach weiteren 6 Wochen 0,05 mg/kg, danach 0,05 mg/kg alle 3 Monate; 2 Jahre	Aufgetretene Nebenwirkungen waren grippeähnliche Symptome (85%), Hypophosphatämie (82%) und Hypocalcämie (74%)	Eine enge klinische Überwachung wird vor allem bei der ersten Infusion benötigt, ob die Symptome durch Prämedikation, Calcium-supplementation und eine niedrige Einstiegsdosis gebessert werden können muss noch weiter evaluiert werden.
„Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.“; Bishop et al⁽¹⁰⁴⁾; 2013		
147 (50 davon erhielten einen Plazebo); 4-15 Jahre; Risedronat; 2,5 oder 5 mg tgl. oder Plazebo für 1 Jahr, danach 3 Jahre open-label-Phase;	Nach einem Jahr: BMD-Erhöhung um 16,3% und bei 31% Frakturvorkommen in der Risedronatgruppe gegenüber 7,6% BMD-Erhöhung und 49% Frakturrate in der Plazebogruppe; open-label Phase: 53% erlitten eine Fraktur in der Risedronat- und 65% in der Plazebogruppe	Risedronat erhöht die BMD und reduziert das Frakturrisiko und sollte als Therapieoption für Kinder mit OI berücksichtigt werden.
„Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta“; Dwan et al⁽¹⁰⁵⁾; 2014		
Ein Review aus 14 Studien und insgesamt 819 Teilnehmer; Kinder und Erwachsene; orale und intravenöse BPs	5 Studien, welche orale BPs versus Plazebo untersuchten, zeigten einen signifikanten BMD-Anstieg, 2 davon eine signifikante Frakturreduktion. Eine Studie zeigte bei intravenös verabreichten BPs einen BMD-Anstieg	BPs werden gewöhnlich bei OI verschrieben und Studien zeigen, dass orale und intravenöse BPs zu einem BMD-Anstieg bei Kindern und Erwachsenen führen. Einige Studien berichten unabhängig voneinander, dass es auch zu einer Fraktursenkung kommt. Keine der Studien kann belegen, dass sie zu einer Verbesserung hinsichtlich Schmerzen, Wachstum oder funktioneller Mobilität führen. Zur optimalen Verwendung und zur Beurteilung des Langzeiteffekts sind weitere Studien notwendig. Augenmerk sollte auf die Langzeitreduktion der Frakturrate und Verbesserung von Lebensqualitätsparametern gelegt werden.

4.2 Knochen

4.2.1 Knochendichte

Die Knochendichte ist bei allen Patientinnen und Patienten gestiegen. Bei einer Patientin (1) ist sie nur im ersten Jahr angestiegen und dann auf diesem Niveau stagniert. Ein Grund dafür könnte sein, dass die Patientin (1) bereits mit einem, im Vergleich zu den anderen Patienten, relativ hohen t-Wert (-3) die Therapie begonnen hat. Zwei Patienten (5, 6) haben trotz kontinuierlicher Therapie ihren t-Wert von vor Beginn der Therapie nicht erreicht. Bei einem Patienten (4) hat die Knochendichte den Normalbereich erreicht. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass eine allgemeine Besserung der Symptome und ein Ausgleich der großen Defizite in der Knochendichte nach der Pubertät zu erwarten ist⁽²⁰⁾. Vier der Patienten waren bei Therapiebeginn vermutlich – bei Patientin 1 mit 17 Jahren kann das nicht mehr festgestellt werden – noch in der Pubertät. Die übrigen drei Patientinnen und Patienten (2, 4, 6) weisen den größten t-Wert-Anstieg (>4,1) auf.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es mit einer Zolendronat-Therapie möglich ist, die Knochendichte dauerhaft zu verbessern.

4.2.2 Frakturen

Die Anzahl der Frakturen ist bei allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern gesunken. Bekannt ist, dass OI Kinder nach Wachstumsabschluß nicht mehr so große Schwankungen bzw. Defizite in der Knochendichte haben und sich dadurch die Frakturfrequenz reduziert⁽²⁰⁾. Vier der Patientinnen und Patienten waren vermutlich zum Zeitpunkt des Therapiebeginns noch in der Pubertät. Ein massiver Frakturrückgang von über 100 Frakturen auf null Frakturen in den letzten 5 Jahren war jedoch bei Patient 5 zu verzeichnen. Dieser war zu Therapiebeginn nicht mehr in der Pubertät. Alle Frakturen, die in den letzten fünf Jahren stattgefunden haben, sind aufgrund eines adäquaten Traumas entstanden.

4.2.3 Knochenbauparameter

Diese Studie zeigt, dass sich alle Knochenbauparameter ihren Normwerten angenähert haben bzw. normalisiert haben. Lediglich bei Patient 6 sind bALP und

Osteocalcin noch erhöht, in ihrer Tendenz jedoch fallend. Die β -Crosslaps sind marginal erhöht.

Auffällig ist, dass Calcitriol, das für eine Erhöhung des Kalzium- und Phosphatspiegels im Serum zuständig ist, bei allen Patientinnen und Patienten gesunken ist (s. Abb. 11). Bei drei Patienten liegt es sogar unterhalb des Normwertes. Am wahrscheinlichsten deutet dies auf eine zu geringe Aufnahme über die Nahrung in Kombination mit zu wenigen oder zu kurzen Sonnenexpositionen hin.

Es gibt die Empfehlung, dass Bisphosphonate nur bei einem ausreichenden Calcitriolspiegel verabreicht werden sollten⁽⁸⁾. Daher sollte diese Situation mit den Patienten besprochen und behoben werden.

Weiters zeigt PTH (s. Abb. 12) eine steigende Tendenz und ist bei zwei Patienten sogar erhöht. Gleichzeitig zeigt Kalzium (s. Abb. 17) eine fallende Tendenz, ist bei allen Patientinnen und Patienten aber noch im Normbereich.

Dies deutet darauf hin, dass nicht genug Kalzium über die Nahrung aufgenommen wird bzw. nicht ausreichend im Körper resorbiert wird und der Körper auf die Kalziumreserven der Knochen zurückgreifen muss, um einen adäquaten Kalziumspiegel aufrechterhalten zu können. Diese Stoffwechsellage führt also zusätzlich zur Erkrankung, zu Knochenabbau und sollte durch Lifestyle-Modifikation oder Substitution verändert werden.

4.3 Lebensqualität

HAQ

Das Aktivitätslevel, mit dem HAQ gemessen, ist bei 2 Patientinnen (1 und 3) gleich geblieben. Sie haben unterschiedliche Typen der Osteogenesis imperfecta, aber beide eine mittelschwere Ausprägung der Erkrankung. Eine weitere Gemeinsamkeit dieser Frauen ist ein t-Wert von -3 bei der ersten Messung. Dieser hat sich auch bei beiden in den letzten 12 Jahren um weniger als 1 verbessert (und somit deutlich weniger als bei den anderen Patienten). Die beiden Patientinnen waren auch die einzigen, die in den letzten 5 Jahren Frakturen erlitten haben. Dies könnte ein Grund sein, warum es keine Verbesserung gegeben hat.

Bei Patientin 3 wäre eine Verbesserung ohnehin schwierig, da sie jedes Mal lediglich bei der Fortbewegung mit 0,125 Punkten eine minimalste Beeinträchtigung

angibt. Bei ihr sind jedoch ihre durchschnittlichen Schmerzen um 2 Punkte angestiegen.

Bei 3 Patientinnen und Patienten (2, 4 und 6) hat sich der HAQ verbessert. Bei Patient 4 ist diese am deutlichsten. Anfangs gab er eine maximale Beeinträchtigung an. Jetzt fühlt er sich überhaupt nicht mehr beeinträchtigt. Patient 6 gibt auch eine deutliche Verbesserung von 2,75 auf 0,875 an. Bei Patientin 2 beträgt die Verbesserung „nur“ 0,5 Punkte, bei ihr haben jedoch die Schmerzen um 3 Punkte zugenommen. Auch hier scheint es eine direkte Korrelation mit der Knochendichte zu geben, da bei allen 3 Patientinnen und Patienten ein t-Wert-Anstieg von mindestens 4 zu messen war.

Patient 5 war der einzige, der eine minimale Abnahme des Aktivitätslevels angab. Sie betrug 0,125 Punkte. Seine t-Wert-Vergrößerung mit 2,9 liegt im Vergleich zu den anderen Patienten somit im Mittelfeld. Bei ihm sind die Schmerzen gleich geblieben. Die Verringerung des Aktivitätslevels hängt sehr wahrscheinlich mit seiner Herzerkrankung zusammen.

FIM

Der FIM zeigt, dass alle Patientinnen und Patienten subjektiv keine Probleme mit Kontinenz, Kommunikation und kognitiven Fähigkeiten angeben.

Insgesamt beurteilen hier vier Patientinnen und Patienten ihre Selbstständigkeit mit über 89%, zwei davon erreichen sogar 100%. Eine Patientin gibt 81% an. Die größten Einbußen erhalten die Items „Selbstversorgung“ und „Fortbewegung“. Hier sieht man klar, dass die Patientin und der Patient (3 und 4), die mit dem Typ 1 am wenigsten betroffen sind, sich als komplett selbstständig beurteilen und mehr Punkte als die anderen erreichen. Daraus kann man ableiten, dass stabilere Knochen mehr Vertrauen in den Körper bewirken und so eine größere Selbstständigkeit erzielt werden kann.

Insgesamt haben alle Patientinnen und Patienten gelernt, gut mit ihren Einschränkungen umzugehen und Hilfsmittel zu verwenden, da alle eine Selbstständigkeit über 80 % angeben.

SF-36

Der Fragebogen, der direkt auf die Lebensqualität abzielt, und somit diese am aussagekräftigsten beurteilt, ist der SF-36. Hier fällt auf, dass alle Patientinnen und

Patienten ihren allgemeinen Gesundheitszustand entweder mit „gut“, „sehr gut“ oder „ausgezeichnet“ bewerten, die statistische Auswertung der einzelnen Dimensionen und der Vergleich mit der Normbevölkerung jedoch zeigt, dass einige Dimensionen objektiv weit unter dem Durchschnitt bewertet werden.

Eine Ausnahme bilden die Patientin und der Patient mit dem Typ 1. Sie fallen auch beim SF-36 mit ihren guten Bewertungen auf und weisen keinerlei Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf.

Die übrigen Patientinnen und Patienten liegen in der Dimension „physical function“ weit unter dem Normalwert. Dies entspricht eindeutig ihrer schwereren Betroffenheit von Osteogenesis imperfecta. Die anderen Dimensionen zeigen ein sehr buntes Bild und scheinen eher mit der Persönlichkeit und dem individuellen Krankheitsbezug zusammen zu hängen. So liegen die Dimensionen „role physical“ (2, 5) und „role emotional“ (1, 2) bei drei Patientinnen und Patienten weit unter der Normbevölkerung. Patient 6 gibt keine weiteren gesundheitsbezogenen Lebensqualität-Minderungen an. Vor allem Patientin 2 ist auffällig, sie liegt mit allen Dimensionen weit unter dem Durchschnitt der Normbevölkerung und so auch weit unter den anderen OI-Patienten.

NRS

Ihre Schmerzen beurteilten die Patienten mittels NRS. Zusätzlich sind sie auch als „bodily pain“ eine Dimension des SF-36. Im Vergleich mittels NRS sind die Schmerzen über die Jahre bei jeweils einer Patientin und bei einem Patienten besser (1, 6) und bei zwei Patientinnen schlimmer (2, 3) geworden. Ein Patient (4) gab an, nie Schmerzen zu haben. Patient 5 hatte anfänglich keine Schmerzen, gab nach einem Jahr geringere Schmerzen (Skala 1) an und jetzt wieder keine.

Auch hier scheint es keine Korrelation mit Alter oder Typ zu geben. Es scheint, dass die männlichen Patienten weniger Schmerzen haben. Dies zeigt sich vor allem bei der Dimension „bodily pain“. Hier geben alle drei Patienten (4, 5, 6) weit weniger Schmerzen an. Ausgenommen Patientin 2 liegen jedoch alle Patienten bei der dieser Dimension im Bereich der Normbevölkerung.

Vigorimetrie

Bei der Vigorimetrie erreichen die Patientin und der Patient mit OI Typ 1 (3,4) den Normalwert. Die beiden Patientinnen mit Typ 3 (2) und 4 (1) erreichen mit der dominanten Hand beinahe den Normalwert, die übrigen zwei Patienten mit OI Typ

3 (5, 6) schaffen die Hälfte der Kraft zu drücken.

Es gibt noch wenige Studien, welche den Zusammenhang von Osteogenesis imperfecta mit Muskelkraft und Muskelfunktion vergleichen⁽¹⁰⁶⁾. Engelbert et al^(107, 109) fanden normale Muskelkraft bei Kindern mit Osteogenesis imperfecta Typ 1 und eine verminderte Kraft bei den Typen 3 und 4. Montepit et al⁽¹⁰⁶⁾ fanden eine Steigerung der Fingerkraft nach nur einer Pamidronat-Infusion. Bei den Patientinnen und Patienten dieser Studie liegen keine Fingerkraftdaten vor Therapiebeginn vor, allerdings decken sich die Ergebnisse der einmaligen Messung mit den denen von Engelbert et al: die OI-Patientinnen und Patienten mit Typ 1 zeigen normale Werte, die übrigen haben verminderte Werte. Allerdings haben die beiden Frauen mit OI Typ 3 und 4 beinahe den geschlechtsbezogenen Normwert erreicht. Dies könnte, wie bei Montepit et al, durch die Zolendronat-Therapie bedingt sein. Ob bei den männlichen Patienten mit OI Typ 3 die Muskelkraft zugenommen hat, lässt sich nicht mehr genau evaluieren. Insgesamt weisen sie hier jedenfalls Schwächen auf. Diese waren vor Therapiebeginn aber anscheinend größer, wie der HAQ zeigt. Bei diesem Fragebogen wird unter anderem nach der Schwierigkeit beim Heben und Greifen gefragt. Bei Patient 6 hat sich „Heben“ von 3 (das entspricht „maximale Schwierigkeit beim Durchführen“) auf 0 (das entspricht „keiner Schwierigkeit“) und „Greifen“ von 1 auf 0 im Zeitraum der Therapie verbessert. Patient 5 gab zu Beginn für Heben eine Schwierigkeit von 2 an. Dies besserte sich auf 1. Greifen verschlechterte sich jedoch von 0 auf 1.

Mobilität

Nach Kramers-de Quervain et al⁽¹⁰⁹⁾ beträgt eine normale Gehgeschwindigkeit 1,2-1,5 m/s. Somit liegen 2 (1, 4) der 5 gehenden Patientinnen und Patienten mit 0,9 und 1, 1 m/s knapp unter dem Durchschnitt. Eine Patientin (3) schafft sogar 1,5 m/s. Diese 3 Patientinnen und Patienten benötigten für den TUG alle unter 10 Sekunden und sind nach diesem Maß daher in ihrer Mobilität als vollständig unabhängig zu werten. Dies entspricht auch ihrem Typ. Die schnellsten Patientinnen und Patienten haben Typ 1. Danach folgt die Patientin mit Typ 4.

Die restlichen Patientinnen und Patienten mit Typ 3 weisen hier eindeutig Defizite auf. Patientin 2 geht mit durchschnittlich 0,5 m/s und braucht 12,6 s für den TUG. Sie fällt somit in die Kategorie Mobilitätseinschränkung ohne funktionelle Auswirkungen. Allerdings kann sie die Tests nur einmal machen, da sie für weitere

Versuche Zeit zum Regenerieren benötigt und so sehr wohl eine Mobilitätseinschränkung mit funktioneller Auswirkung vorliegt. Patient 5 kann zum Zeitpunkt der Studie nicht weit genug gehen, da er ein Problem mit seinem Herz hat und den Weg konditionell nicht schafft. Patient 6 kann lediglich aufstehen.

4.3 Einzelauswertung

Im anschließenden Teil werden von jeder Patientin und jedem Patienten extra die Daten besprochen, welche vom Normalwert abweichen beziehungsweise sich im Untersuchungszeitraum verändert haben. Zusätzlich werden ergänzende Angaben der Patientinnen und Patienten dargelegt.

4.3.1 Patientin 1

Bei Patientin 1 hat sich die Knochendichte in den letzten 12 Jahren nicht verändert. Im Jahr davor gab es eine t-Wert-Erhöhung von -3 auf -2,6. Die Frakturrate von über 60 Frakturen vor Therapiebeginn ist stark gesunken. Sie hat in den letzten fünf Jahren Frakturen erlitten, alle jedoch mit einem adäquaten Trauma. Die bestimmten Blutwerte sind nun alle im Normalbereich. Der HAQ hat sich nicht verändert und liegt mit 1,375 bei mittleren Schwierigkeiten bei der Erledigung von Alltagsangelegenheiten. Hier sieht sie sich vor allem beim Gehen und Treppen steigen eingeschränkt. Das zeigt auch der FIM. Hier bewertet sie die Kategorie „Fortbewegung“ mit insgesamt 6 Punkten, jeweils 3 für Gehen in der Ebene und für Treppen steigen. Sie sagt jedoch dazu, dass die Beurteilung sehr schwer fällt und sehr stark vom Tag und von ihren Schmerzen abhängt. Gehen in der Ebene falle ihr prinzipiell schon leichter, sie würde aber trotzdem beides mit 3 beurteilen. Am Tag der Studie hatte sie einen guten Tag, sie konnte alles, auch Treppensteigen ohne Hilfe bewältigen. Ebenso liegt sie beim SF-36 in der Dimension KR unter dem Normalbereich. Bei diesem Test fällt auch auf, dass sie auch seelische Probleme plagten, da sie bei ER keine Punkte erreicht. Ob diese jedoch im Zusammenhang mit OI stehen oder nicht, ist aus den vorhandenen Befunden nicht nachzuvollziehen.

4.3.2 Patientin 2

Bei Patientin 2 war die erste Knochendichtemessung bei -6. Der t-Wert ist dann nach einem Jahr auf -4,8 und jetzt auf -1,1 angestiegen. Ihre Knochenumbauparameter haben sich alle normalisiert. Calcitriol ist jetzt erniedrigt.

Ihre alltäglichen Schmerzen sind jedoch schlimmer geworden. Anfangs gab sie keine an, jetzt ordnet sie sie bei 3 ein. Hier fällt ihr die Abgrenzung zu ihren Migräneattacken schwierig. Beim HAQ gab es zwar eine Besserung von 2,75 auf 2,25, aber insgesamt fallen ihre Wertungen bei den Fragebögen sehr gering aus, beim SF-36 liegt sie mit allen Kategorien weit unter der Normbevölkerung. Auch beim FIM gibt sie von allen Patienten am wenigsten Punkte an. Hier verliert sie vor allem bei der Selbstversorgung. Im Gegensatz dazu findet sich Patient 6, der aufstehen aber nicht gehen kann, um 10 Punkte selbstständiger. Sie kann zwar gehen und den TUG durchführen, schafft ihn auch in einer annehmbaren Zeit, kann ihn aber nicht dreimal hintereinander wiederholen.

4.3.3 Patientin 3

Bei Patientin 3 gab es stetig eine Verbesserung der Knochendichte. Laut WHO entspricht der t-Wert mit -2,2 nun „nur mehr“ einer Osteopenie. Wichtiger aber ist, dass die Frakturrate gesunken ist. In den letzten 5 Jahren gab es nur eine Hochgeschwindigkeitsfraktur, bei der sich jeder etwas gebrochen hätte.

Beim SF-36 liegt sie immer über dem Durchschnitt der Normbevölkerung und beim FIM erreicht sie alle Punkte. Der HAQ bessert sich zwar nicht, aber schon der Eingangswert war sehr niedrig, da sie damals wie heute nur beim Treppensteigen leichte Schwierigkeiten angibt. Sie ist in ihrer Mobilität nicht eingeschränkt. Weitere Beeinträchtigungen durch OI wie Gehör und Zähne sind saniert. Erstaunlicherweise liegt ihr durchschnittlicher Schmerzwert bei 2 und ist somit um 2 Punkte angestiegen.

4.3.4 Patient 4

Bei diesem Patienten hat sich die Knochendichte normalisiert. Die erste Messung ergab -5,1 und liegt nun bei 0,2. Er hatte keine Fraktur in den letzten Jahren.

Bei den erhobenen Blutwerten fällt auf, dass Calcitriol erniedrigt ist. Zusätzlich ist PTH erhöht. Kalzium liegt mit 2,22 nmol/l gerade noch im Normalbereich. Das könnte darauf hinweisen, dass er zu wenig Kalzium aufnimmt und so der Körper mit Hilfe von PTH durch Abbau aus dem Knochen gegensteuert.

Osteocalcin ist nach einem Jahr massiv erhöht und ist bei der jetzigen Messung wieder normal. Da Osteocalcin ein Marker für vermehrten Knochenaufbau ist, kann es ein, dass sich damals gerade eine Fraktur im Heilungsprozess befand.

Mit der VAS gab er immer keine Schmerzen an. Er erreicht als einziger bei FIM und SF-36 alle Punkte. Der HAQ zeigt mit dem Sprung von 3 auf 0 die maximal mögliche Verbesserung an.

4.3.5 Patient 5

Dieser Patient hatte bei der Knochendichtemessung einen Ausgangswert von -7,9. Dieser besserte sich innerhalb eines Jahres auf -6,13 und ergab bei der letzten Messung -5. Das ist zwar niedriger, als einige Ausgangswerte der Patientendieser Studie, er hat aber trotzdem keine Fraktur in den letzten Jahren erlitten. Osteocalcin und β -Cross-Laps haben sich normalisiert. Bei der letzten Messung ist nun jedoch ebenso wie bei Patient 4 PTH erhöht. Kalzium liegt auch bei ihm mit 2,27 mmol/l noch gerade im Normbereich. Schmerzen gibt er anfänglich bei 1 an, dann 0, jetzt wieder 1. In der Schmerzkategorie des SF-36 BP liegt er über dem Durchschnitt. Hier verliert er hauptsächlich in den Kategorien PF und RP. Auch beim FIM fällt die Dimension „Fortbewegung“ sehr niedrig bewertet aus.

4.3.6 Patient 6

Patient 6 hat mit -8,2 den niedrigsten Ausgangswert bei der Knochendichtemessung und erreicht bei der letzten Messung -4,1. Er hatte keine Frakturen in den letzten 5 Jahren. Bei ihm waren beinahe alle Knochenumbauparameter im Blut erhöht. Nach einem Jahr Therapie war bereits ein Rückgang zu sehen. Bei der letzten Kontrolle hat sich Calcitriol normalisiert, die anderen Parameter sind weiter gefallen, aber noch nicht im Normbereich. Bei ihm ist als einziger P1NP erhöht. Auch er hatte in den letzten 5 Jahren keine Fraktur mehr. Bei ihm sieht man auch eine deutliche Schmerzverbesserung. Mittels VAS beurteilt er seine Schmerzen anfangs mit 5. Diese sinken innerhalb eines Jahres auf 2 und liegen nun bei 1. Auch beim SF-36 liegt er bei BP über der Normbevölkerung. Auch beim HAQ gab es eine massive Verbesserung. Mit einem Anfangswert bei 2,75 liegt er nun bei 0,875. Hier gab es in allen Dimensionen, außer dem Gehen, eine Verbesserung. Dies zeigt sich auch beim SF-36. KF liegt 4 Standardabweichungen unter der Normbevölkerung. AG liegt

eine Standardabweichung unter dem Normalwert, alle anderen Dimensionen liegen darüber. Auch beim FIM gibt es vor allem Einbußen bei „Fortbewegung“ und „Transfers“. Er ist der einzige Patient, der nicht gehen kann.

4.4 Fazit

- Die Knochendichte ist bei allen Patientinnen und Patienten gestiegen, aber, außer bei einem, noch immer unter dem Normalwert.
- Es traten nur Frakturen mit adäquatem Trauma auf.
- Die Knochenumbauparameter haben sich, mit einer Ausnahme, normalisiert.
- Es traten keine Langzeitnebenwirkungen auf.
- Die Patientinnen und Patienten beurteilen ihren Gesundheitszustand mit „gut“ bis „ausgezeichnet“.
- Der Aktivitätslevel mittels HAQ gemessen hat sich bei einer Patientin um einen 1/16 Punkt verschlechtert, bei den übrigen Patientinnen und Patienten ist er gleich geblieben beziehungsweise hat sich verbessert.
- OI Typ 1 Patientinnen und Patienten weisen eine gesundheitsbezogenen Lebensqualität entsprechend der Normbevölkerung auf.
- Dies sind zufriedenstellende Ergebnisse trotz, im Vergleich zu anderen Studien, geringer Zolendronat-Dosis.

Literaturverzeichnis

(1) Waldeyer, Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. (2003): Anatomie des Menschen. 17.Auflage, Berlin: Walter de Gruyter.

(2) https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/94/lllu_long_bone.jpg
[Download am 28.07.2015].

(3) Silbernagl S, Lang F. (2009): Taschenatlas Pathophysiologie. 3.Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

(4).Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G. (2005): Biochemie des Menschen. 3.Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

(5) Van den Berg F. (2010): Angewandte Physiologie: Das Bindegewebe des Bewegungsapparates verstehen und beeinflussen. 3.Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

von URL:

https://books.google.at/books?id=3EODqBI9sOYC&pg=PA31&lpg=PA31&dq=Kollagen+physiologie&source=bl&ots=PI54r7Uj4I&sig=G2d52pCY-rbE2i_Qrw6jC-PNGrM&hl=de&sa=X&ei=XWJXVOzeKMfbaLemgugJ#v=onepage&q=Kollagen%20physiologie&f=false [Download am 28.07.2015].

(6) Lüllmann-Rauch R. (2006): Taschenlehrbuch Histologie. 2.Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

(7) Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD. The role of collagen in bone strength. Osteoporos Int 2006;17(3):319-336.

(8) Lindahl K, Langdahl B, Ljunggren O, Kindmark A. Treatment of osteogenesis imperfecta in adults. Eur J Endocrinol 2014 Aug;171(2):R79-90.

(9) Scriba GKE. (2000): Bisphosphonate im Überblick.

von URL:

<http://www.cup.uni-muenchen.de/ac/kluefers/homepage/L/biominerals/apatite5.pdf>
[Download am 28.07.2015]

(10) Speckmann EJ, Hescheler J, Köhling R. (2013): Physiologie. 6.Auflage, München: Urban & Fischer.

(11) Sadler TW. (2014): Embriologie. 12.Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

(12) Ruchholtz S, Wirtz DC. (2013): Chirurgie und Unfallchirurgie. 2.Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

(13) Vogl TJ, Reith W, Rummery EJ. (2011): Diagnostische und Interventionelle Radiologie. Heidelberg: Springer.

- (14) Compston J. (2006): Bone Quality: What is it and How is it Measured?. von URL: <http://www.scielo.br/pdf/abem/v50n4/31859.pdf> [Download am 28.07.2015].
- (15) Chaus GW, Heare T. End-stage posttraumatic osteoarthritis treated with THA in osteogenesis imperfecta. *Orthopedics* 2012 Jun;35(6):e950-3.
- (16) Compston JE, Cooper C, Kanis JA. Bone densitometry in clinical practice. *BMJ* 1995 Jun 10;310(6993):1507-1510.
- (17) Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Modern approach to children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop B* 2003 Mar;12(2):77-87.
- (18) Glorieux FH, Moffatt P. Osteogenesis imperfecta, an ever-expanding conundrum. *J Bone Miner Res* 2013 Jul;28(7):1519-1522.
- (19) Beaty JH, Kasser JR. (2010): *Rockwood and Wilkins' Fractures in children*. 7. Auflage, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- (20) Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008 Mar;22(1):85-100.
- (21) Morrissy RT, Weinstein SL. (2006): *Lovell and Winter's Pediatric Orthopaedics*. 6. Auflage, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- (22) Buselmaier W, Tariverdian G. (2007): *Humangenetik*. 4. Auflage, Heidelberg: Springer.
- (23) Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A* 2014 Jun;164A(6):1470-1481.
- (24) Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), {28.07.2015}. World Wide Web URL: <http://omim.org/> [Download am 28.07.2015].
- (25) <https://www.dentistry.unc.edu/research/defects/pages/di.htm> [11.05.2015]
- (26) Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979 Apr;16(2):101-116.
- (27) Lee JH, Gamble JG, Moore RE, Rinsky LA. Gastrointestinal problems in patients who have type-III osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am* 1995 Sep;77(9):1352-1356.
- (28) Najib MQ, Schaff HV, Ganji J, Lee HR, Click RL, Miller DC, et al. Valvular heart disease in patients with osteogenesis imperfecta. *J Card Surg* 2013 Mar;28(2):139-143.

- (29) Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 2000 Sep;15(9):1650-1658.
- (30) Wirth CJ, Zichner L. (2003): Orthopädie und Orthopädische Chirurgie. 1.Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- (31) Stoll C, Dott B, Roth MP, Alembik Y. Birth prevalence rates of skeletal dysplasias. *Clin Genet* 1989 Feb;35(2):88-92.
- (32) Byers PH, Steiner RD. Osteogenesis imperfecta. *Annu Rev Med* 1992;43:269-282.
- (33) Bishop NJ, Walsh JS. Osteogenesis imperfecta in adults. *J Clin Invest* 2014 Feb;124(2):476-477.
- (34) Steiner RD, Adsit J, Basel D. COL1A1/2-Related Osteogenesis Imperfecta. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al, editors. *GeneReviews(R)* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
- (35) Kocijan R, Muschitz C, Fahrleitner-Pammer A, Amrein K, Pietschmann P, Haschka J, et al. Serum sclerostin levels are decreased in adult patients with different types of osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 Feb;99(2):E311-9.
- (36) Cundy T, Horne A, Bolland M, Gamble G, Davidson J. Bone formation markers in adults with mild osteogenesis imperfecta. *Clin Chem* 2007 Jun;53(6):1109-1114.
- (37) Herring JA. (2003): Tachdjian's Pediatric Orthopaedics. 3.Auflage, United States of America: W. B. Saunders Company.
- (38) Amin MT, Shazly SA. In utero stem cell transplantation for radical treatment of osteogenesis imperfecta: perspectives and controversies. *Am J Perinatol* 2014 Nov;31(10):829-836.
- (39) Hoyer-Kuhn H, Netzer C, Semler O. Osteogenesis imperfecta: pathophysiology and treatment. *Wien Med Wochenschr* 2015 Jun 9.
- (40) Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta, current and future medical treatment. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005 Nov 15;139C(1):31-37.
- (41) Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol* 2011 Jun 14;7(9):540-557.
- (42) Semler O, Netzer C, Hoyer-Kuhn H, Becker J, Eysel P, Schoenau E. First use of the RANKL antibody denosumab in osteogenesis imperfecta type VI. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012 Sep;12(3):183-188.

- (43) Hoyer-Kuhn H, Netzer C, Koerber F, Schoenau E, Semler O. Two years inverted question mark experience with denosumab for children with Osteogenesis imperfecta type VI. *Orphanet J Rare Dis* 2014 Sep 26;9(1):145.
- (44) Sinder BP, Eddy MM, Ominsky MS, Caird MS, Marini JC, Kozloff KM. Sclerostin antibody improves skeletal parameters in a *Brl/+* mouse model of osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2013 Jan;28(1):73-80.
- (45) Clarke BL. Anti-sclerostin antibodies: utility in treatment of osteoporosis. *Maturitas* 2014 Jul;78(3):199-204.
- (46) McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014 Jan 30;370(5):412-420.
- (47) Heyn G. (2003): Teriparatid stimuliert Osteoblasten.
von URL:
<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=25918> [Download am 28.07.2015].
- (48) Gatti D, Rossini M, Viapiana O, Povino MR, Liuzza S, Fracassi E, et al. Teriparatide treatment in adult patients with osteogenesis imperfecta type I. *Calcif Tissue Int* 2013 Nov;93(5):448-452.
- (49) Antoniazzi F, Monti E, Venturi G, Franceschi R, Doro F, Gatti D, et al. GH in combination with bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta. *Eur J Endocrinol* 2010 Sep;163(3):479-487.
- (50) Schafer C, Keysser G. Blue sclerae syndrome. *Z Rheumatol* 2008 May;67(3):237-238.
- (51) Bestmann B. (2013): Lebensqualität und ihre Bedeutung für die Gesundheitsversorgung.
von URL:
<http://www.tk.de/centaurus/servlet/contentblob/575610/Datei/114066/WINEG-Summer-School-2013-Vortrag-Bestmann-Lebensqualit%C3%A4t.pdf> [Download am 28.07.2015].
- (52) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M. (2008): Arzneimittelwirkungen Lehrbuch der Pharmakologiem und Toxikologie. 9.Auflage, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- (53) Forth W, Henschler D, Rummel W. (2013): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 11.Auflage, München: Urban & Fischer.
- (54) Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008 Jun;19(6):733-759.

- (55) Sietsema WK, Ebetino FH, Salvagno AM, Bevan JA. Antiresorptive dose-response relationships across three generations of bisphosphonates. *Drugs Exp Clin Res* 1989;15(9):389-396.
- (56) von URL:
https://www.uni-due.de/imperia/md/content/pharmakologie/osteoporose_kp_2010_online.pdf
[Download am 28.07.2015].
- (57) Schwartz S, Joseph C, Iera D, Vu DD. Bisphosphonates, osteonecrosis, osteogenesis imperfecta and dental extractions: a case series. *J Can Dent Assoc* 2008 Jul-Aug;74(6):537-542.
- (58) Henedige AA, Jayasinghe J, Khajeh J, Macfarlane TV. Systematic review on the incidence of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw in children diagnosed with osteogenesis imperfecta. *J Oral Maxillofac Res* 2014 Jan 1;4(4):e1.
- (59) Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003 Jul 31;349(5):457-463.
- (60) Marini JC. Do bisphosphonates make children's bones better or brittle? *N Engl J Med* 2003 Jul 31;349(5):423-426.
- (61) Grissom LE, Harcke HT. Radiographic features of bisphosphonate therapy in pediatric patients. *Pediatr Radiol* 2003 Apr;33(4):226-229.
- (62) Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? *J Obstet Gynaecol Can* 2008 Dec;30(12):1146-1148.
- (63) Acute phase response and mineral status following low dose intravenous zoledronic acid in children. 2007 Sep;41(3):366-370.
- (64) Vuorimies I, Toiviainen-Salo S, Hero M, Makitie O. Zoledronic acid treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Horm Res Paediatr* 2011;75(5):346-353.
- (65) Austria Codex 2006
- (66) Vuorimies I, Toiviainen-Salo S, Hero M, Makitie O. Zoledronic acid treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Horm Res Paediatr* 2011;75(5):346-353.
- (67) Salzmann M, Krohn C, Berger N. Osteogenesis imperfecta. *Orthopade* 2014 Aug;43(8):764-771.
- (68) Birke O, Davies N, Latimer M, Little DG, Bellemore M. Experience with the Fassier-Duval telescopic rod: first 24 consecutive cases with a minimum of 1-year follow-up. *J Pediatr Orthop* 2011 Jun;31(4):458-464.

- (69) Ruck J, Dahan-Oliel N, Montpetit K, Rauch F, Fassier F. Fassier-Duval femoral rodding in children with osteogenesis imperfecta receiving bisphosphonates: functional outcomes at one year. J Child Orthop 2011 Jun;5(3):217-224.
- (70) Burnei G, Vlad C, Georgescu I, Gavrilu TS, Dan D. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. J Am Acad Orthop Surg 2008 Jun;16(6):356-366.
- (71) Husebø S, Klatschik E. (2009): Palliativmedizin, 5.Auflage, Heidelberg: Springer.
- (72) Schulte am Esch J, Bause H, Kochs E, Scholz J, Standl T, Werner C. (2007): Anästhesie Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. 3.Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- (73) Ellert U, Kurth BM. Methodological views on the SF-36 summary scores based on the adult German population. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2004 Nov;47(11):1027-1032.
- (74) Bullinger M, Kirchberger I: SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand von URL:
<http://www.unifr.ch/ztd/HTS/inftest/WEB-Informationssystem/de/4de001/ee8e3ab0685e11d4ae5a0050043beb55/hb.htm>
[Download am 28.07.2015].
- (75) Ware JE: SF-36® Health Survey Update.
von URL:
<http://www.sf-36.org/tools/SF36.shtml> [Download am 28.07.2015].
- (76) [http://web.fh-ludwigshafen.de/fb1/student.nsf/Files/5AC1F3456F728C06C12577DF002837A7/\\$FILE/raum_GiP_Gesundheits%C3%B6konomische%20Evaluation_Lebensqualit%C3%A4t_skript_WS1011.pdf](http://web.fh-ludwigshafen.de/fb1/student.nsf/Files/5AC1F3456F728C06C12577DF002837A7/$FILE/raum_GiP_Gesundheits%C3%B6konomische%20Evaluation_Lebensqualit%C3%A4t_skript_WS1011.pdf) [Download am 08.04.2015].
- (77) Aboud A: Lebensqualität nach Aortenklappenersatz.
von URL:
<http://d-nb.info/985227044/34> [Download am 28.07.2015].
- (78) MicroMovie Media Gmbh: Sf-36 Survey App.
von URL:
<https://itunes.apple.com/at/app/sf-36-survey/id519060213?mt=8> [Download am 28.07.2015].
- (79) <http://ahsri.uow.edu.au/aroc/whatisfim/index.html> [Download am 28.07.2015].
- (80) Widmann RF, Laplaza FJ, Bitan FD, Brooks CE, Root L. Quality of life in osteogenesis imperfecta. Int Orthop 2002;26(1):3-6.

(81) Ravaud JF, Delcey M, Yelnik A. Construct validity of the functional independence measure (FIM): questioning the unidimensionality of the scale and the "value" of FIM scores. Scand J Rehabil Med 1999 Mar;31(1):31-41.

(82) Mackintosh S. Functional independence measure. Aust J Physiother 2009;55(1):65.

(83)

https://www.niehs.nih.gov/research/resources/assets/docs/haq_instructions.pdf
[Download am 28.07.2015].

(84) Ammer K, Melnizky P, Rathkolb O. (2002): HAQ (=Health Assessment Questionnaire) Scores of Out-Patients in a Clinic for Physical Medicine.

von URL:

http://www.boepmr.at/html/aerzte/zeitung/2_02/HAQ%20Health%20Assessment%20Questio...pdf [Download am 28.07.2015].

(85) Dilg B, Adam O. (2002): Verlaufskontrollen des Ernährungszustandes von Patienten unter Sondenernährung mittels Vigorimetrie im Vergleich zu bekannten Parametern.

von URL:

<https://www.yumpu.com/de/document/view/20752771/verlaufskontrollen-des-ernaehrungszustandes-von-patienten-unter-> [Download am 28.07.2015].

(86) Jones E, Hanly JG, Mooney R, Rand LL, Spurway PM, Eastwood BJ, et al. Strength and function in the normal and rheumatoid hand. J Rheumatol 1991 Sep;18(9):1313-1318.

(87) http://www.geriatrie.uniklinikum-jena.de/geriatrie_media/Bilder/Timed_UKJ.pdf

[Download am 28.07.2015].

(88) Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. J Am Geriatr Soc 1991 Feb;39(2):142-148.

(89) <http://www.dgho.de/informationen/dokumente-der-arbeitskreise/geriatriische-onkologie/Anleitung%20zum%20Timed.pdf> [Download am 28.07.2015].

(90) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1994;843:1-129.

(91) <http://www.med4you.at/> [Download am 28.07.2015].

(92) <http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis/abcd/ss-crosslaps.html> [Download am 28.07.2015].

(93) Christgau S, Rosenquist C, Alexandersen P, Bjarnason NH, Ravn P, Fledelius C, et al. Clinical evaluation of the Serum CrossLaps One Step ELISA, a new assay measuring the serum concentration of bone-derived degradation

products of type I collagen C-telopeptides. Clin Chem 1998 Nov;44(11):2290-2300.

(94) Braga V, Gatti D, Rossini M, Colapietro F, Battaglia E, Viapiana O, et al. Bone turnover markers in patients with osteogenesis imperfecta. Bone 2004 Jun;34(6):1013-1016.

(95) Garnero P, Schott AM, Prockop D, Chevrel G. Bone turnover and type I collagen C-telopeptide isomerization in adult osteogenesis imperfecta: associations with collagen gene mutations. Bone 2009 Mar;44(3):461-466.

(96)

<http://www.labnet.health.nz/testmanager/index.php?fuseaction=main.DisplayTest&testid=1247> [Download am 28.07.2015].

(97) <http://www.chemie.de/lexikon/Osteocalcin.html> [Download am 28.07.2015].

(98) Panigrahi I, Das RR, Sharda S, Marwaha RK, Khandelwal N. Response to zoledronic acid in children with type III osteogenesis imperfecta. J Bone Miner Metab 2010 Jul;28(4):451-455.

(99) Barros ER, Saraiva GL, de Oliveira TP, Lazaretti-Castro M. Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. J Pediatr Endocrinol Metab 2012;25(5-6):485-491.

(100) Yang X, Lu Y, Li Z, Wang Y, Zhao F, Han J. Low concentrations of zoledronic acid are better at regulating bone formation and repair. Intractable Rare Dis Res 2013 Feb;2(1):18-23.

(101) Hogler W, Yap F, Little D, Ambler G, McQuade M, Cowell CT. Short-term safety assessment in the use of intravenous zoledronic acid in children. J Pediatr 2004 Nov;145(5):701-704.

(102) Brown JJ, Zacharin MR. Safety and efficacy of intravenous zoledronic acid in paediatric osteoporosis. J Pediatr Endocrinol Metab 2009 Jan;22(1):55-63.

(103) Pavon de Paz I, Iglesias Bolanos P, Duran Martinez M, Olivar Roldan J, Guijarro De Armas G, Parra Garcia JI. Effects of zoledronic acid in adults with osteogenesis imperfecta. Endocrinol Nutr 2010 Jun-Jul;57(6):245-250.

(104) Bishop N, Adami S, Ahmed SF, Anton J, Arundel P, Burren CP, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2013 Oct 26;382(9902):1424-1432.

(105) Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. Cochrane Database Syst Rev 2014 Jul 23;7:CD005088.

(106) Montpetit K, Plotkin H, Rauch F, Bilodeau N, Cloutier S, Rabzel M, et al. Rapid increase in grip force after start of pamidronate therapy in children and

adolescents with severe osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003 May;111(5 Pt 1):e601-3.

(107) Engelbert RH, Gulmans VA, Uiterwaal CS, Helders PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: perceived competence in relation to impairment and disability. *Arch Phys Med Rehabil* 2001 Jul;82(7):943-948.

(108) Engelbert RH, van der Graaf Y, van Empelen R, Beemer FA, Helders PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: impairment and disability. *Pediatrics* 1997 Feb;99(2):E3.

(109) Kramers-de Quervain IA, Stüssi E, Stacoff A. (2008): Ganganalyse beim Gehen und Laufen.

von URL:

http://www.sgsm.ch/fileadmin/user_upload/Zeitschrift/56-2008-2/Ganganalyse_Spomed_2_2008_Kramers.pdf [Download am 28.07.2015].

(110) <http://www.pharmazie.com/graphic/A/21/0-92021.pdf> [Download am 28.07.2015].

(111) Meindl A. (2012): Lebensqualität – was ist das eigentlich? Eine Analyse aus theoretischer Perspektive.

von URL:

<https://books.google.at/books?id=aguBfCKW7TQC&pg=PA14&lpg=PA14&dq=Definition+Lebensqualit%C3%A4t&source=bl&ots=pPZndc4HRJ&sig=dsQI5w3x-VtVVant6jqeWrzDcVo&hl=de&sa=X&ved=0CB4Q6AEwADgUahUKEwj0-Z-e4-HGAhUGaRQKHRVcBXA#v=onepage&q=Definition%20Lebensqualit%C3%A4t&f=false> [Download am 28.07.2015].

(112) http://www.genzyme.de/thera/renal/de_p_tp_thera-renameta.asp [Download am 28.07.2015].

(113) <http://www.advys.be/index.php?id=138&subid=61019>

(114) http://www.anq.ch/fileadmin/redaktion/deutsch/HAQ_V_201303_D.pdf [Download am 01.08.2015].

(115) <http://members.aon.at/brachner/wasist.htm> [Download am 01.08.2015].

Anhang - Fragebögen

FIM-Functional Independence Measure ⁽¹¹⁵⁾	Einschränkungsgrad 1-7
Selbstversorgung	
<ul style="list-style-type: none"> • Essen / Trinken 	
<ul style="list-style-type: none"> • Körperpflege 	
<ul style="list-style-type: none"> • Waschen / Duschen / Baden 	
<ul style="list-style-type: none"> • Ankleiden - Oberkörper 	
<ul style="list-style-type: none"> • Ankleiden - Unterkörper 	
<ul style="list-style-type: none"> • Toilettenhygiene 	
Kontinenz	
<ul style="list-style-type: none"> • Blasenkontrolle 	
<ul style="list-style-type: none"> • Darmkontrolle 	
Transfers	
<ul style="list-style-type: none"> • Transfer Bett / Stuhl / Rollstuhl 	
<ul style="list-style-type: none"> • Transfer Toilettensitz 	
<ul style="list-style-type: none"> • Transfer Badewanne / Dusche 	
Fortbewegung	
<ul style="list-style-type: none"> • Gehen oder Rollstuhl 	
<ul style="list-style-type: none"> • Treppensteigen 	
Kommunikation	
<ul style="list-style-type: none"> • Verstehen 	
<ul style="list-style-type: none"> • Ausdruck 	
Kognitive Fähigkeiten	

• Soziales Verhalten	
• Problemlösung	
• Gedächtnis	

FIM - Funktionsstufen und entsprechende Punktzahl

Ohne Hilfsperson

7 völlige Selbständigkeit

►o Für die Aktivität wird keine andere Person benötigt (**keine Hilfsperson**).

o Alle als Element der Fähigkeit beschriebenen Aufgaben werden in typischer Weise, sicher, ohne Einschränkung, Hilfsvorrichtungen oder Hilfen und in angemessener Zeit ausgeführt.

6 Eingeschränkte Selbständigkeit

►o Die Ausführung der Tätigkeit erfordert ein Hilfsmittel bzw. -gerät.

o Oder der für die Aktivität benötigte Zeitaufwand ist überdurchschnittlich hoch, d.h. der/die Patient/in braucht erheblich mehr Zeit als ein gesunder Mensch gleichen Alters (doppelt soviel Zeit).

o Oder geringfügige Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bzw. des Risikos bestehen, die der/die Patient/in von sich aus beachten kann.

Mit Hilfsperson

Unselbständig / Vorbereitung: Der/die Patient/in benötigt eine Hilfsperson entweder zur Beaufsichtigung, zur Anleitung, zur Vorbereitung oder zur körperlichen Hilfestellung, da sonst die Aktivität nicht ausgeführt werden kann (benötigt Hilfsperson).

5 Beaufsichtigung / Vorbereitung

- ▶o Der/die Patient/in benötigt eine Hilfsperson in Bereitschaft für gelegentliche Hinweise, Stichworte, Zureden ohne Körperkontakt.
- o Oder die Hilfsperson legt erforderliche Dinge bereit bzw. entsorgt sie.
- o Das Anlegen von Orthesen/Prothesen durch die Betreuungsperson wird ebenfalls in diese Stufe aufgenommen
- o Oder Sicherheitsbedenken erfordern eine ständige Beaufsichtigung bei der Ausführung der beschriebenen Aktivitäten.

4 Kontakthilfe/geringe Hilfestellung

- ▶o Geringe Hilfestellung mit Körperberührung.
- o Die von dem/der Patient/in benötigte Hilfe beschränkt sich auf Berührung.
- o Er/sie führt die Aktivität zu mehr als 75 % selber aus.

3 Mäßige Hilfestellung

- ▶o Die von dem/der Patient/in benötigte Hilfe geht über Berührung hinaus.
- o Er/sie führt die Aktivität jedoch zu mehr als 50 % selber aus.

2 Ausgeprägte Hilfestellung

- ▶o Der/die Patient/in führt die Aktivität bei ausgeprägter Hilfestellung noch zu mehr als 25 %, jedoch zu weniger als 50 % aus.

1 Völlige Unselbständigkeit

- ▶o Der/die Patient/in ist an der Ausführung der Aktivität zu weniger als 25 % beteiligt.

Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)⁽⁷⁸⁾

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Ausgezeichnet.....	1
Sehr gut.....	2
Gut.....	3
Weniger gut.....	4
Schlecht.....	5

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Derzeit viel besser als vor einem Jahr.....	1
Derzeit etwas besser als vor einem Jahr.....	2
Etwa so wie vor einem Jahr.....	3
Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr.....	4
Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr.....	5

3. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt ? Wenn ja, wie stark ?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

TÄTIGKEITEN	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein überhaupt nicht eingeschränkt
a. anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b. mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c. Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d. mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e. einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f. sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g. mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h. mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i. eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j. sich baden oder anziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause ?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
d. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich mußte mich besonders anstrengen)	1	2

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht..... 1
- Etwas..... 2
- Mäßig..... 3
- Ziemlich..... 4
- Sehr..... 5

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Ich hatte keine Schmerzen..... 1
- Sehr leicht 2
- Leicht..... 3
- Mäßig..... 4
- Stark..... 5
- Sehr stark..... 6

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht..... 1
- Ein bißchen..... 2
- Mäßig..... 3
- Ziemlich..... 4
- Sehr..... 5

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

BEFINDEN	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
a. ...voller Schwung	1	2	3	4	5	6
b. ...sehr nervös	1	2	3	4	5	6
c. ...so niedergeschlagen, daß Sie nichts aufheitern konnte ?	1	2	3	4	5	6
d. ...ruhig und gelassen	1	2	3	4	5	6
e. ...voller Energie?	1	2	3	4	5	6
f. ...entmutigt und traurig	1	2	3	4	5	6
g. ...erschöpft	1	2	3	4	5	6
h. ... glücklich	1	2	3	4	5	6
i. ...müde	1	2	3	4	5	6

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Immer..... 1
 Meistens..... 2
 Manchmal..... 3
 Selten..... 4
 Nie..... 5

10. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

AUSSAGEN	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a. Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b. Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c. Ich erwarte, daß meine Gesundheit nachläßt	1	2	3	4	5
d. Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5



Health Assessment Questionnaire (HAQ)⁽¹¹⁴⁾

Patientenname / Fallidentifikationsnummer (FID) / Barcode:

Erhebungszeitpunkt:

¹ Eintritt ² Austritt

Erhebungsdatum:

____ . ____ . ____

Die folgenden Fragen betreffen Einschränkungen der Lebensqualität durch ihre Krankheit.

Bitte kreuzen Sie jene Antwort an, die am besten Ihre Möglichkeiten beschreibt.

Machen Sie bitte hinter jeder Frage nur ein Kreuz bei der am besten für Sie zutreffenden Antwort.

Ankleiden und Körperpflege

Ohne Schwierigkeiten	Mit leichten Schwierigkeiten	Mit großen Schwierigkeiten	Unmöglich
----------------------	------------------------------	----------------------------	-----------

1. Können Sie sich selber ankleiden, Kleider zuknöpfen und Schuhe binden?

2. Können Sie ihre Haare waschen?.....

Aufstehen

Ohne Schwierigkeiten	Mit leichten Schwierigkeiten	Mit großen Schwierigkeiten	Unmöglich
----------------------	------------------------------	----------------------------	-----------

3. Können Sie von einem Stuhl ohne Armlehne aufstehen?.....
4. Können Sie ins Bett gehen und aufstehen?

Essen

- | | Ohne Schwierigkeiten | Mit leichten Schwierigkeiten | Mit großen Schwierigkeiten | Unmöglich |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 5. Können Sie das Fleisch mit dem Messer schneiden?..... | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| 6. Können Sie ein gefülltes Glas zum Munde führen?..... | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| 7. Können Sie einen Milchkarton (Tetrapack) öffnen?..... | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |

Gehen

- | | Ohne Schwierigkeiten | Mit leichten Schwierigkeiten | Mit grossen Schwierigkeiten | Unmöglich |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 8. Können Sie auf ebener Strasse gehen? <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |
| 9. Können Sie Treppen steigen?..... <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |

Hilfsmittel

10. Bitte kreuzen Sie die Tätigkeiten an, für welche Sie gewöhnlich **Hilfsmittel** gebrauchen.

- a) Ankleiden und Körperpflege (z.B. langer Schuhlöffel, Knöpfer, Strumpf- anzieher)
- b) Aufstehen (z.B. Stuhl mit Armlehnen, Spezialstuhl)
- c) Essen (z.B. Spezialbesteck).....
- d) Gehen (z.B. Gehstock, Krücken, Rollator).....

Hilfe anderer Personen

11. Bitte kreuzen Sie die Tätigkeiten an, bei denen Sie gewöhnlich **Hilfe einer anderen Person** benötigen.

- a) Ankleiden und Körperpflege.....
- b) Aufstehen.....
- c) Essen
- d) Gehen.....

Die folgenden Fragen betreffen Einschränkungen der Lebensqualität durch ihre Krankheit.

Bitte kreuzen Sie jene Antwort an, die am besten Ihre Möglichkeiten beschreibt.

Machen Sie bitte hinter jeder Frage nur ein Kreuz bei der am besten für Sie zutreffenden Antwort.

Körperpflege

	Ohne Schwierigkeiten	Mit leichten Schwierigkeiten	Mit großen Schwierigkeiten	Unmöglich
12. Können Sie sich ganz waschen und abtrocknen?.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
13. Können Sie ein Vollbad nehmen?.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
14. Können Sie auf die Toilette gehen?....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Heben

	Ohne Schwierigkeiten	Mit leichten Schwierigkeiten	Mit großen Schwierigkeiten	Unmöglich
15. Können Sie einen 2 kg schweren Gegenstand (z.B. einen Sack Kartoffeln) über Kopfhöhe heben bzw. herunternehmen?.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
16. Können Sie sich bücken, um ein Kleidungsstück vom Boden aufzuheben?.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Greifen und Öffnen

	Ohne Schwierigkeiten	Mit leichten Schwierigkeiten	Mit großen Schwierigkeiten	Unmöglich
17. Können Sie eine Autotüre öffnen?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Können Sie ein Konfitüreglas öffnen, welches schon einmal offen war?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Können Sie einen Wasserhahn auf- und zudrehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Andere Tätigkeiten

Ohne Schwierigkeiten	Mit leichten Schwierigkeiten	Mit großen Schwierigkeiten	Unmöglich
----------------------	------------------------------	----------------------------	-----------

20. Können Sie einkaufen gehen?
21. Können Sie in ein Auto ein- und aussteigen?.....
22. Können Sie Haushaltsarbeiten (z.B. Staub saugen) oder Gartenarbeit verrichten?..... 0 1 2 3

Hilfsmittel

23. Bitte kreuzen Sie die Tätigkeiten an, für welche Sie gewöhnlich **Hilfsmittel** gebrauchen.

- a) Körperpflege (z.B. Sitz für Badewanne, Toilettensitzerhöhung).....
- b) Heben (z.B. Greifzange).....
- c) Greifen und Öffnen (z.B. Schlüsselgriff, Schraubdeckelöffner).....
- d) Andere Tätigkeiten (z.B. Hilfsmittel zum Greifen, Greifzange).....

Hilfe anderer Personen

24. Bitte kreuzen Sie die Tätigkeiten an, bei denen Sie gewöhnlich **Hilfe einer anderen Person** benötigen.

- a) Körperpflege.....
- b) Heben.....
- c) Greifen und Öffnen.....
- d) Andere Tätigkeiten