

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie
Direktor: Univ.- Prof. Dr. W. Winkelmann

Intravenöse Therapie mit dem Bisphosphonat Pamidronsäure bei
Kindern mit Osteogenesis imperfecta

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Winkler, Angela Claudia Maria
aus Münster
2005

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.- Prof. Dr. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. R. Rödl

2. Berichterstatter: Univ.- Prof. Dr. J. Boos

Tag der mündlichen Prüfung: 07.12.05

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie

Direktor: Univ.- Prof. Dr. W. Winkelmann

Referent: Priv.-Doz. Dr. R. Rödl

Koreferent: Univ.- Prof. Dr. J. Boos

ZUSAMMENFASSUNG

Intravenöse Therapie mit dem Bisphosphonat Pamidronsäure bei Kindern mit Osteogenesis imperfecta

Angela Claudia Maria Winkler

Die vorliegende Arbeit stellt die Ergebnisse der intravenösen Therapie mit dem Bisphosphonat Pamidronsäure bei Kindern mit Osteogenesis imperfecta über einen Behandlungszeitraum von 3 Jahren dar, die unter Standardbedingungen in der Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie der Universität Münster behandelt worden sind. Es soll analysiert werden, wie sich ausgesuchte Parameter unter der Therapie mit Pamidronsäure verhalten und welche Therapieergebnisse sich mit dieser Behandlung erzielen lassen. Es wurden laborchemische, röntgenologische und klinische Parameter untersucht.

Es wurden sieben Patienten zyklisch alle vier Monate an drei aufeinander folgenden Tagen intravenös behandelt. Während jeden Zyklus wurden die laborserologischen Parameter Calcium, alkalische Phosphatase, anorganisches Phosphat, Kreatinin, I-carboxyterminales Telopeptid (ICTP), Typ I Kollagen carboxyterminales Propeptid (PICP) und Osteocalcin im Serum und Deoxypyridinolin im Urin bestimmt. Zusätzlich erfolgte jährlich die Bestimmung der Knochendichte, der Kortikalisbreite, der Frakturrate und der Mobilität. Das „Follow-up“ betrug durchschnittlich 3,4 (2,4 - 3,9) Jahre, die mittlere Dosis lag bei 5,3 (3 - 8,3) mg/kg KG/Jahr.

Im Verlauf der dreijährigen Therapie kam es zu einer Zunahme der Knochendichte um 61,3% pro Jahr, der absoluten Kortikalisbreite um 12% und der relativen Kortikalisbreite um 7,9%. Die Frakturrate ging im Verlauf der Therapie um 82,6% zurück. Die Mobilität verbesserte sich auf einer 9 Punkte Skala um 1,3 Grad, von Grad 5 auf Grad 3. Auch kam es bei den laborserologischen Parametern zu einer Abnahme der katabolen Knochenstoffwechselforgänge. Die alkalische Phosphatase sank um 36,4%, das ICTP um 25,6%, das Osteocalcin um 39,3% und das Deoxypyridinolin um 34,3% im Verlauf der Therapie. Das anorganische Phosphat und das Calcium zeigten nur im Verlauf eines Zyklus kurzfristige Abfälle, zu Beginn des nächsten Zyklus erreichten sie wieder Normalwerte. Das PICP stieg im Verlauf um 23,6%.

Die durchgeführte Studie belegt, dass eine Therapie mit Pamidronsäure bei Kindern mit Osteogenesis imperfecta zu einer Verbesserung des Knochenstoffwechsels, einer Senkung der Frakturrate, zu einer verbesserten Mobilität und zu einer Steigerung des Wohlbefindens führt, ohne schwere Nebenwirkungen zu verursachen.

Tag der mündlichen Prüfung: 07.12.05

Für meine lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	10
2	Literaturübersicht	13
2.1	Historischer Überblick	13
2.2	Klassifikation	19
2.2.1	Osteogenesis imperfecta Typ IA/B.....	19
2.2.2	Osteogenesis imperfecta Typ IIA	21
2.2.3	Osteogenesis imperfecta Typ IIB	22
2.2.4	Osteogenesis imperfecta Typ IIC	23
2.2.5	Osteogenesis imperfecta Typ III.....	24
2.2.6	Osteogenesis imperfecta Typ IVA/B.....	28
2.2.7	Osteogenesis imperfecta Typ V	29
2.2.8	Osteogenesis imperfecta Typ VI.....	30
2.2.9	Osteogenesis imperfecta Typ VII	31
2.3	Pathologische Anatomie.....	32
2.4	Bisphosphonate [5].....	34
2.4.1	Chemie	34
2.4.2	Wirkung	35
2.4.3	Pharmakokinetik	35
2.4.4	Nebenwirkungen	36
2.4.5	Akute Nebenwirkungen	36
2.4.6	Langfristige Nebenwirkungen	37
2.5	Therapeutische Möglichkeiten	39
3	Material und Methoden	42
3.1	Patienten	42
3.2	Methode.....	42
3.3	Auswertung	45
4	Ergebnisse	46
4.1	Patienten.....	46
4.1.1	Follow up	46

4.1.2	Altersverteilung der Patienten.....	47
4.1.3	Geschlechtsverteilung der Patienten.....	48
4.1.4	Zuordnung der Patienten zu den Osteogenesis imperfecta-Typen	48
4.2	Dosierung	49
4.3	Mobilität.....	51
4.4	Labor	53
4.4.1	Deoxypyridinolin im Urin	53
4.4.2	I-carboxyterminales Telopeptid (ICTP) im Serum.....	55
4.4.3	Osteocalcin im Serum.....	58
4.4.4	Typ I-Kollagen carboxyterminales Propeptid (PICP) im Serum.....	60
4.4.5	Calcium im Serum	63
4.4.6	Anorganisches Phosphat im Serum	65
4.4.7	Alkalische Phosphatase im Serum.....	67
4.4.8	Kreatinin im Serum.....	72
4.5	Röntgendiagnostik.....	73
4.5.1	Knochendichte	73
4.5.2	Kortikalisbreite	75
4.5.3	Frakturrate.....	78
4.6	Nebenwirkungen der Patienten	80
5	Diskussion.....	81
6	Zusammenfassung.....	93
7	Literatur	95
8	Danksagung.....	108
9	Lebenslauf	109
10	Anhang.....	110
10.1	Datenerhebungsbogen	110

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: „Pariser“ internationale Nomenklatur der konstitutionellen Skeletterkrankungen	17
Tabelle 2: Historische Namen der Osteogenesis imperfecta	18
Tabelle 3: Fünf charakteristische Strukturveränderungen der Osteogenesis imperfecta im Elektronenmikroskop	33
Tabelle 4: Mobilität nach Wilson	44
Tabelle 5: Behandlungsdauer	46
Tabelle 6: Altersverteilung	47
Tabelle 7: Geschlechtsverteilung	48
Tabelle 8: Osteogenesis imperfecta-Typen der Patienten	48
Tabelle 9: Durchschnittliche Pamidronat Dosis im Verlauf von drei Jahren	49
Tabelle 10: Durchschnittliche Pamidronat-Gesamtdosis während drei Jahren Therapie	50
Tabelle 11: Mobilitätsverbesserung im Verlauf der Therapie	51
Tabelle 12: Deoxypyridinolin im Urin im Verlauf der Therapie	53
Tabelle 13: Abnahme des Deoxypyridinolin im Urin im Verlauf der Therapie	54
Tabelle 14: I-carboxyterminales Telozeptid im Serum im Verlauf der Therapie	56
Tabelle 15: Abnahme des I-carboxyterminalen Telozeptids im Serum im Verlauf der Therapie	56
Tabelle 16: Osteocalcin im Serum im Verlauf der Therapie	58
Tabelle 17: Typ I-Kollagen carboxyterminales Propeptid (PICP) im Serum im Verlauf der Therapie	60
Tabelle 18: Zunahme des Typ I-Kollagen carboxyterminales Propeptid im Serum im Verlauf der Therapie	61
Tabelle 19: Durchschnittliche Calcium Werte im Serum im Verlauf des Zyklus	63
Tabelle 20: Anorganisches Phosphat im Serum im Verlauf eines Zyklus	65
Tabelle 21: Alkalische Phosphatase im Serum während des Zyklus	67
Tabelle 22: Alkalische Phosphatase im Serum vor Infusion im Verlauf der Therapie	69
Tabelle 23: Alkalische Phosphatase im Serum nach drei Infusionen im Verlauf der Therapie	70
Tabelle 24: Knochendichte im Verlauf der Therapie	73

Tabelle 25: Absolute Kortikalisbreite im Verlauf der Therapie.....	75
Tabelle 26: Relative Kortikalisbreite im Verlauf der Therapie.....	77
Tabelle 27: Frakturrate	78

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Mobilität nach Wilson im Verlauf der Therapie	52
Diagramm 2: Durchschnittliches Deoxyypyridinolin im Urin im Verlauf der Therapie ..	54
Diagramm 3: Deoxyypyridinolin im Urin im Verlauf der Therapie	55
Diagramm 4: Durchschnittliches I-carboxyterminales Telozeptid im Serum im Verlauf der Therapie	57
Diagramm 5: I-carboxyterminales Telozeptid im Serum im Verlauf der Therapie	57
Diagramm 6: Durchschnittliches Osteocalcin im Serum im Verlauf der Therapie	59
Diagramm 7: Osteocalcin im Serum im Verlauf der Therapie	59
Diagramm 8: Durchschnittliches Typ I-Kollagen carboxyterminales Propeptid im Serum im Verlauf der Therapie	61
Diagramm 9: Typ I-Kollagen carboxyterminales Propeptid im Serum im Verlauf der Therapie	62
Diagramm 10: Calcium im Serum im Verlauf eines Zyklus	64
Diagramm 11: Durchschnittliches anorganisches Phosphat im Serum im Verlauf eines Zyklus	66
Diagramm 12: Anorganisches Phosphat im Serum im Verlauf eines Zyklus	66
Diagramm 13: Alkalische Phosphatase im Serum während des Zyklus	68
Diagramm 14: Alkalische Phosphatase im Serum vor Beginn der Infusion im Verlauf der Therapie	69
Diagramm 15: Alkalische Phosphatase im Serum nach einem Zyklus im Verlauf der Therapie	71
Diagramm 16: Knochendichte im Verlauf der Therapie	74
Diagramm 17: Absolute Kortikalisbreite im Verlauf der Therapie	76
Diagramm 18: Relative Kortikalisbreite im Verlauf der Therapie	77
Diagramm 19: Frakturrate vor Therapiebeginn und im Verlauf der Therapie	79

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Von <i>Bordenave</i> 1763 beschriebener Säugling mit den typischen Zeichen einer Osteogenesis imperfecta.....	13
Abbildung 2: Von <i>Henkels</i> 1772 beschriebener weiblicher Säugling mit den typischen Extremitätendeformierungen einer Osteogenesis imperfecta.....	14
Abbildung 3: Von <i>Vrolik</i> 1849 beschriebene Form der Osteogenesis imperfecta	15
Abbildung 4: Schädeldach der von <i>Vrolik</i> beschriebenen Osteogenesis imperfecta mit multiplen Wormian Bones.....	16
Abbildung 5: Femurfraktur eines Kindes mit Osteogenesis imperfecta	20
Abbildung 6: Kind mit Osteogenesis imperfecta am 1. Lebenstag.....	24
Abbildung 7: Kind mit Deformierungen der langen Röhrenknochen der unteren Extremität	25
Abbildung 8: Femurfraktur bei einem Kind mit Osteogenesis imperfecta	27
Abbildung 9: Röntgendichte Zonen am Übergang von Epiphysenfuge und Metaphyse	38
Abbildung 10: Behandlung einer Fraktur mit einem Bailey Nagel.....	40
Abbildung 11: Behandlung einer Fraktur mit einem Fixateur externe.....	41
Abbildung 12: Röntgenbild der linken Hand zur Bestimmung der Kortikalisbreite.....	43

1 Einleitung

Bei der Osteogenesis imperfecta handelt es sich um eine Erkrankung des Knochenstoffwechsels, dem ein genetischer Defekt im Stoffwechsel des Kollagen Typ I zugrunde liegt.

Hauptcharakteristika der Erkrankung sind die erhöhte Knochenbrüchigkeit, die hochgradige Osteopenie, die zunehmende Verformung der Knochen, der Verlust der Mobilität und die chronischen Knochenschmerzen.

Die Osteogenesis imperfecta wird nach einer Klassifikation von *Sillence* et al eingeteilt, die im Jahre 2000 von *Glorieux* erweitert wurde.

Die klassische Einteilung der Osteogenesis imperfecta umfasst vier Typen.

Der Typ I ist die mildeste Form der Osteogenesis imperfecta. Hauptmerkmale sind die leicht erhöhte Knochenbrüchigkeit, die blauen Skleren, Schalleitungsstörungen und die sich zunehmend entwickelnde Kyphoskoliose. Die Körpergröße dieser Kinder ist normal.

Der Typ II ist in der Regel schon vorgeburtlich letal. Die Kinder, die die Geburt überleben, versterben schon bald an kardiopulmonalen Komplikationen aufgrund von Thoraxveränderungen. Die Rippen sind bereits intrauterin multipel frakturiert, perlschnurartig aufgetrieben und deformiert.

Der Typ III ist die schwerste Form, wenn die Kinder überleben. Sie führt bereits im Säuglingsalter durch multiple Frakturen zu zunehmenden Deformitäten der Extremitäten und der Wirbelsäule. Charakteristisch ist weiterhin eine sehr geringe Körpergröße.

Der Typ IV zeigt besonders in der Kindheit eine erhöhte Knochenbrüchigkeit. Hier kommt es allerdings zu einer Besserungstendenz während der Pubertät. Die Patienten erreichen eine geringere Endgröße, als Patienten mit einer Osteogenesis imperfecta Typ I.

Patienten, die keinem der drei anderen Typen zu zuordnen sind, werden als Typ IV eingestuft.

Das schwerwiegendste Symptom der Osteogenesis imperfecta sind die immer wieder auftretenden Knochenbrüche, die die Kinder in ihrer Mobilität und motorischen Entwicklung stark einschränken.

Die bisher versuchten Therapien mit Calcitonin, Wachstumsfaktoren, Natriumfluorid und Flavonoid (+) Catechin brachten nicht die erwünschten Erfolge.

Die einzige therapeutische Option besteht in der symptomatischen Behandlung der Frakturen mit Bailey-Nägeln zur Stabilisierung der Frakturen. Die Anwendung von anderen Osteosyntheseverfahren ist aufgrund einer möglichen Verletzung der Epiphysenfugen bei noch wachsendem Knochen mit Platten, sowie einer nur schlecht möglichen Verankerungen von Fixateur externe-Stiften im Knochen nicht möglich. Die möglichen Operationsrisiken sind ein weiterer Nachteil der operativen Versorgung.

Glorieux begann als erster in Kanada eine Studie mit intravenös verabreichten Bisphosphonaten bei einer Gruppe von Kindern mit Osteogenesis imperfecta und erzielte damit gute Erfolge.

Die Gruppe der Bisphosphonate sind in der Erwachsenenmedizin zugelassene Präparate zur Therapie der Osteoporose. Sie wirken über eine Hemmung der Osteoklasten und führen über diesen Mechanismus zu einem verminderten Knochenabbau.

Bei Osteogenesis imperfecta Patienten führt diese Therapie zu einer Steigerung der Knochendichte, zu einer sinkenden Frakturrate und zu einer verbesserten Mobilität der Patienten.

In unserem Studienkollektiv von sieben Patienten haben wir über einen Zeitraum von drei Jahren die Patienten mit dem Bisphosphonat Pamidronat intravenös behandelt. Die Gabe des Medikamentes erfolgte gewichtsadaptiert und in regelmäßigen Abständen von 3-4 Monaten. Ein Zyklus beinhaltete drei intravenöse Gaben des Pamidronates an drei aufeinander folgenden Tagen.

Es wurden verschiedene Parameter erhoben und über den Zeitraum von drei Jahren beobachtet und ausgewertet. Laborserologisch wurden die katabolen Knochenstoffwechselfparameter I-carboxyterminales Telopeptid (ICTP) im Serum und das Deoxypyridinolin im Urin bestimmt. Als anabole Parameter erfolgte die Bestimmung des Typ I Kollagen carboxyterminalen Propeptids (PICP) und des

Osteocalcins im Serum. Weiterhin wurden regelmäßig Calcium, alkalische Phosphatase, anorganisches Phosphat und Kreatinin im Serum bestimmt.

Weitere wichtige Kriterien der Studie waren die Knochendichte, die Kortikalisbreite, die Frakturrate und die Mobilität der Patienten.

Die aufgeführten Kriterien sind nach dreijähriger Therapie ausgewertet und diskutiert worden.

2 Literaturübersicht

2.1 Historischer Überblick

Eine ägyptische Mumie aus der Zeit um 1000 v. Chr., die im Britischen Museum in London zu sehen ist, war der erste Mensch bei dem Forscher eine Osteogenesis imperfecta entdeckt haben. Diese Mumie zeigt die typischen Merkmale der Erkrankung wie Mosaikschädel, Zahndefekte und verbogene untere Extremitäten (*Gray* 1966). Der Wikinger Ivar, genannt der „Knochenlose“, der im 9. Jahrhundert n. Chr. England besetzte, soll nach Angaben von *Hatteland* (1957) an einer Osteogenesis imperfecta tarda gelitten haben. Es wird berichtet, dass er nicht in der Lage war, selbständig zu gehen, sondern auf einem Schild getragen werden musste [31].

Bordenave (1763) und *Henkels* (1772) zeigten anatomische Schilderungen der Osteogenesis imperfecta. Bei diesen Patienten handelte es sich jedoch immer um Kinder, die während der Geburt oder kurz nach der Geburt verstarben [9, 32]. Abbildung 1 zeigt das von *Bordenave* beschriebene typische Bild einer Osteogenesis imperfecta mit multiplen Frakturen an den Röhrenknochen mit höhergradiger Deformierung und teleskopartigem Ineinanderschieben der Knochenfragmente. Abbildung 2 beinhaltet eine Darstellung von *Henkels* (1772).



Abbildung 1: Von *Bordenave* 1763 beschriebener Säugling mit den typischen Zeichen einer Osteogenesis imperfecta.



Abbildung 2: Von Henkels 1772 beschriebener weiblicher Säugling mit den typischen Extremitätendeformierungen einer Osteogenesis imperfecta

In den ersten ausführlichen Beschreibungen über eine Familie mit sieben Erkrankungen in vier Generationen sprach *Ekman* (1788) von einer *Osteomalacia congenita*, bei der er als erster auf die dominante Vererbung hinwies [18].

Im Jahre 1833 beschrieb *Lobstein* die *Osteogenesis imperfecta* als *Osteopsathyrosis idiopathica* um die gesteigerte Frakturhäufigkeit rein deskriptiv deutlich zu machen [42]. *Axmann* nannte sie 1831 auch *Fragilitas osseum* [4].

Axmann, *Ekman* und *Lobstein* berichteten im Gegensatz zu *Bordenave* und *Henkels* über Patienten, die das Erwachsenenalter erreichten. Deshalb ging man davon aus, dass es sich um zwei verschiedene Erkrankungen handelte.

Looser führte 1906 die Begriffe der *Osteogenesis imperfecta congenita* für die letale autosomal rezessiv vererbte Form und der *Osteogenesis imperfecta tarda* für die autosomal dominant vererbte Form ein, die mit dem Leben vereinbar ist. Er stellte fest, dass es sich um dieselbe Erkrankung mit unterschiedlicher Expressivität handelt [43].

Spurway sah 1896 erstmals den Zusammenhang mit den blauen Skleren [69], *Adair-Dighton* (1912) erkannte das gemeinsame Auftreten mit Taubheit [1].

Die Trias mit „Knochenbrüchigkeit, blauen Skleren und Taubheit“ wird nach *Van der Hoeve* und *De Kleijn* (1918) benannt [34].

Vrolik war es, der 1849 erstmals die Osteogenesis imperfecta als selbständige Entität beschrieb (Abb. 3). *Vrolik* ging davon aus, dass es sich um eine primäre Störung der Knochenbildung handelt. Er beobachtete außerdem eine überschießende Kallusbildung und abnorme Knochenbildung im Bereich der Schädelkalotte [74], die nach dem Dänen Olaf Worm heute als sog. Wormian Bones bezeichnet wird [68] (Abb. 4).

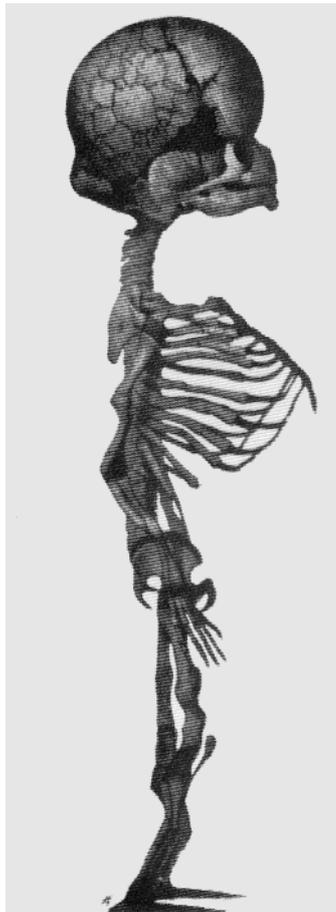


Abbildung 3: Von *Vrolik* 1849 beschriebene Form der Osteogenesis imperfecta

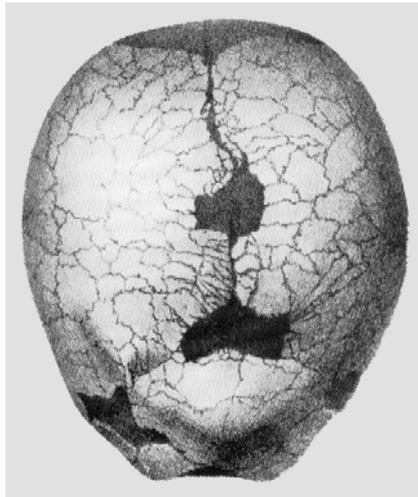


Abbildung 4: Schädeldach der von *Vrolik* beschriebenen *Osteogenesis imperfecta* mit multiplen Wormian Bones

Bei einem Teil der Patienten ist bereits während der Milchgebissentwicklung eine Störung der Zahnentwicklung in Form einer Dentinogenesis imperfecta festzustellen [7, 17, 39]. Komplikationen können durch kardiovaskuläre Erkrankungen, vor allem an den Aorten- und Mitralklappen auftreten [33, 60].

Die *Osteogenesis imperfecta* wurde aufgrund der zahlreichen möglichen extraskelletalen Erkrankungen frühzeitig als generalisierte Störung des Binde- und Stützgewebes beschrieben [6].

Heute wird die *Osteogenesis imperfecta* nach der „Pariser Internationalen Nomenklatur der konstitutionellen Skeletterkrankungen“ den Osteochondrodysplasien zugeordnet, die eine verminderte Knochendichte aufweisen.

Tabelle 1: „Pariser“ internationale Nomenklatur der konstitutionellen Skeletterkrankungen

- I. Osteochondrodysplasien
 - 1. Wachstums- und Entwicklungsstörungen von Röhrenknochen und/oder Wirbelsäule mit Manifestation
 - a) bei Geburt
 - b) im späteren Leben
 - 2. Anarchische Entwicklung von Knorpel- und Fasergewebe
 - 3. Anomalien der Knochendichte von kortikal diaphysären Strukturen und/oder metaphysären Modellierungsdefekten
- II. Dysostosen
 - 1. Dysostosen mit cranialem und facialem Befall
 - 2. Dysostosen mit vorwiegendem Befall des Achsenskelettes
 - 3. Dysostosen mit vorwiegendem Befall der Extremitäten
- III. Idiopathische Dysostosen
- IV. Komplexe Krankheitsbilder mit zusätzlicher knöcherner Beteiligung
- V. Chromosomenaberrationen
 - 1. Numerische Aberrationen
 - 2. Strukturelle Aberrationen
 - 3. Aberrationen der Geschlechtschromosomen
- VI. Primäre Stoffwechselstörungen
 - 1. Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels
 - 2. Störungen der komplexen Kohlenhydrate
 - 3. Lipidosen
 - 4. Störungen des Aminosäurestoffwechsels
 - 5. Störungen des Nukleinsäurestoffwechsels
 - 6. Störungen des Metalstoffwechsels

Die zahlreichen Beispiele verschiedener symptomatischer Ausprägungen spiegeln sich auch in der vielfältigen Namensgebung wieder [Tab. 2]. Allerdings machen die verschiedenen Möglichkeiten unterschiedlicher Ausprägung deutlich, dass eine alleinige Einteilung in eine Osteogenesis imperfecta congenita und eine Osteogenesis imperfecta tarda nicht ausreicht.

Tabelle 2: Historische Namen der Osteogenesis imperfecta

1. Osteomalacia congenita
2. Rachitis congenita
3. Osteogenesis imperfecta
4. Osteopsathyrosis idiopathica
5. Osteopsathyrosis hereditaria
6. Hypoplasia mesenchymalis
7. Vrolik-Syndrom
8. Ekman-Lobstein-Syndrom
9. Van der Hoeve-Syndrom
10. Trias der Fragilitas ossium hereditaria
11. Spurway-Eddowes-Syndrom
12. Brittle-Bones-Syndrom
13. Osteogenesis imperfecta congenita (Vrolik)
14. Osteogenesis imperfecta tarda (Ekman-Lobstein)
15. Glasknochenkrankheit

1979 schlug *Sillence* et al vor, die klassische Einteilung der Osteogenesis imperfecta fallen zu lassen und sie entsprechend der genetischen Heterogenität, der variablen Symptomatik und der unterschiedlichen Prognose in vier Typen zu unterteilen [65]. Diese Einteilung wurde von *Sillence* 1981 und 1984 modifiziert [61, 64].

Im Jahre 2000 wurde von *Glorieux* et al als neue Form der Osteogenesis imperfecta der Typ V beschrieben [24]. Im gleichen Jahr gab es als weiteren Typ den Typ VI, der von *Glorieux* und *Ward* et al beschrieben wurde [29]. Als letzten bisher bekannten Typ stellte sich der Typ VII heraus, der 2002 von *Ward* et al beschrieben wurde [76].

2.2 Klassifikation

2.2.1 Osteogenesis imperfecta Typ IA/B

Neben der Bezeichnung Osteogenesis imperfecta Typ I gibt es noch weitere Synonyme für diese Form der Osteogenesis imperfecta: Osteogenesis imperfecta tarda oder Van der Hoeve Syndrom.

Klinisch manifestiert sich die Osteogenesis imperfecta Typ I durch:

1. erhöhte Knochenbrüchigkeit, gelegentlich auch mit Knochenverbiegungen,
2. blaue Skleren, Arcus senilis
3. Dentinogenesis imperfecta (60% der Fälle) mit erhöhter Kariesanfälligkeit bei Typ IB, bei Typ IA keine Dentinogenesis imperfecta
4. Hörverlust in ca. 50% der Fälle
5. Überdehnbarkeit des Bandapparates
6. dünne, durchscheinende Haut, große Narben, Hernien
7. milde Dilatation der Aortenwurzel

Das Alter der Manifestation ist sehr variabel. In der Regel werden pränatal keine morphologischen Auffälligkeiten im Ultraschall erkannt.

Die Osteogenesis imperfecta Typ I wird autosomal dominant vererbt. Elterliche Mosaik erklären die Erkrankung ihrer Kinder bei eigener Gesundheit.

Molekulargenetisch handelt es sich um eine Mutation auf einem Allel des COL1A1 Gens auf Chromosom 17q21.31-q22. Daraus resultiert ein Mangel an funktionellem Typ I Kollagen im Knochen von 50%. Gelegentlich führt eine Mutation auch zu strukturellen Defekten des Prokollagen I Moleküls.

Radiologisch zeichnet sich die Osteogenesis imperfecta Typ I durch eine generalisierte Demineralisation aus. Es sind dünne Schäfte der Röhrenknochen mit extrem schmaler Kortikalis und schlechter Spongiosa sichtbar (Abb. 5). Zusätzlich lassen sich eine verspätete Ossifikation des Schädels, sog. Wormian Bones und Schädeldeformitäten feststellen.

Die Frakturrate, die in der Neonatalperiode noch gering ist, steigt während der Kindheit an. Im Erwachsenenalter ist wieder ein Rückgang der Frakturen zu verzeichnen, jedoch steigt die Rate bei Frauen in der Menopause und bei Männern nach dem 70. Lebensjahr wieder an.

Der Hörverlust manifestiert sich im fortgeschrittenen Erwachsenenalter und kann zu Taubheit, Tinnitus und Vertigo führen. Kardiovaskuläre Probleme können aufgrund der Aortendilatation auftreten, sie sind jedoch selten. Ebenso selten treten Klappeninsuffizienzen auf. Die meisten Patienten erreichen eine normale Körpergröße [65].

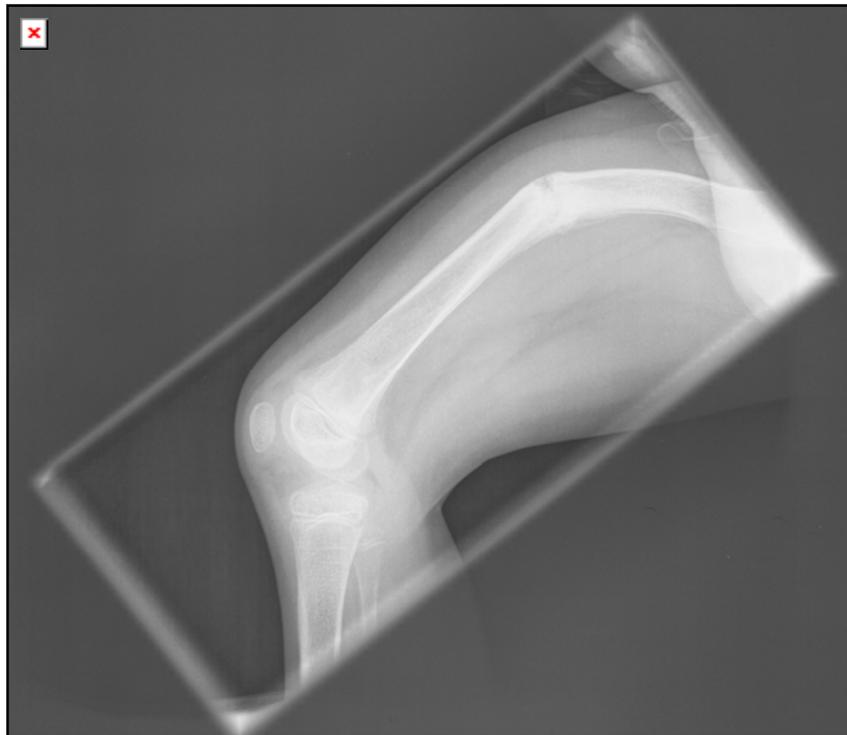


Abbildung 5: Femurfraktur eines Kindes mit Osteogenesis imperfecta

2.2.2 Osteogenesis imperfecta Typ IIA

Die auch als Vrolik Syndrom bezeichnete Form der Osteogenesis imperfecta Typ IIA zeichnet sich klinisch durch

1. intrauterine Frakturen
2. deformierte, kurze Extremitäten mit meist normal ausgebildeten Händen und Füßen
3. breite, gestauchte Femora
4. „rosenkranzartige“ Rippen
5. einen relativ großen Kopf mit weiten Fontanellen
6. prominente Augäpfel, blaue Skleren
7. einen Hydrops fetalis (in einigen Fällen)

aus.

Bereits im zweiten Trimenon lassen sich im Ultraschall kurze Extremitäten und Frakturen erkennen.

Die Vererbung des Typs IIA erfolgt autosomal dominant. Mosaik der somatischen sowie auch der Geschlechtschromosomen erklären die Erkrankung bei Kindern gesunder Eltern.

Es liegen Mutationen des COL1A1 Gens auf dem Chromosom 17q21.31-q22 oder des COL1A2 Gens auf dem Chromosom 7q22.1 vor, die eine strukturelle Störung des Typ I Kollagens hervorruft. Die Folge ist eine unzureichende und inadäquate Bildung von Typ I Kollagen sowohl im Knochen, als auch in anderen mesenchymalen Geweben mit erhöhter Knochenbrüchigkeit und anderen Bindegewebsstörungen.

Im Röntgenbild zeigt sich eine schwere Retardierung der Knochenformation des Schädeldaches, dass als sog. „caput membranaceum“ bezeichnet wird. Des Weiteren lässt sich eine generalisierte Osteoporose mit multiplen Frakturen und extrakraniellen Kallusformationen nachweisen. „Rosenkranzförmige“ Rippen und breite, gestauchte Femora sind weitere typische Merkmale.

Die Prognose der Osteogenesis imperfecta IIA ist letal. In vielen Fällen kommt es zur Totgeburt. Die mediane Überlebenszeit bei den Lebendgeburten beträgt zwei Stunden. 90% der Patienten versterben innerhalb von vier Wochen nach der Geburt [64].

2.2.3 Osteogenesis imperfecta Typ IIB

Bei dieser Form der Osteogenesis imperfecta können bereits intrauterin bzw. kurz nach der Geburt typische Merkmale erkannt werden, zu denen

1. multiple Frakturen
2. frontale und temporale Schädelvorwölbung, trianguläre Gesichtsform, weite offene Fontanellen
3. blaue Skleren
4. kurze, deformierte Extremitäten

gehören.

Die Osteogenesis imperfecta Typ IIB manifestiert sich, wie die anderen Formen der Klasse II, bereits intrauterin bzw. bei der Geburt.

Die Vererbung erfolgt beim Typ IIB autosomal rezessiv. Desweiteren sind Mosaik der Geschlechtschromosomen und homozygote Mutationen der COL1A2 Gene eine mögliche Ursache.

Molekularpathologisch liegt bei dieser schweren Form der Osteogenesis imperfecta, wie bei fast allen anderen Formen, ein struktureller Defekt des Typ I Kollagens vor, der auf Mutationen des COL1A1 Gens auf Chromosom 17q21.31-q22 und des COL1A2 Gens auf Chromosom 7q22.1 beruht.

Radiologisch finden sich zum Zeitpunkt der Geburt charakteristische Merkmale. Dazu gehören vereinzelte sog. Wormian Bones, eine retardierte Ossifikation des Schädeldaches, eine generalisierte Osteopenie, dünne Rippen und breite, gestauchte Femora.

Der Verlauf des Typ IIB ist wie bei den anderen Typen der Klasse II letal. Entweder werden die Kinder totgeboren, versterben kurz nach der Geburt oder im Laufe des ersten Lebensjahres [64].

2.2.4 Osteogenesis imperfecta Typ IIC

Klinisch auffallend sind besonders

1. erhöhte Frakturrate
2. der relativ große Kopf, das „caput membranaceum“
3. das kleine, zum Kinn spitz zulaufende trianguläre Gesicht mit Hypertelorismus
4. die langen Extremitäten
5. und die zu geringe Körpergröße für das Gestationsalter

Die Osteogenesis imperfecta Typ IIC manifestiert sich wie der Typ IIA entweder bei der Geburt oder bereits pränatal im Ultraschall mit kurzen, deformierten Extremitäten und großem, nicht verknöchertem Schädel.

Die Vererbung ist im Gegensatz zum Typ IIA autosomal rezessiv.

Radiologisch zeigen sich schwere Demineralisationszonen des Schädeldaches und der Gesichtsknochen, sowie irregulär verknöcherte Scapulae, schlanke und frakturierte Femora. Wie beim Typ IIA findet man auch beim Typ IIC dünne „rosenkrantzartige“ Rippen.

Die Patienten werden in der Regel totgeboren oder versterben kurz nach der Geburt [64].

2.2.5 Osteogenesis imperfecta Typ III

Die typischen Merkmale der Osteogenesis imperfecta Typ III lassen sich in zwei zeitliche Perioden gliedern, eine frühe, die mit der Geburt beginnt und in der frühen Kindheit endet und eine späte, die die Jugend und das Erwachsenenalter umfasst.

Zu den typischen frühen Merkmalen zählen:

1. frontale und temporale Schädelvorwölbung, trianguläre Gesichtsform, weite offene Fontanellen
2. blaue Skleren
3. kurze, deformierte Extremitäten, multiple Frakturen (Abb. 6-8)



Abbildung 6: Kind mit Osteogenesis imperfecta am 1. Lebenstag

Im Laufe des Lebens treten folgende Merkmale hinzu:

1. fortschreitende Deformierung der Extremitäten, multiple Frakturen
2. weiße oder graue Skleren, Arcus senilis
3. in einigen Fällen Dentinogenesis imperfecta
4. frühzeitiger Hörverlust
5. schlaffer Bandapparat, Hernien, hypertrophierte Narben
6. vaskuläre Insuffizienz mit vermehrter Blutungsneigung
7. muskuläre Hypotonie

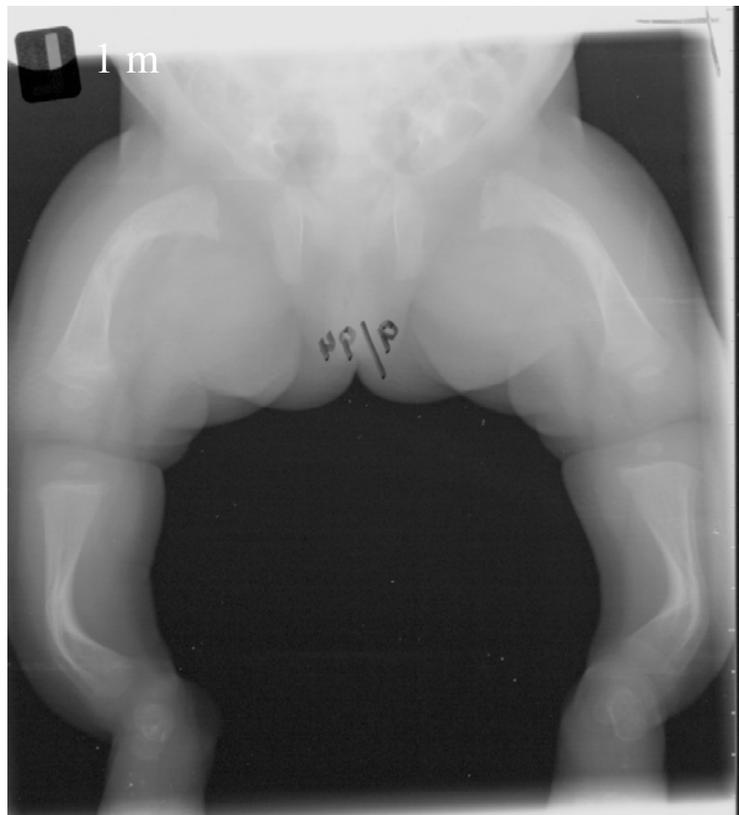


Abbildung 7: Kind mit Deformierungen der langen Röhrenknochen der unteren Extremität

Wie die Formen der Klasse II manifestiert sich auch die Osteogenese imperfecta Typ III bereits intrauterin oder bei der Geburt.

Die Vererbung erfolgt in den meisten Fällen autosomal dominant, doch sind auch autosomal rezessive Vererbungen möglich. Des Weiteren kommen Mosaik der Geschlechtschromosomen vor.

Wie bei den anderen schweren Formen liegen auch hier strukturelle Defekte des Typ I Kollagens vor, die auf Mutationen des COL1A1 und des COL1A2 Gens beruhen.

Radiologisch lassen sich nach der Geburt die gleichen Merkmale feststellen, wie bei der Osteogenesis imperfecta Typ IIB mit generalisierter Osteopenie, retardierter Ossifikation und dünnen, langen Rippen. Weiterhin finden sich hier im Gegensatz zu den breiten, gestauchten Femora des Typ IIB eher dünne und stark verbogene Femora.

Im Laufe des Lebens nehmen die Deformierungen der lange Röhrenknochen noch zu und weisen irreguläre Mineralisationen auf. Im Bereich des Schädels kommt es ebenfalls zu Deformierungen mit zahlreichen Wormian Bones. Weiteres charakteristisches Merkmal ist die bei vielen Patienten vorliegende Kyphoskoliose mit zahlreichen Deckplatteneinbrüchen der Wirbelkörper.

Die Kinder mit einem Typ III sind schwer behindert und leiden unter häufigen Frakturen. Durch die Frakturen kommt es zu progressiven Deformierungen der Extremitäten und der Wirbelsäule. Aus diesem Grund sind die meisten Patienten gehunfähig und an den Rollstuhl gebunden. Die häufig bestehenden Hörverluste kommen durch Frakturen der Gehörknöchelchen oder durch Fixation des Stapes zustande [62].



Abbildung 8: Femurfraktur bei einem Kind mit Osteogenesis imperfecta

2.2.6 Osteogenesis imperfecta Typ IVA/B

Diese auch als Osteogenesis imperfecta tarda, Lobstein Syndrom oder Ekman-Lobstein Syndrom bezeichnete Form der Osteogenesis imperfecta zeichnet sich durch folgende typische Merkmale aus:

1. erhöhte Knochenbrüchigkeit
2. weiße oder blassblaue Skleren, Arcus senilis
3. milde Knochenverbiegungen
4. kleine Statur
5. Dentinogenesis imperfecta bei Typ IVB, nicht jedoch bei Typ IVA
6. Hörverlust bei älteren Patienten

Das Manifestationsalter ist sehr variabel, in der Regel treten die ersten klinischen Zeichen der Erkrankung allerdings nach der Geburt auf.

Die Vererbung erfolgt bei Typ IVA und Typ IVB autosomal dominant.

Mit wenigen Ausnahmen ist die Mutation auf dem COL1A2 Gen auf dem Chromosom 7q22.1 lokalisiert.

Im Röntgenbild lässt sich eine generalisierte Demineralisation, eine erhöhte Knochenfragilität mit sekundären Deformierungen und eine verspätete Ossifikation der Schädelknochen erkennen.

Die generalisierte Osteopenie, ohne Frakturen und Wormian Bones, kann das einzige Symptom bei Geburt sein. Die Verbiegungen der langen Röhrenknochen können bestehen und fortschreiten, die Knochen sind jedoch nicht so dünn wie bei der Osteogenesis imperfecta Typ IIB/III. Frakturen treten seltener auf als bei Typ I und werden im Laufe der Pubertät weniger. In vielen Familien findet sich eine Dentinogenesis imperfecta, ein Hörverlust wird allerdings erst spät manifest. Eine kleine Statur mit einer Erwachsenengröße von 145-160 cm ist auch eher für den Typ IV typisch als für den Typ I.

2.2.7 Osteogenesis imperfecta Typ V

Beim Typ V der Osteogenesis imperfecta werden bis auf einige zusätzliche Merkmale, dieselben klinischen und radiologischen Zeichen wie beim Typ IV beobachtet.

Klinisch äußert sich dieser Typ V auch durch:

1. eine erhöhte Knochenbrüchigkeit
2. weiße oder blassblaue Skleren
3. leicht verbogene Extremitätenknochen
4. kleine Statur
5. Dentinogenesis imperfecta
6. Hörverlust im fortgeschrittenen Alter
7. limitierte Pronation und Supination in einem oder beiden Unterarmen

Der Zeitpunkt der Manifestation kann sehr variabel sein, in der Regel wird die Erkrankung aber bereits nach der Geburt diagnostiziert.

Die Vererbung erfolgt auch hier autosomal dominant, es konnte jedoch keine Assoziation mit einer Typ I Kollagen Mutation gefunden werden.

Die genauen molekulargenetischen und biochemischen Grundlagen dieses Typs sind bislang noch nicht geklärt.

Auch die radiologischen Merkmale unterscheiden sich nicht von denen der Osteogenesis imperfecta Typ IV, es zeigt sich eine generalisierte Demineralisation, erhöhte Knochenbrüchigkeit mit sekundären Verformungen des Skeletts und retardierter Verknöcherung des Gesichtsschädels mit oder ohne Wormian Bones. Zusätzlich kommt es zur Kalzifizierung der Membrana interossea der Unterarme und zu hyperplastischen Kallusformationen [27].

2.2.8 Osteogenesis imperfecta Typ VI

Auch die Patienten der Gruppe VI weisen die typischen klinischen Merkmale der Gruppe IV auf:

1. erhöhte Knochenbrüchigkeit
2. höhere Frakturnrate als beim Typ IV
3. Frakturen noch nicht mit der Geburt, sondern erst zwischen dem 4. und 18. Lebensmonat
4. weiße oder blassblaue Skleren
5. keine Dentinogenesis imperfecta
6. Kompressionsfrakturen der Wirbelsäule

Die Vererbung erfolgt autosomal dominant.

Mutationen der COL1A1 und COL1A2 Gene konnten bislang nicht festgestellt werden, auch die Analysen des Typ I Kollagens zeigten keine Auffälligkeiten.

Radiologisch zeigen sich eine erhöhte Knochenbrüchigkeit mit sekundären Verformungen der Extremitäten, eine dünne Kortikalis, eine Überproduktion von Osteoid und eine verlängerte Mineralisationszeit. Die Knochendichte der Lendenwirbelsäule entsprach der der Patienten mit dem Typ IV [29].

2.2.9 Osteogenesis imperfecta Typ VII

Die Osteogenesis imperfecta Typ VII ist eine Form der Osteogenesis, die in einer sogenannten „First Nation community“ innerhalb ihrer 2500 Mitglieder in der Provinz Quebec aufgetreten ist.

Als klinische Merkmale stehen folgende im Vordergrund:

1. zahlreiche Frakturen
2. frühe Deformierung der unteren Extremitäten
3. Kleinwuchs
4. bläuliche Skleren
5. kein Hörverlust
6. keine Dentinogenesis imperfecta
7. keine Anomalien des Gesichtsschädels
8. keine kardialen Erkrankungen

Die Erkrankung manifestiert sich bereits nach der Geburt durch zahlreiche Frakturen.

Die Vererbung erfolgt autosomal rezessiv.

Molekularpathologisch konnte für diese Form der Osteogenesis imperfecta kein Defekt auf den Genen COL1A1 oder COL1A2 lokalisiert werden. In diesem Fall konnten Defekte auf dem Chromosom 3p22-24.1 erarbeitet werden [25, 36].

Radiologisch zeigte sich eine Verkürzung der proximalen Extremitätensegmente. Daraus resultiert eine sog. „Rhizomelia“, die durch ungewöhnlich langsames Wachstum der Humeri und Femora entsteht. Coxa vara, leicht verbogene Extremitäten, eine Skoliose und wormian bones sind weitere röntgenologische Merkmale.

Die Kinder können ohne Probleme das Erwachsenenalter erreichen. Trotz einer Abnahme der Frakturrate in der Pubertät bleiben viele Patienten auf Gehhilfen oder Rollstühle angewiesen [76].

2.3 Pathologische Anatomie

Anhand des Stützgewebes ist nur der letale Typ II lichtmikroskopisch zu diagnostizieren. Es zeigen sich geordnete Knorpelsäulen in einem normal aufgebauten Knorpel mit typischer Knorpelzellproliferation. Die feinen Spongiosabälkchen bestehen zu einem Großteil aus nicht mineralisiertem Restknorpel. Durch Mikrofrakturen sind sie zum Teil durch desmal-chondralen Frakturkallus ersetzt.

Das Knorpelgewebe zeigt im Lichtmikroskop lediglich bei den Typen I und III normale Befunde. Vor allem beim Typ IV sind der Aufbau und die Struktur gestört. Der noch zellreiche Ruheknorpel geht in eine unzureichende Knorpelzellproliferation über. Die sich anschließende Wachstumszone zeigt eine zumeist nur herdförmige Ausbildung kleiner Knorpelsäulen.

Im elektronenmikroskopischen Bild findet man Chondrozyten mit dilatierten Zisternen des rauen endoplasmatischen Retikulums und geschwollene Mitochondrien. Die Kollagenfibrillen der Knorpelgrundsubstanz sind teils gleich breit und netzartig angeordnet, teils aber auch in Länge und Breite erheblich variabel. Gelegentlich sind sie an den Enden aufgesplittert oder abgeknickt.

Das typische Bild des Knochengewebes zeichnet sich im Elektronenmikroskop durch Osteoblasten aus, die unterschiedlich stark dilatierten Zisternen des endoplasmatischen Retikulums, geschwollene Mitochondrien und große Golgi-Apparate aufweisen. Diese pathologischen Korrelate sind Zeichen der zellulären Insuffizienz. Das Osteoid ist in unterschiedlicher Ausprägung verschmälert mit gleichzeitig variierendem Durchmesser der Kollagenfibrillen. Die für die Osteogenesis imperfecta typischen Mineralisationsstörungen treten diffus oder fleckförmig auf [70].

Tabelle 3: Fünf charakteristische Strukturveränderungen der Osteogenesis imperfecta im Elektronenmikroskop

1. dilatierte Zisternen des rauen endoplasmatischen Retikulums
2. geschwollene Mitochondrien
3. große Golgi-Apparate der Osteoblasten
4. verschmälertes Osteoid mit Verminderung der Kollagenfibrillen
5. Reduktion der Mineralisation

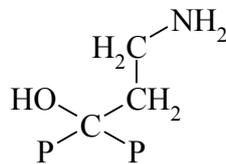
2.4 Bisphosphonate [5]

2.4.1 Chemie

Bisphosphonate leiten sich chemisch von den Pyrophosphaten ab, wobei das Sauerstoffatom zwischen den Phosphataten (P-O-P) durch ein Kohlenstoffatom ersetzt wurde (P-C-P) [22]. Diese chemische Veränderung macht sie resistent gegenüber einer enzymatischen Hydrolyse. Die Mitglieder der Bisphosphonatfamilie unterscheiden sich wiederum in den einzelnen Seitengruppen des Kohlenstoffatoms. Durch die verschiedenen Seitenketten der Bisphosphonate kommt es zu unterschiedlichen biologischen Eigenschaften, Aktivitäten, Pharmakokinetik und Toxizität [2].

Im Rahmen meiner Arbeit werde ich nur noch speziell auf das Pamidronat eingehen.

Das Pamidronat trägt als endständigen Rest eine Aminogruppe, weswegen es zur Klasse der Aminobisphosphonate gezählt wird. Die Strukturformel von Pamidronat sieht wie folgt aus:



2.4.2 Wirkung

Die Wirkmechanismen der Bisphosphonate sind noch nicht eindeutig aufgeklärt, aus experimentellen Versuchen wurden aber Effekte und Einflüsse auf verschiedene Systeme nachgewiesen [55]:

1. Physikalisch-chemischer Effekt: Bisphosphonate werden in Hydroxylapatitkristalle und in die Knochenmatrix eingebaut und verhindern so die Auflösung der Knochensubstanz. Außerdem kommt es zu Veränderungen im Mineralsalzprozess.
2. Einwirkung auf das Monozyten-Makrophagen-System: Es kommt zu einer verminderten Bildung von Osteoklastenvorläufern und damit zu einer geringen Anzahl an funktionierenden Osteoklasten.
3. Direkter toxischer Effekt: Hierbei tritt eine Hemmung der Osteoklasten - Aktivität, insbesondere durch Hemmung der Protonen ATPase auf.
4. Zeitliche Verschiebungen im Ablauf des Knochenumbau-Zyklus: Durch Induktion der Apoptose kommt es zu einer verkürzten Lebensdauer der Osteoklasten, während es auf der Seite der Osteoblasten wahrscheinlich zum gegenteiligen Effekt kommt.
5. Interaktionen im „coupling“ des Osteoblasten-Osteoklasten-Systems: Über spezielle Faktoren der Osteoblasten wird indirekt die osteoklastäre Knochenresorption gehemmt.
6. Die Gabe führt zu einer gesteigerten osteoblastären Synthese von Kollagen Typ I.
7. Pamidronate hemmen die Produktion von Prostaglandinen, von proteolytischen Enzymen, Interleukin-1 und -6, sowie von zahlreichen anderen Zytokinen [57].

2.4.3 Pharmakokinetik

Die zentrale P-C-P-Bindung der Bisphosphonate ist resistent gegenüber der enzymatischen Hydrolyse [22, 41]. Aus diesem Grund werden sie unverändert aufgenommen, abgelagert und wieder ausgeschieden. Die intestinale Resorption ist gering und variiert zwischen < 1% und 10%. Bei den neuen Aminobisphosphonaten werden weniger als 1% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Absorption wird

weiter vermindert bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme, speziell wenn diese Kalzium enthalten.

Intravenös verabreicht haben Bisphosphonate eine kurze Plasmahalbwertszeit von nur 1-15h, da sie sehr schnell an die Hydroxylapatitkristalle der Knochenoberfläche binden. Der Teil, der nicht an den Knochen bindet, wird innerhalb eines Tages über die Niere wieder ausgeschieden. Aus diesem Grund sind in den Weichteilgeweben nur kurzzeitig Konzentrationen von Bisphosphonaten messbar [41]. Die Halbwertszeit im Skelett ist dagegen sehr lang und kann mehrere Jahre betragen. Diese lange Bindungsaffinität an den Knochen erklärt die lange Wirkungsdauer dieser Medikamentengruppe. Die Halbwertszeit bei Erwachsenen kann über zehn Jahre betragen. Bei Kindern ist aufgrund des sehr viel höheren Knochenumsatzes mit einer sehr viel schnelleren Elimination zu rechnen.

2.4.4 Nebenwirkungen

Die Gruppe der Bisphosphonate gehört zu den Medikamenten, die sehr gut verträglich sind und nur geringe Nebenwirkungen haben. Es kann jedoch zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen, die aber bei sachgerechter Anwendung sehr selten sind [2].

2.4.5 Akute Nebenwirkungen

Bei fast 90% der mit Bisphosphonaten behandelten Kinder kommt es am Tag nach der ersten Pamidronatinfusion zur sog. „Akutphasereaktion“ mit Fieber und grippeähnlichen Symptomen [2, 26]. In engem Zusammenhang mit dieser Akutphasereaktion steht der Anstieg des C-reaktiven Proteins, häufig kommt es zu einem leichten Abfall der Lymphozyten, Granulozyten und Thrombozyten [30, 56]. Dieser Effekt könnte auf erhöhte Plasmakonzentrationen von Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor α zurückzuführen sein [56]. Die Symptome gehen nach 1-2 Tagen von allein wieder zurück und treten auch in der Regel bei nachfolgenden Infusionen nicht mehr auf [26]. Aufgrund absinkender Lymphozyten- und Granulozytenzahlen und

in vitro nachgewiesener Hemmung verschiedener Immunreaktionen sollte bei bestehenden Infekten auf die Pamidronatinfusion verzichtet werden.

Laborchemisch kommt es innerhalb von wenigen Stunden nach der Infusion zu einem Abfall des Serumspiegels von Kalzium und Phosphor [26]. Dies kann bei Calciumwerten zwischen 1,8 und 2,0 mmol/l zu einem positiven Chvostek-Zeichen führen. Bei Kindern die ausreichend mit Vitamin D versorgt sind, führt dies in der Regel zu keinen klinischen Symptomen. Durch orale Calciumzufuhr von 1 g/Tag kommt es innerhalb von 2-4 Wochen zu einer Normalisierung der Werte [26].

Ein akutes Nierenversagen [10] kann durch unlösliche Komplexe entstehen, die sich bei schneller und hochdosierter i. v. Gabe von Pamidronaten gebildet haben [21]. Aus diesem Grund sollten Pamidronate in mindestens 250 ml isotonischer Kochsalzlösung verdünnt und langsam über 3-4 h verabreicht werden.

Bei Erwachsenen sind im Zusammenhang mit Pamidronatinfusionen vorübergehende okuläre Nebenwirkungen wie Konjunktivitis, Episkleritis und Uveitis aufgetreten [44].

Bei oraler Gabe kann es zu schwerwiegenden gastrointestinalen Nebenwirkungen, besonders zu einer Ösophagitis kommen. Andere mögliche Beschwerden sind Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall [2, 16]. Aufgrund dieser Nebenwirkungen sollte die Einnahme auf nüchternen Magen mit mindestens 180 ml Wasser erfolgen. 30 Minuten nach Einnahme der Tabletten muss der Oberkörper aufrecht gelagert werden [16]. Bei kleinen Kinder und manchen Schwerbehinderten ist daher die orale Gabe nicht möglich.

2.4.6 Langfristige Nebenwirkungen

In einer Studie an wachsenden Ratten, denen hochdosiert Bisphosphonate gegeben wurden, konnte eine Beeinträchtigung des Längenwachstums und des Modellierens der äußeren Knochenform beobachtet werden [38, 59].

In den bisher größten durchgeführten Studien über Bisphosphonattherapie bei Kinder mit Osteogenesis imperfecta [26, 51] konnte keine Beeinträchtigung des Längenwachstums verifiziert werden. Im Gegenteil, es kam bei den meisten Kindern tendenziell eher zu einem Längenwachstum.

Eine dauerhafte Ausschaltung des Knochenmetabolismus durch eine Dauertherapie in sehr hoher Dosierung führt im Tierversuch zu einer erhöhten Knochenfragilität mit einem Osteopetrose-ähnlichem Krankheitsbild [23, 54]. Diese Effekte werden bei niedriger Dosierung nicht beobachtet [38, 58]. Bei Kindern wurden diese Nebenwirkungen bislang noch nicht beschrieben.

Durch die Behandlung mit Bisphosphonaten im wachsenden Skelett entstehen am Übergang von Epiphysenfuge und Metaphyse röntgendichte Zonen [26]. Werden die Medikamente zyklisch intravenös verabreicht, erscheinen diese Zonen als zarte Linien, die sich im Laufe des Wachstums von der Epiphysenfuge entfernen (Abb. 9) [26]. Bei kontinuierlicher oraler Gabe kommt es zu einer sich stetig verbreiternden metaphysären Zone [73]. Diese Veränderungen bleiben einige Jahre bestehen, scheinen aber keinen Einfluss auf die Stabilität des Knochens zu haben.



Abbildung 9: Röntgendichte Zonen am Übergang von Epiphysenfuge und Metaphyse

2.5 Therapeutische Möglichkeiten

Die zahlreichen Therapien der Osteogenesis imperfecta haben bisher nicht die gewünschten Ziele erbracht. Da die Erkrankung nicht heilbar ist, kommt es bei den Therapieverfahren lediglich darauf an, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Die verabreichten Substanzen, wie Vitamin D, Magnesium oder Calcitonin zeigten keinen ausreichenden Effekt und spielen heute keine wesentliche Rolle mehr in der Therapie [11, 12, 46, 48, 49, 50, 53].

Auch die therapeutischen Versuche mit Natriumfluorid zeigten keine Verbesserung [67]. Im Jahr 2000 versuchten *Wright et al* [77] eine Therapie mit Wachstumshormonen, die gute Effekte erzielte, den besten Erfolg konnte man bei den milden Formen der Osteogenesis imperfecta erzielen.

Die bisher besten Erfolge erzielte man mit der Gabe von Flavonoid (+) Catechin [12, 71]. Die aus Pflanzen gewonnenen Flavonoide, die bislang in der sogenannten Leberschutztherapie eingesetzt wurden, führen zu einer Stabilisierung der Zellmembran [47] und zu einer gesteigerten Glykogen- und RNA-Synthese [66, 75]. Bei zwei Patienten konnten *Cetta et al* eine Vermehrung von Kollagen und eine Aktivierung von Uridin-Diphosphoglucose-Dehydrogenase, einem wichtigem Knorpelenzym, feststellen [12].

Orthopädisch besteht bei Knochenbrüchen die Möglichkeit der Nagelung des Knochens mit einem sog. Bailey-Nagel (Abb. 10). Die intramedulläre Nagelung kommt sowohl zur Therapie von Frakturen der langen Röhrenknochen, als auch zur Prävention zunehmender Deformitäten in Betracht [45]. Das Einbringen von Platten an den Knochen ist nicht angezeigt, da es durch eine Verletzung der Epiphysenfugen zu einem Wachstumsstillstand kommen kann.



Abbildung 10: Behandlung einer Fraktur mit einem Bailey Nagel

Neben der intramedullären Nagelung mittels Bailey Nagel besteht die Option der Frakturbehandlung mit einem Fixateur externe (Abb. 11). Der Fixateur externe ist eine weitere gute Therapiemöglichkeit, da auch bei dieser Technik eine Verletzung der Epiphysenfugen ausgeschlossen werden kann. Er hat aber weit weniger Tragekomfort für den Patienten als ein intramedulläres Verfahren und wird deshalb wesentlich schlechter toleriert.



Abbildung 11: Behandlung einer Fraktur mit einem Fixateur externe

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Der vorliegenden Arbeit über die intravenöse Therapie mit dem Bisphosphonat Pamidronsäure bei Patienten mit Osteogenesis imperfecta in der Zeit von Oktober 1999 bis August 2003 liegen die Patientendaten der Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie des Universitätsklinikums der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster zugrunde. Nach Auswertung der Patientenakten wurden die Erfolge der Behandlung mit intravenös verabreichtem Pamidronat überprüft und analysiert.

Es wurden in dem oben genannten Zeitraum sieben Kinder in der Klinik für Allgemeine Orthopädie mit intravenösem Pamidronat zyklisch behandelt. Die Kinder wurden etwa alle vier Monate für fünf Tage stationär in die Klinik für Orthopädie aufgenommen. Während ihres Aufenthaltes erhielten sie an drei aufeinander folgenden Tagen über einen Zeitraum von vier Stunden, angepasst an das Körpergewicht, die errechnete Menge Pamidronat in 250-500 ml isotoner NaCl als intravenöse Infusion verabreicht. Die Pamidronat-Dosis betrug am Anfang 0,5-0,6 mg/kg KG, später 1 mg/kg KG pro Tag für drei Tage.

3.2 Methode

Das stationäre Therapieschema sieht einen Aufenthalt von fünf Tagen vor. Die Infusionstherapie wird täglich durch intravenöse Blutentnahmen und Bestimmung von Calcium, anorganischem Phosphat, alkalischer Phosphatase und Kreatinin im Serum überwacht. Zusätzlich erfolgen am zweiten Tag folgende Bestimmungen: Typ I-Kollagen carboxyterminales Propeptid im Serum, I-carboxyterminales Telopeptid im Serum und Osteocalcin im Serum, sowie Deoxypyridinolin im zweiten Morgenurin (30 ml), Calcium, anorganisches Phosphat und Kreatinin im Urin. Als Marker für die Knochenresorption werden vor allem das I-carboxyterminales Telopeptid im Serum und das Deoxypyridinolin im Urin bestimmt. Als Marker für einen anabolen Knochenstoffwechsel erfolgt die Bestimmung vom Typ I-Kollagen carboxyterminalen

Propeptid im Serum, Osteocalcin im Serum und der alkalischen Phosphatase im Serum. Beim Hausarzt sollen die oben genannten Werte nach 1, 3, 6 und 12 Wochen kontrolliert werden. Etwa zwei Monate nach Therapie werden das Osteocalcin, das Typ I-Kollagen carboxyterminale Propeptid und das I-carboxyterminale Telozeptid im Serum kontrolliert.

Einmal im Jahr wird die Knochendichte mittels DEXA-Messung ermittelt, zusätzlich erfolgt das a.-p. Röntgen der linken Hand mit einem Röhren-Film-Abstand von 102 cm mit der Fragestellung der metacarpalen Kortikalisweite (Abb. 12). Die Messung der Kortikalisweite wird an der schmalsten Stelle des zweiten Gliedes des zweiten Metacarpus durchgeführt. Die absolute Kortikalisweite errechnet sich aus der Differenz der Knochenweite und des Markdurchmessers. Zur Bestimmung der relativen Kortikalisweite wird der Quotient aus der Knochenweite und des Markraumdurchmessers gebildet.



Abbildung 12: Röntgenbild der linken Hand zur Bestimmung der Kortikalisbreite

Zusätzlich erhalten die Kinder jeden Tag 500-1000 mg Calcium und 500 IU Vitamin D, Erwachsene bekommen 1000 IU Vitamin D.

Die Frakturrate wurde anhand der Krankenakte und aufgrund einer Befragung der Eltern meist unter Zuhilfenahme weiterer ärztlicher Befunde und früherer Röntgenuntersuchungen ermittelt. Anhand der vorhandenen Röntgenbilder wurden diese Aussagen verifiziert.

Die Mobilität der Patienten sollte anhand eines klinischen Scores beurteilt werden. Hierfür wurden den Patienten bzw. ihren Eltern Fragebögen ausgehändigt, mit deren Hilfe die Patienten bzw. ihre Eltern die Mobilität beurteilen sollten.

Hierzu gehört die Beurteilung der Mobilität nach Wilson (PT in St. Louis, IL, USA).

Tabelle 4: Mobilität nach Wilson

- Grad 1: frei gehfähig, ohne Hilfe und in jeder Umgebung
- Grad 2: frei gehfähig, ohne Hilfe, aber in bekannter Umgebung
- Grad 3: funktionell gehfähig mit Stützen in jeder Umgebung
- Grad 4: funktionell gehfähig mit Stützen in bekannter Umgebung
- Grad 5: funktionell gehfähig mit Walker in jeder Umgebung
- Grad 6: funktionell gehfähig mit Walker in bekannter Umgebung
- Grad 7: alternierendes Krabbeln mit Armen und Beinen
- Grad 8: jede andere Art der selbstständigen Fortbewegung (rutschen)
- Grad 9: Sitzen mit Hilfe, keine eigenständige Mobilisation

3.3 Auswertung

Als Untersuchungskriterium zur Überprüfung der intravenösen Bisphosphonattherapie wurden in erster Linie die Knochendichte, die Kortikalisweite und die Mobilität der Patienten herangezogen. Ziel der Untersuchung war es, eine Steigerung der Knochendichte, eine Verbreiterung der Kortikalisweite und eine Verbesserung der Mobilität durch diese Therapie zu belegen.

Das Kriterium der Frakturhäufigkeit konnte nicht als sicheres Kriterium herangezogen werden, da es aufgrund der verbesserten Mobilität der Patient und der daraus folgenden Aktivitätssteigerung einerseits zu einer erhöhten Unfallneigung, andererseits aber auch zu einer zusätzlichen Stärkung des Knochens kommt.

Alle Daten wurden auf einem Dokumentationsbogen gespeichert (siehe Anhang S. 110)

Aufgrund der niedrigen Fallzahl wurde auf eine statistische Analyse verzichtet und die Ergebnisse rein deskriptiv dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

4.1.1 Follow up

Von den sieben Patienten, die an der Therapie teilnahmen, schied keiner vorzeitig aus der Untersuchung aus. Die Patienten wurden regelmäßig alle vier Monate zur Therapie in die Klinik einbestellt. Diese Termine wurden von den Patienten in der Regel wahrgenommen. Gelegentlich war eine regelmäßige Infusionstherapie nicht möglich, da es immer wieder zu Krankenhausaufenthalten kam, bei denen keine Infusionstherapie durchführbar war, wie zum Beispiel Operationen aufgrund von Knochenbrüchen. Bei einem Patienten gab es zwischen zwei Zyklen eine längere Pause von 10,5 Monaten. Der Untersuchungszeitraum begann im Oktober 1999 und endete im August 2003.

Die durchschnittliche Dauer der Behandlung betrug bis August 2003 41 Monate (3,4 Jahre) und lag zwischen 29 Monaten (2,4 Jahren) und 47 Monaten (3,9 Jahren).

Tabelle 5: Behandlungsdauer

Pat.	Behandlungsdauer in Monaten	Behandlungsdauer in Jahren
1	46	3,8
2	43	3,6
3	44	3,7
4	44	3,7
5	47	3,9
6	34	2,8
7	29	2,4
MW	41	3,4

4.1.2 Altersverteilung der Patienten

Das Alter der Patienten wurde zu Beginn der Pamidronat-Therapie ermittelt. Die Gesamtverteilung lag zwischen 3,5 Jahre und 18,7 Jahre. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 8,4 Jahre.

Tabelle 6: Altersverteilung

Pat.	Alter in Jahren zu Beginn der Therapie
1	18,7
2	10,6
3	4,9
4	3,5
5	7,7
6	6,7
7	6,7
MW	8,4

Zum Untersuchungskollektiv gehörten fast ausschließlich Kinder, die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns unter zehn Jahre alt waren, ein Kind hatte bei Beginn das Alter von zehn Jahren gerade überschritten, ein andere Patient war zum Zeitpunkt der Therapie bereits volljährig.

4.1.3 Geschlechtsverteilung der Patienten

Die geschlechtsspezifische Verteilung war ausgeglichen. Von den teilnehmenden Patienten waren vier (57%) weiblich und drei (42%) männlich.

Tabelle 7: Geschlechtsverteilung

	Patienten	%
weiblich	4	57
männlich	3	42

4.1.4 Zuordnung der Patienten zu den Osteogenesis imperfecta-Typen

Die Einteilung der Patienten in bestimmte Gruppen erfolgt nach der Gruppierung der Osteogenesis imperfecta nach Silience et al

Fünf der sieben Patienten lassen sich dem Typ III, ein Patient dem Typ I und ein Patient dem Typ IV zuordnen, d.h. 71% der Patienten sind als Typ III, und jeweils 14% dem Typ I bzw. Typ IV zuzuordnen.

Tabelle 8: Osteogenesis imperfecta-Typen der Patienten

OI-Typen	Patienten	%
Typ I	1	14
Typ II	0	0
Typ III	5	71
Typ IV	1	14

4.2 Dosierung

Während des untersuchten Zeitraumes bekamen die beteiligten Patienten durchschnittlich 5,3 mg/kg KG/Jahr Pamidronat verabreicht. Die durchschnittlich gegebene Dosis betrug minimal 3 mg/kg KG/Jahr und maximal 8,3 mg/kg KG/Jahr. Im ersten Behandlungsjahr lag die therapeutische Dosis bei 5 mg/kg KG/Jahr. Während der Behandlungszyklen kam es im zweiten Jahr der Behandlung zu einer Abnahme der gegebenen Menge Pamidronat auf 4,4 mg/kg KG/Jahr aufgrund einer fehlenden Adaption an das zunehmende Körpergewicht der Patienten. Das bedeutet, dass die Patienten die gleiche Menge Pamidronat bekommen haben, obwohl sie in der Zwischenzeit an Gewicht zugenommen hatten. Im dritten Jahr wurde die gegebene Menge Pamidronat sowohl an das Gewicht angepasst, als auch erhöht und lag bei 6,3 mg/kg KG/Jahr.

Tabelle 9: Durchschnittliche Pamidronat Dosis im Verlauf von drei Jahren

Pat.	Dosis Pamidronat in mg/kg KG/ Jahr		
	1. Jahr	2. Jahr	3. Jahr
1	5,3	4,7	4,6
2	4,7	4,4	8,3
3	5,4	5,1	6,2
4	4,9	4,3	5,1
5	5,5	4,5	7,5
6	4,6	4,9	6,4
7	4,6	3	6,2
MW	5	4,4	6,3

Tabelle 10: Durchschnittliche Pamidronat-Gesamtdosis während drei Jahren Therapie

Pat.	Durchschnittliche Gesamtdosis in 3 Jahren in mg/kg KG/Jahr
1	4,9
2	5,8
3	5,6
4	4,8
5	5,8
6	5,3
7	4,6
MW	5,3

Wird die Medikamentendosis über einen Zeitraum von drei Jahren betrachtet, zeigt diese eine durchschnittliche Drei-Jahres-Dosis von Pamidronat zwischen minimal 4,6 mg/kg KG/Jahr und maximal 5,8 mg/kg KG/Jahr. Insgesamt lässt sich über den Zeitraum von drei Jahren Therapie eine durchschnittliche Dosis von 5,3 mg/kg KG/Jahr errechnen.

4.3 Mobilität

Im Verlauf der dreijährigen Therapie kam es bei vier von sieben behandelten Patienten zu einer Mobilitätsverbesserung von zwei Graden auf der Skala nach Wilson, ein Patient verbesserte sich um einen Grad, bei zwei Patienten änderte sich nichts an der Mobilität im Verlauf der Therapie.

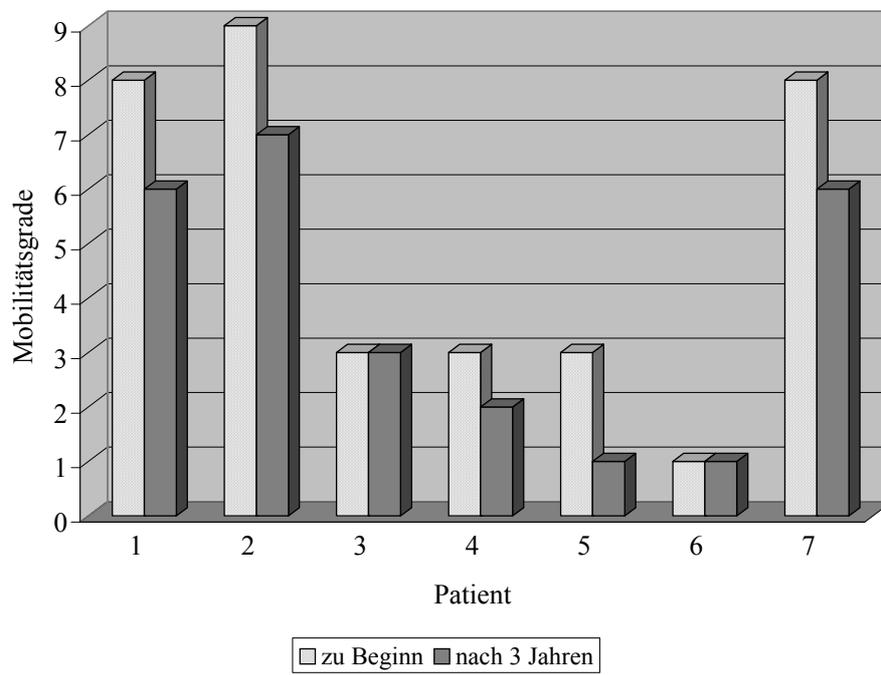
Die deutlichste Mobilitätssteigerung ist bei einem Patienten zu verzeichnen, der vor Beginn der Therapie komplett immobil war und nur mit Hilfe sitzen konnte. Nach drei Jahren war dieser Patient fähig zu Krabbeln und sich eigenständig auf diese Art fortzubewegen.

Durchschnittlich lagen die Patienten vor der Therapie auf der Skala bei Grad 5, im Verlauf konnte sich die Mobilität um durchschnittlich 1,3 Grade auf Grad 3,7 verbessern.

Tabelle 11: Mobilitätsverbesserung im Verlauf der Therapie

Pat.	Gradeinteilung	
	vor Therapiebeginn	nach 3 Jahren
1	8	6
2	9	7
3	3	3
4	3	2
5	3	1
6	1	1
7	8	6
MW	5	3,7

Diagramm 1: Mobilität nach Wilson im Verlauf der Therapie



4.4 Labor

4.4.1 Deoxypyridinolin im Urin

Während der Therapie kommt es im Verlauf zu einem Abfall der Deoxypyridinolinkonzentration im Urin um durchschnittlich 34,2%. Die Werte schwankten von minimal 23,4% Abnahme bis zu einer Reduktion von Deoxypyridinolin im Urin von maximal 49,1%. Bei Beobachtung der Ergebnisse nach einem Jahr Therapie zeigt sich bereits diese Tendenz. Nach einem Jahr waren die Werte bereits um durchschnittlich 18,4% gesunken und sanken im weiteren Verlauf weiter um durchschnittlich 19,7%.

Dies zeigte über einen Verlauf von drei Jahren eine Abnahme der katabolen Stoffwechsellage des Knochens, eine verminderte Aktivität der Osteoklasten und damit einen verminderten Knochenabbau.

Tabelle 12: Deoxypyridinolin im Urin im Verlauf der Therapie

	Deoxypyridinolin i. U. ($\mu\text{g/g}$ Kreatinin)		
Pat.	zu Beginn der Therapie	nach 1 Jahr Therapie	nach 3 Jahren Therapie
1	196	179	142
2	159	130	81
3	86	70	51
4	93	68	67
5	85	78	50
6	205	177	157
7	384	287	246
MW	172,6	141,3	113,4

Tabelle13: Abnahme des Deoxypyridinolin im Urin im Verlauf der Therapie

Pat.	Abnahme von Deoxypyridinolin i. U. ($\mu\text{g/g}$ Kreatinin)					
	zw. Beginn u. 1. Jahr		zw. 1. und 3. Jahr		zw. Beginn u. 3. Jahr	
	Absolut	%	Absolut	%	Absolut	%
1	20	10,2	37	20,7	54	27,5
2	29	18,2	49	37,7	78	49,1
3	16	18,6	19	27,1	35	40,7
4	25	26,9	1	1,5	26	28
5	7	8,2	28	35,9	35	41,2
6	28	13,7	20	11,3	48	23,4
7	97	25,3	41	14,3	138	36
MW	31,7	18,4	27,9	19,7	59,1	34,2

Diagramm 2: Durchschnittliches Deoxypyridinolin im Urin im Verlauf der Therapie

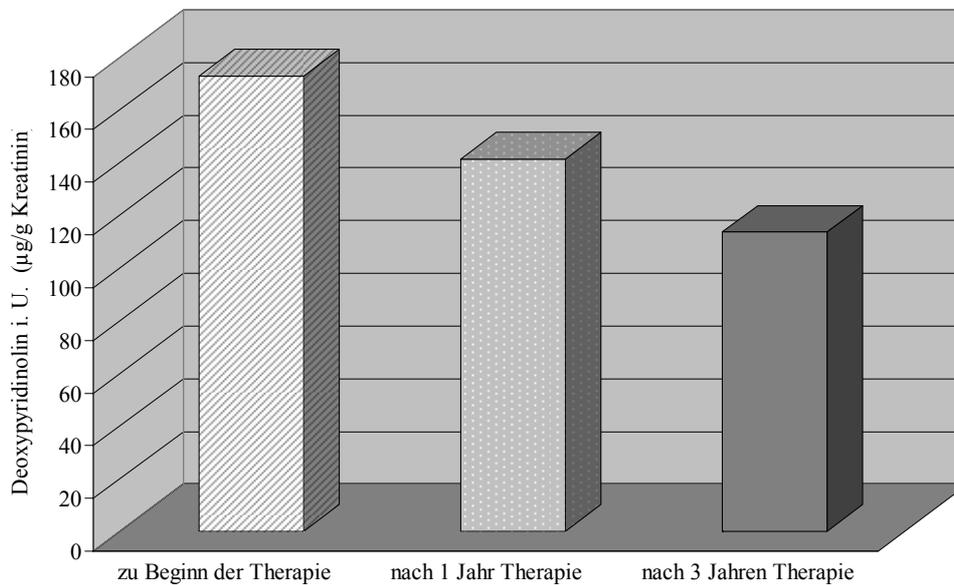
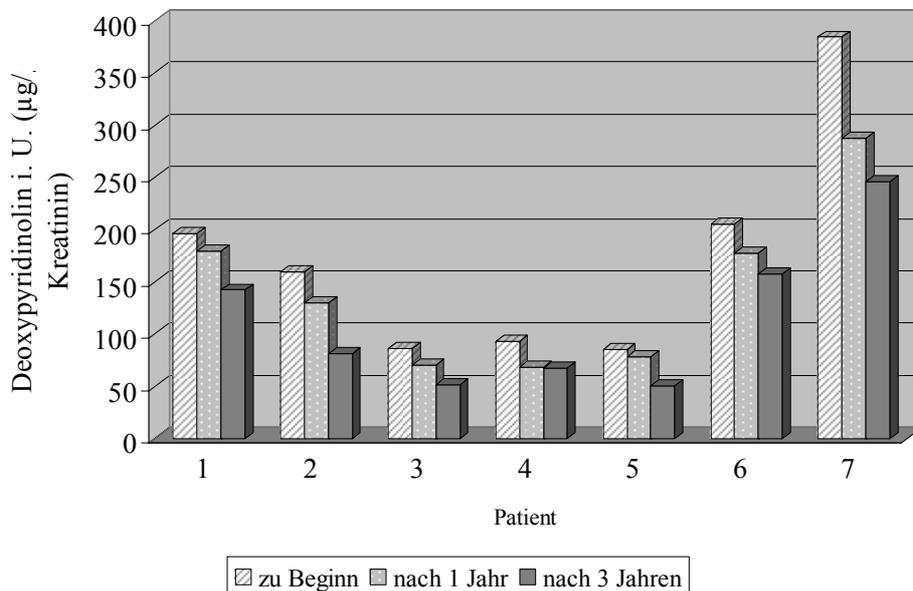


Diagramm 3: Deoxyypyridinolin im Urin im Verlauf der Therapie



4.4.2 I-carboxyterminales Telopeptid (ICTP) im Serum

Als weiterer kataboler Stoffwechselmarker des Knochens ist das ICTP anzusehen. ICTP gilt als Degradationsprodukt des Kollagen Typ I Stoffwechsels, das durch die Osteoklasten freigesetzt wird. Zwischen dem ersten und zweiten Therapiejahr sanken die Werte um durchschnittlich 15%, wobei die Werte zwischen keinerlei Abnahme und maximal 29,7% lagen. Im Verlauf des nächsten Jahres, also zwischen dem zweiten und dritten Therapiejahr, sanken die Werte weiter, durchschnittlich um 12,3%. Für den gesamten Therapieverlauf bedeutet dies eine Abnahme des I-carboxyterminalen Telopeptids um durchschnittlich 25,6%. Die Werte sanken bei den einzelnen Patienten zwischen minimal 5,5% und maximal 36,7%.

Dies zeigt eine deutliche Abnahme der Knochenumbauvorgänge unter der Therapie an.

Tabelle 14: I-carboxyterminales Telozeptid im Serum im Verlauf der Therapie

I-carboxyterminales Telozeptid i. S. ($\mu\text{g/l}$)			
Pat.	im 1. Jahr der Therapie	im 2. Jahr der Therapie	im 3. Jahr der Therapie
1	7,4	6,6	4,9
2	12,7	11,8	12
3	11	11	8,5
4	18	14,2	11,4
5	19,2	13,5	13,1
6	12	11	9,8
7	12,7	11,3	9,7
MW	13,3	11,3	9,9

Tabelle 15: Abnahme des I-carboxyterminalen Telozeptids im Serum im Verlauf der Therapie

Abnahme des I-carboxyterminalen Telozeptid i. S. ($\mu\text{g/l}$)						
Pat.	zwischen 1. und 2. Jahr		zwischen 2. und 3. Jahr		zwischen 1. und 3. Jahr	
	Absolut	%	Absolut	%	Absolut	%
1	0,8	10,8	1,7	25,8	2,5	33,8
2	0,9	7,1	0	0	0,7	5,5
3	0	0	2,5	22,7	2,5	22,7
4	3,8	21,1	2,8	19,7	6,6	36,7
5	5,7	29,7	0,4	3	6,1	31,8
6	1	8,3	1,2	10,9	2,2	18,3
7	1,4	11	1,6	14,2	3	23,6
MW	2	15	1,4	12,3	3,4	24,6

Diagramm 4: Durchschnittliches I-carboxyterminales Telozeptid im Serum im Verlauf der Therapie

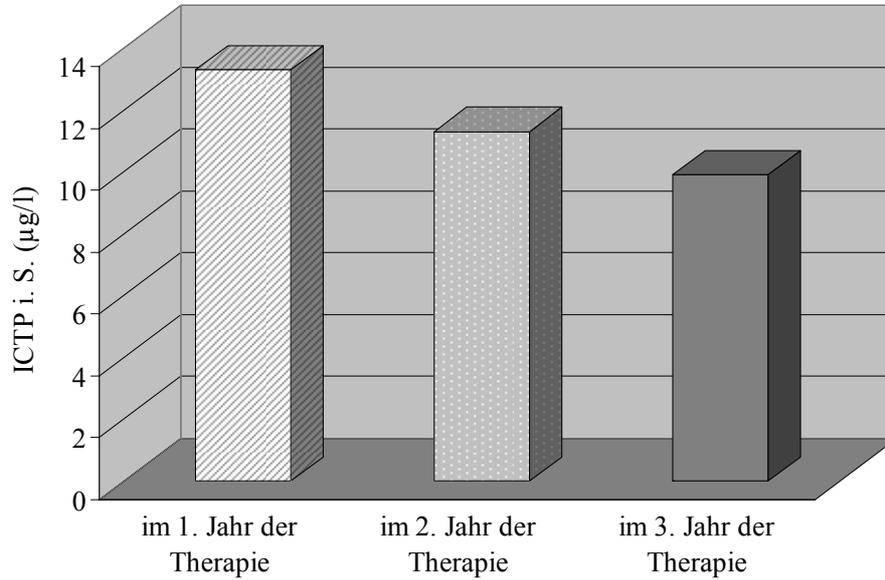
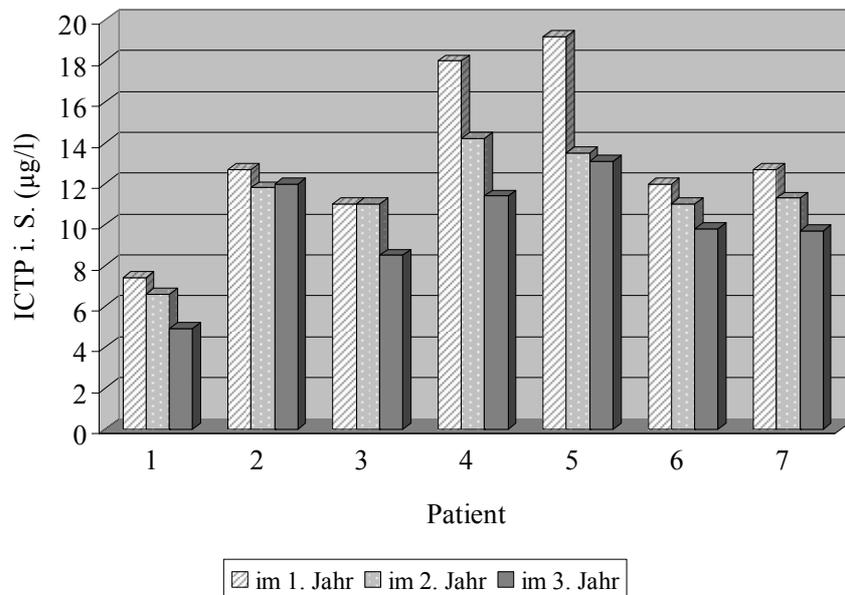


Diagramm 5: I-carboxyterminales Telozeptid im Serum im Verlauf der Therapie



4.4.3 Osteocalcin im Serum

Osteocalcin ist ein nicht kollagenes Protein, welches die Funktion der Osteoblasten widerspiegelt.

Während der drei Jahre andauernden Therapie kam es zu einem Abfall der Osteocalcinwerte. Lediglich bei einem Patienten kam es im Verlauf zu einem Anstieg der Werte, bei einem anderen Patienten zeigte sich im ersten Jahr der Therapie ein leichter Anstieg, im darauf folgenden Jahr veränderten sich die Werte nicht mehr, sondern stagnierten. Bei den übrigen fünf Patienten kam es zu einem Abfall der Werte.

Bei der Betrachtung der durchschnittlichen Werte für alle sieben Patienten ist jedoch ein stetiger Abfall über den Therapiezeitraum von drei Jahren zu verzeichnen.

Prozentual kam es zu einem Abfall von 8,2% zwischen dem ersten und zweiten Therapiejahr. Zwischen dem zweiten und dritten Jahr der Therapie kam es zu einem Abfall der Werte um 33,9%. Für den gesamten Zeitraum der Therapie lässt sich eine Abnahme der Osteocalcinwerte von 39,3% errechnen.

Tabelle 16: Osteocalcin im Serum im Verlauf der Therapie

Pat.	Osteocalcin i. S. (ng/l)		
	im 1. Jahr der Therapie	im 2. Jahr der Therapie	im 3. Jahr der Therapie
1	25	19,9	12,5
2	19,6	13,9	4,4
3	17,4	13,1	10,3
4	17,5	20,1	42,5
5	33	35	10,3
6	47	38,3	4
7	20,2	25	25
MW	25,7	23,6	15,6

Diagramm 6: Durchschnittliches Osteocalcin im Serum im Verlauf der Therapie

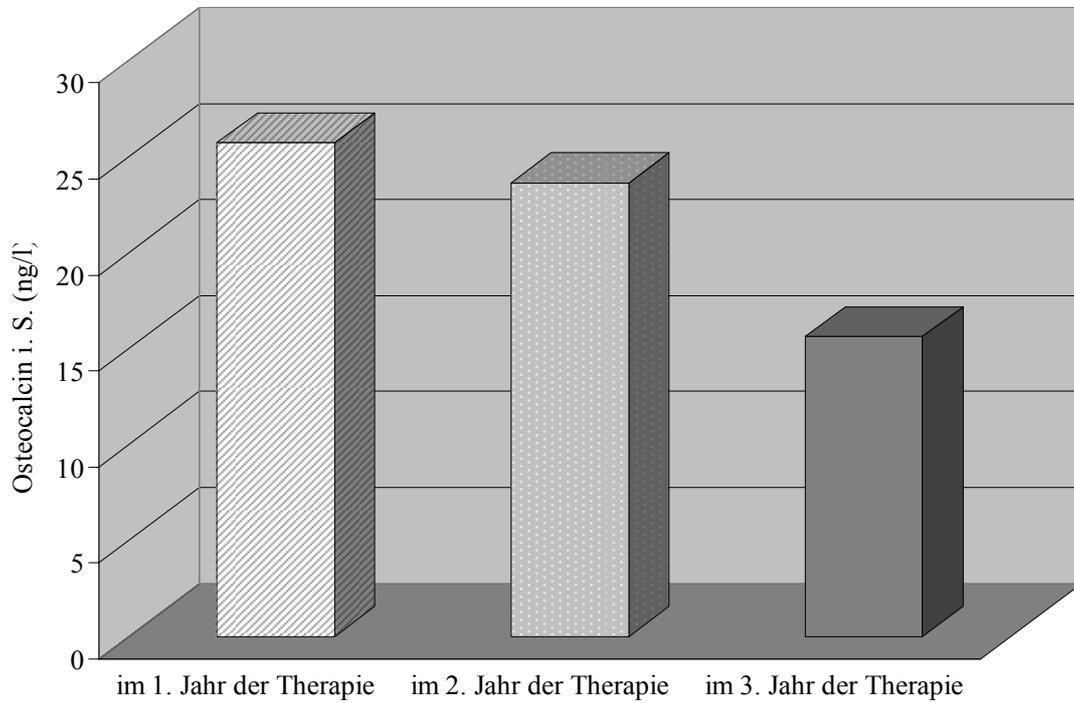
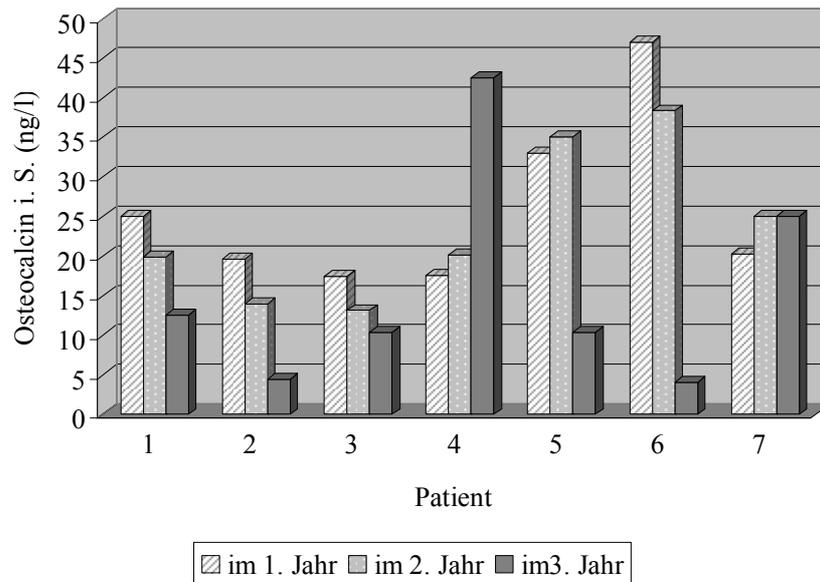


Diagramm 7: Osteocalcin im Serum im Verlauf der Therapie



4.4.4 Typ I-Kollagen carboxyterminales Propeptid (PICP) im Serum

Das Typ I-Kollagen carboxyterminales Propeptid wurde im Verlauf der Therapie als Marker für den anabolen Knochenstoffwechsel bestimmt. Das von den Osteoblasten sezernierte Kollagen Typ I in Form eines Prokollagens weist ein N- sowie ein C-terminales Propeptid auf. Das C-terminale Ende des Prokollagens kann im Serum bestimmt werden. Diese Konzentration steht in stöchiometrischer Beziehung zur Neusynthese von Kollagen Typ I.

Während der dreijährigen Therapie der Patienten mit Pamidronat kam es zu einem Anstieg der Serumwerte von PICP um durchschnittlich 24,8% im Vergleich zum Ausgangswert vor Beginn der Therapie. Die geringste Zunahme im Verlauf betrug 11,5%, die größte Zunahme war mit einem Plus von 86,9% nach drei Jahren Therapie im Vergleich zum Therapiebeginn zu verzeichnen.

Tabelle 17: Typ I-Kollagen carboxyterminales Propeptid (PICP) im Serum im Verlauf der Therapie

	Typ I-Kollagen carboxyterminales Propeptid i. S. ($\mu\text{g/l}$)		
Pat.	zu Beginn der Therapie	nach 1 Jahr	nach 3 Jahren Therapie
1	99	99	185
2	77	103	138
3	502	560	560
4	476	560	573
5	325	348	366
6	167	208	234
7	110	128	142
MW	254,1	283,3	314

Diagramm 8: Durchschnittliches Typ I-Kollagen carboxyterminales Propeptid im Serum im Verlauf der Therapie

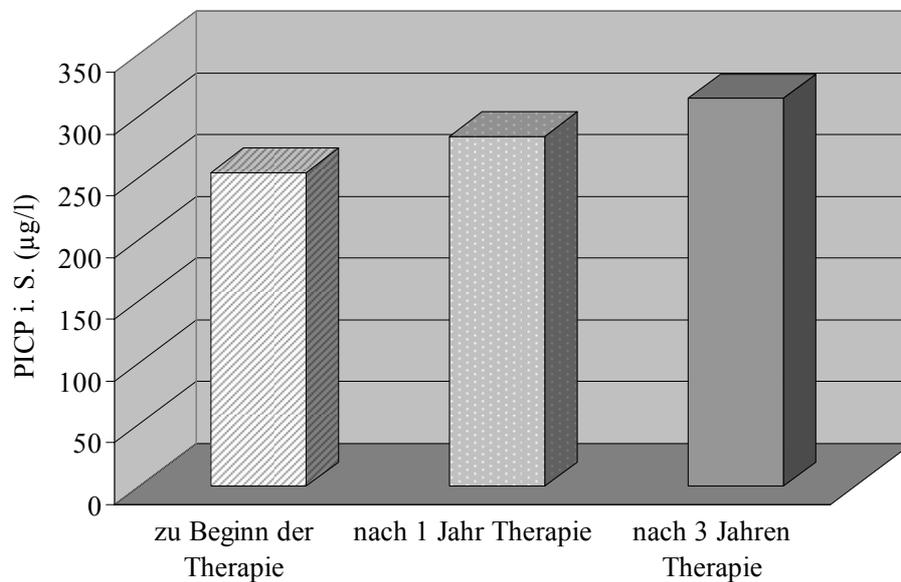
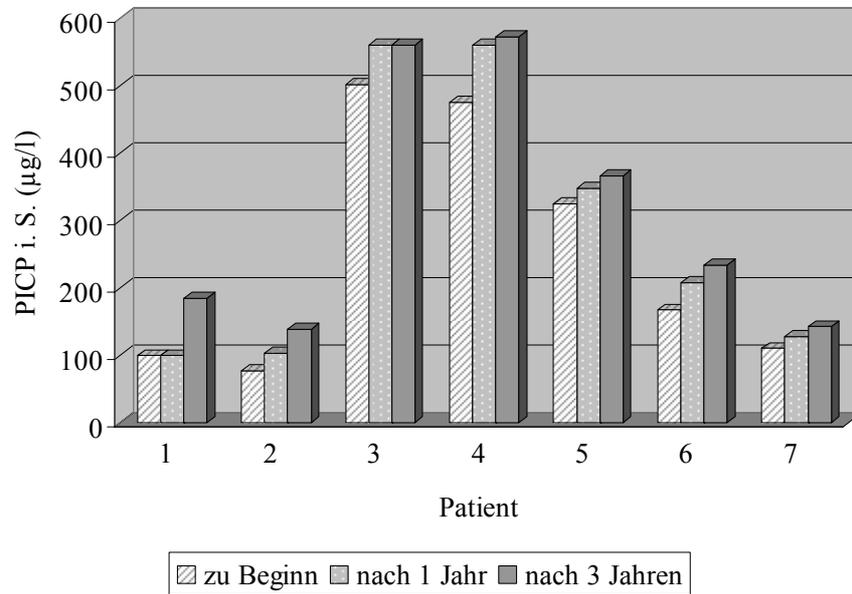


Tabelle 18: Zunahme des Typ I-Kollagen carboxyterminales Propeptid im Serum im Verlauf der Therapie

Pat.	Zunahme des Typ I-Kollagen carboxyterminales Propeptid i. S. (µg/l)					
	zwischen 1. und 2. Jahr		zwischen 2. und 3. Jahr		zwischen 1. und 3. Jahr	
	Absolut	%	Absolut	%	Absolut	%
1	0	0	86	86,9	86	86,9
2	26	33,8	35	34	61	79,2
3	58	11,6	0	0	58	11,5
4	84	17,6	13	2,3	97	20,4
5	23	7,1	18	5,2	41	12,6
6	41	24,6	26	12,5	67	40,1
7	18	16,4	14	10,9	32	29
MW	35,7	14	27,4	9,7	63,1	24,8

Diagramm 9: Typ I-Kollagen carboxyterminales Propeptid im Serum im Verlauf der Therapie



4.4.5 Calcium im Serum

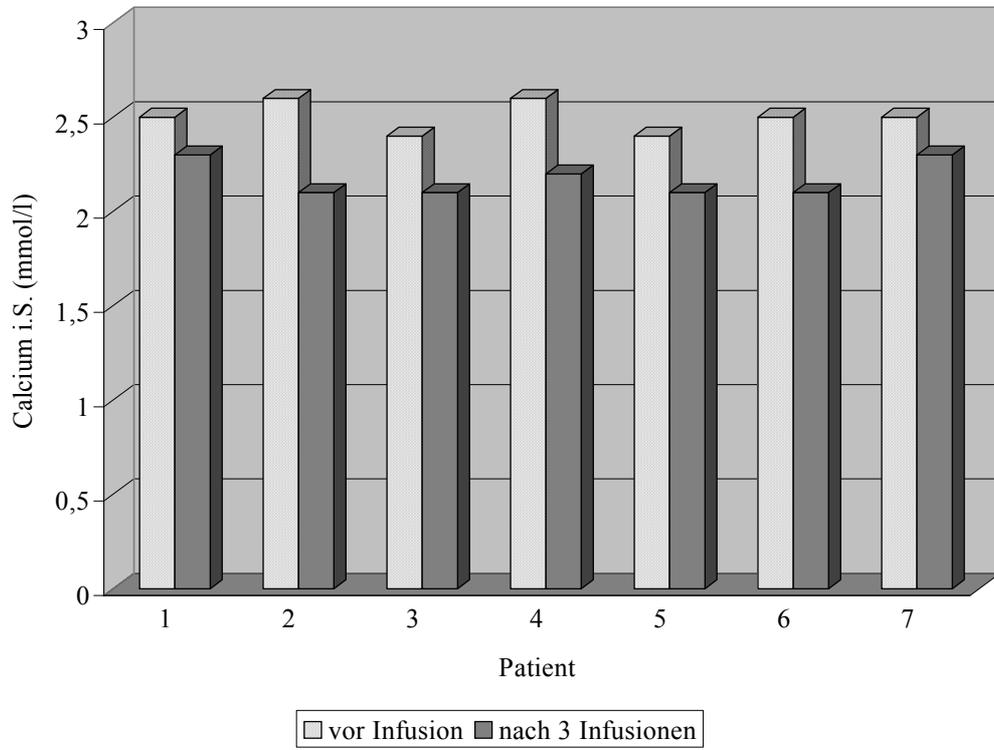
Während der dreijährigen Therapie mit Pamidronat zeigte sich keine signifikante Änderung der Serumwerte für Calcium.

Die Calciumwerte bewegten sich bei den Patienten zwischen 1,8 mmol/l und 2,65 mmol/l. Es kam während des Zyklus im Verlauf der intravenösen Gabe zu einem Abfall der Calcium Werte. Durchschnittlich lag das Calcium vor der ersten Gabe Pamidronat bei 2,5 mmol/l, während der Therapie sank der Wert durchschnittlich auf 2,17 mmol/l. Durchschnittlich sank das Calcium im Verlauf eines Zyklus um 0,25 mmol/l. Lediglich bei einem Patienten kam es zu einer Hypocalcämie mit einem Calcium-Wert von 1,8 mmol/l. Es traten jedoch keinerlei klinische Symptome unter der Hypocalcämie auf.

Tabelle 19: Durchschnittliche Calcium Werte im Serum im Verlauf des Zyklus

Pat.	Durchschnittl. Calcium i. S. (mmol/l)		Durchschnittl. Differenz
	vor Infusion	nach 3 Infusionen	
1	2,5	2,3	0,16
2	2,6	2,1	0,22
3	2,4	2,1	0,3
4	2,6	2,2	0,23
5	2,4	2,1	0,25
6	2,5	2,1	0,41
7	2,5	2,3	0,18
MW	2,5	2,17	0,25

Diagramm 10: Calcium im Serum im Verlauf eines Zyklus



4.4.6 Anorganisches Phosphat im Serum

Während der Therapie kam es bei allen sieben Patienten zu einem geringen Abfall der Konzentration von anorganischem Phosphat im Serum. Ziel war es, den Phosphatspiegel zu senken, mit der Folge, die Knochenentkalkung und Erhöhung der alkalischen Phosphatase zu mindern. Der Phosphatspiegel bewegte sich während der gesamten Therapie zwischen 2,6 mg/dl und 6,3 mg/dl. Die durchschnittlichen Werte der Patienten lagen in der gesamten Zeit im Normbereich. Einzelne Patienten zeigten jedoch vor Beginn eines neuen Zyklus Werte einer leichten Hyperphosphatämie mit Werten über 6 mg/dl an. Im Verlauf der einzelnen Zyklen entwickelten alle Patienten einen leichten Abfall des Phosphatspiegels. Bei keinem Patienten erfolgte während der Medikamentengabe ein Anstieg der Phosphatwerte. In der Zeit zwischen zwei Zyklen stiegen die Werte indes wieder leicht an, um im Verlauf des nächsten Pamidronat Zyklus wieder abzufallen. Durchschnittlich lag der Spiegel des anorganischen Phosphates vor Infusionsbeginn bei 4,9 mg/dl, um nach Beendigung dreier Infusionen auf durchschnittlich 3,9 mg/dl zu sinken. Dies bedeutet einen Abfall um 20,4% pro Zyklus.

Tabelle 20: Anorganisches Phosphat im Serum im Verlauf eines Zyklus

Pat.	Durchschnittl. anorg. Phosphat i. S. (mg/dl)		Abnahme	
	vor Infusion	nach 3 Infusionen	absolut	%
1	4,6	3,9	0,68	14,8
2	4,8	3,8	0,93	19,4
3	5,4	4,1	1,25	23,1
4	5,2	3,9	0,75	14,4
5	5,1	4,3	1,41	27,6
6	4,4	3,6	0,68	15,5
7	4,8	4	0,79	16,5
MW	4,9	3,9	0,93	20,4

Diagramm 11: Durchschnittliches anorganisches Phosphat im Serum im Verlauf eines Zyklus

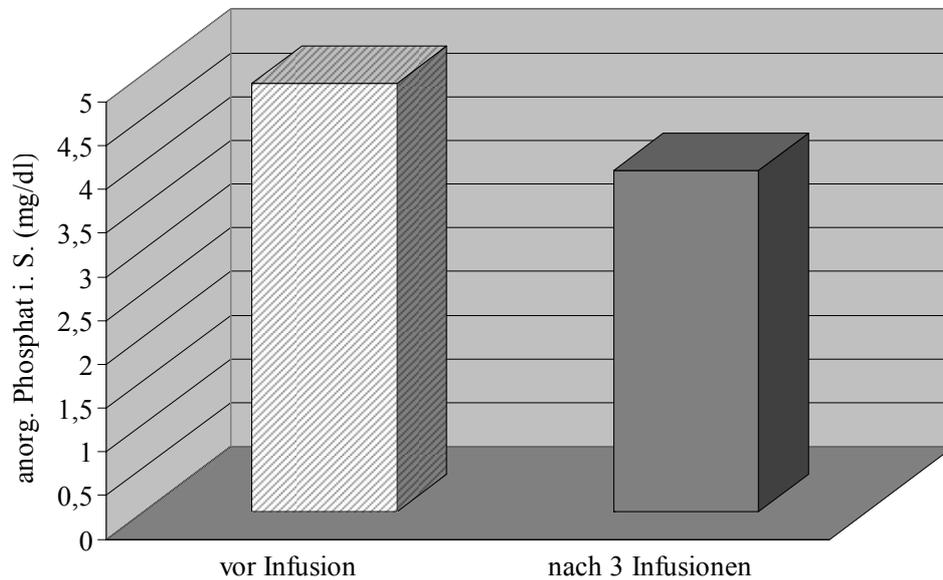
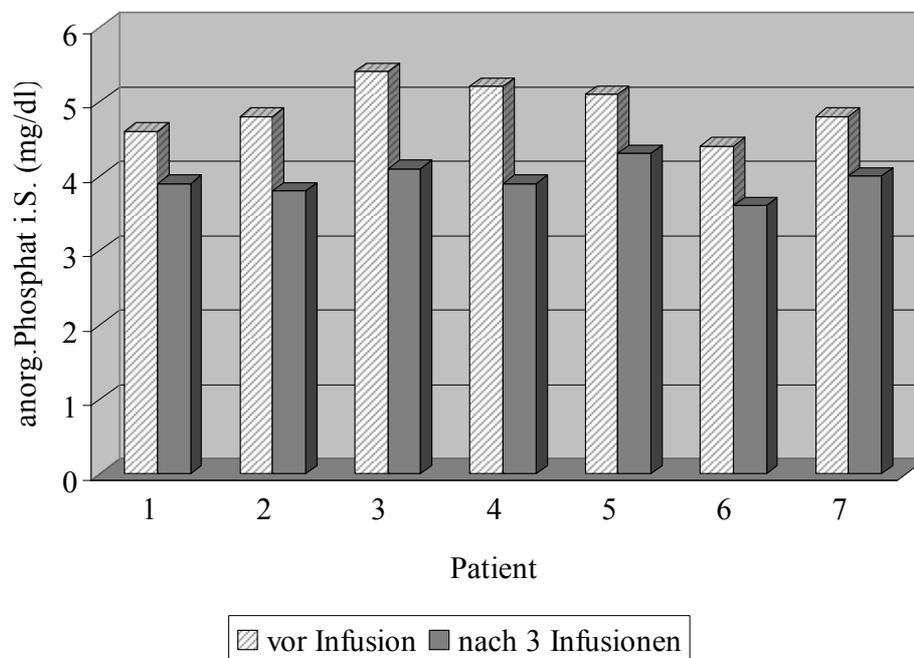


Diagramm 12: Anorganisches Phosphat im Serum im Verlauf eines Zyklus



4.4.7 Alkalische Phosphatase im Serum

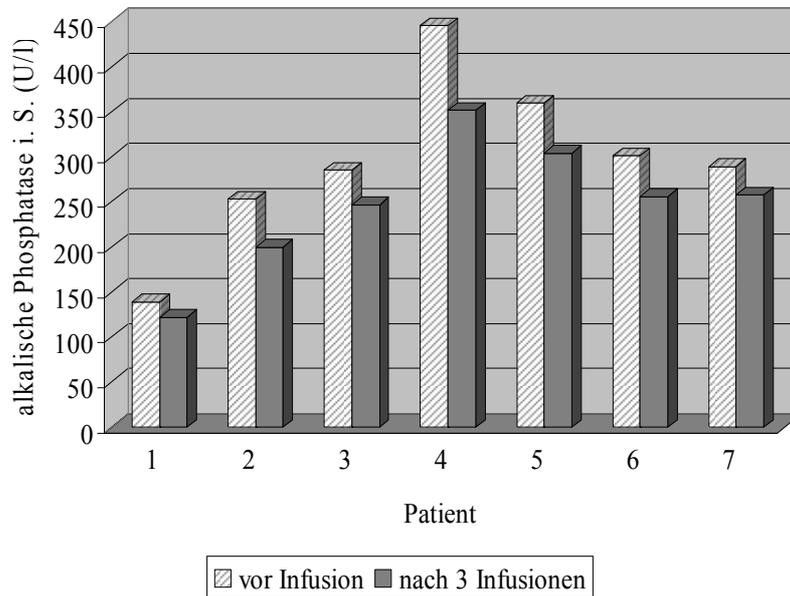
Die alkalische Phosphatase zeigte sowohl bei der Betrachtung der durchschnittlichen Verlaufswerte vor der Infusionstherapie und nach drei Infusionen, als auch bei der Gesamtbeurteilung der Werte im Verlauf von drei Jahren Therapie einen Abfall.

Tabelle 21 zeigt den Verlauf der alkalischen Phosphatase während des Zyklus. Während der dreitägigen Gabe des Medikamentes kam es zu einem Abfall der Werte. Die alkalische Phosphatase sank durchschnittlich um 47,7 mg/dl, von 296,1 mg/dl auf 248,4 mg/dl im Mittel. Prozentual kam es zu einer Abnahme der Werte um 16,1%, von minimal 10,7% bis maximal 26,5%.

Tabelle 21: Alkalische Phosphatase im Serum während des Zyklus

Pat.	Alkalische Phosphatase i. S. (U/l)		Abnahme	
	vor Infusion	nach 3 Infusionen	absolut	%
1	139	122	17	12,2
2	253	200	53	26,5
3	285	247	38	13,3
4	446	352	94	21,1
5	360	304	56	15,5
6	301	256	45	15
7	289	258	31	10,7
MW	296,1	248,4	47,7	16,1

Diagramm 13: Alkalische Phosphatase im Serum während des Zyklus

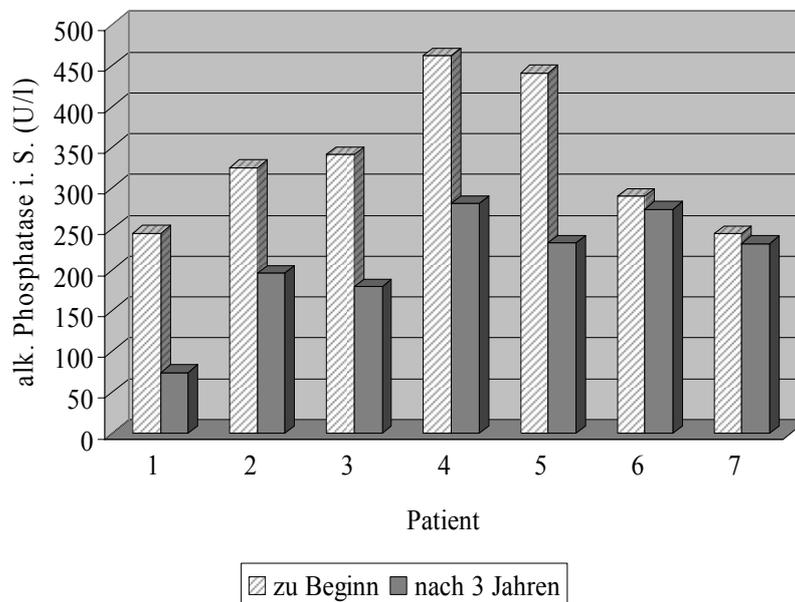


Wie in Tabelle 22 zu sehen, sank die alkalische Phosphatase bei der alleinigen Betrachtung der Werte vor Beginn eines neuen Zyklus im Verlauf von drei Jahren von durchschnittlich 335,4 mg/dl auf 209,9 mg/dl, das entspricht einem prozentualen Abfall von 37,4% im Mittel. Die Abnahme lag bei den Patienten zwischen maximal 69,8% und minimal 4,9%.

Tabelle 22: Alkalische Phosphatase im Serum vor Infusion im Verlauf der Therapie

Pat.	Alk. Phosphatase i. S. (U/l) vor Infusion		Abnahme	
	zu Beginn der Therapie	nach 3 Jahren Therapie	absolut	%
1	245	74	171	69,8
2	325	196	129	39,7
3	341	179	162	47,5
4	462	281	181	39,2
5	441	233	208	47,2
6	290	274	16	5,5
7	244	232	12	4,9
MW	335,4	209,9	125,6	37,4

Diagramm 14: Alkalische Phosphatase im Serum vor Beginn der Infusion im Verlauf der Therapie



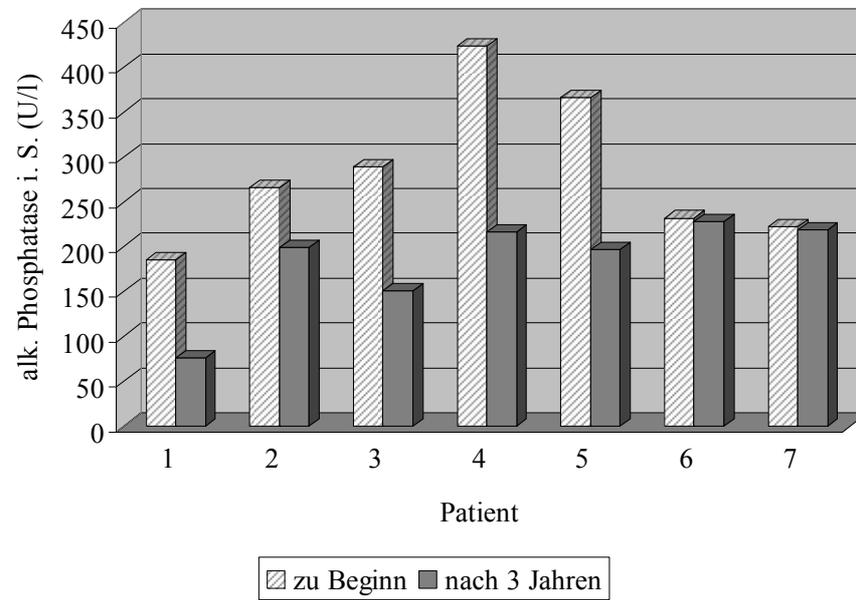
Bei Betrachtung der alkalischen Phosphatase nach drei Infusionen im Verlauf von drei Jahren kommt es zu einer Abnahme der Werte. Die Werte sanken im Mittel von 283,4

mg/dl auf 183,7 mg/dl um 99,7 mg/dl. Dies bedeutet einen prozentualen Abfall von 35,2%, von minimal 1,4% und maximal 58,9%

Tabelle 23: Alkalische Phosphatase im Serum nach drei Infusionen im Verlauf der Therapie

Pat.	Alk. Phosphatase i. S. (U/l) nach 3 Infusionen		Abnahme	
	zu Beginn der Therapie	nach 3 Jahren Therapie	absolut	%
1	185	76	109	58,9
2	266	199	67	25,2
3	289	151	138	47,7
4	424	216	208	49,1
5	366	197	169	46,2
6	232	228	4	1,7
7	222	219	3	1,4
MW	283,4	183,7	99,7	35,2

Diagramm 15: Alkalische Phosphatase im Serum nach einem Zyklus im Verlauf der Therapie



4.4.8 Kreatinin im Serum

Die Bestimmung des Kreatinins wurde aufgrund der möglichen Nebenwirkung des akuten Nierenversagens bestimmt. Bei den sieben Patienten lagen während des gesamten Zeitraumes die Kreatininwerte zwischen 0,4mg/dl und 0,9mg/dl und damit im Normbereich.

4.5 Röntgendiagnostik

4.5.1 Knochendichte

Einmal im Jahr sollte bei den Patienten die Knochendichte kontrolliert werden. Bei einem Patienten konnte nur ein Wert innerhalb von drei Jahren erhoben werden, so dass keine Aussage über den Verlauf der Knochendichte zu treffen ist.

Bei den übrigen sechs Patienten können die Ergebnisse über die Entwicklung der Knochendichte während der Therapie analysiert werden.

Tabelle 24: Knochendichte im Verlauf der Therapie

Pat.	Knochendichte		Zunahme	
	zu Beginn	Nach 3 Jahren	absolut	%
1	0,5	0,58	0,08	16
2	0,13	0,71	0,58	446
3	0,14	0,28	0,14	100
4	0,23	1,27	1,04	452
5	0,39	0,65	0,26	67
6				
7	0,17	0,45	0,28	165
MW	0,26	0,657	0,397	152,7

Im Verlauf der Therapie kam es zu einem durchschnittlichen Anstieg der Knochendichte um 152,7%. Lediglich bei einem Patienten fiel die Zuwachsrate der Knochendichte nicht so erheblich aus wie bei den anderen Patienten. Dies mag daran liegen, dass dieser Patient während der Therapie schon ausgewachsen war. Minimal stieg die Knochendichte um 16% und maximal um 452%. Bei einer Behandlungsdauer von durchschnittlich 3,4 Jahren kam es jedes Jahr im Mittel zu einer Zunahme der Knochendichte um 61,1%. Bei einem Patienten (6) wurde die Knochendichte nicht analysiert, da die erforderlichen Untersuchungen nicht einheitlich durchgeführt wurden.

Diagramm 16: Knochendichte im Verlauf der Therapie



4.5.2 Kortikalisbreite

Die Kortikalisbreite wurde als absolute und als relative Weite während der Untersuchung bestimmt. Die absolute Kortikalisbreite ergab sich aus der Differenz der Knochenbreite und der Markraumbreite. Aus diesen Daten wurde mittels Quotient dieser beiden Werte die relative Kortikalisbreite ermittelt.

In die Bewertung fließen die Ergebnisse zu Beginn, nach einem Jahr und nach drei Jahren mit ein.

Während dieser Zeit kam es sowohl bei der absoluten, als auch bei der relativen Kortikalisbreite zu einer Zunahme der Werte.

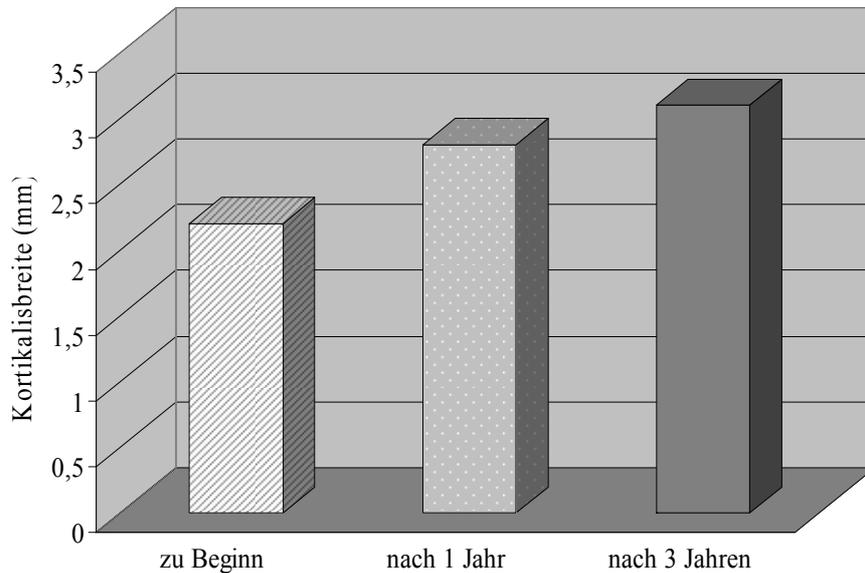
Die absolute Breite der Kortikalis stieg im ersten Jahr im Mittel um 27,3%. Nach einer Untersuchungsdauer von drei Jahren war die Breite um durchschnittlich 41% angewachsen, dies bedeutet einen Anstieg von 12% pro Jahr.

Die Breitenzunahme lag zwischen minimal 9,8% und maximal 53,8% nach einem Jahr Therapie und zwischen minimal 25,6% und maximal 69,2% nach drei Jahren Therapie.

Tabelle 25: Absolute Kortikalisbreite im Verlauf der Therapie

Absolute Kortikalisbreite (mm)			Zunahme in %	
zu Beginn	nach 1 Jahr	nach 3 Jahren	nach 1 Jahr	nach 3 Jahren
2,8	3,9	4,2	39,3	50
2,9	3,2	3,9	10,7	25,6
1,3	2	2,2	53,8	69,2
1,7	2	2,3	17,6	35,3
1,8	2,2	2,5	22,2	38,8
3,1	3,4	4	9,8	29
1,8	2,7	2,7	50	50
2,2	2,8	3,1	27,3	41

Diagramm 17: Absolute Kortikalisbreite im Verlauf der Therapie



Analog zur absoluten Kortikalisweite kam es auch bei der relativen Kortikalisweite zu einer Zunahme.

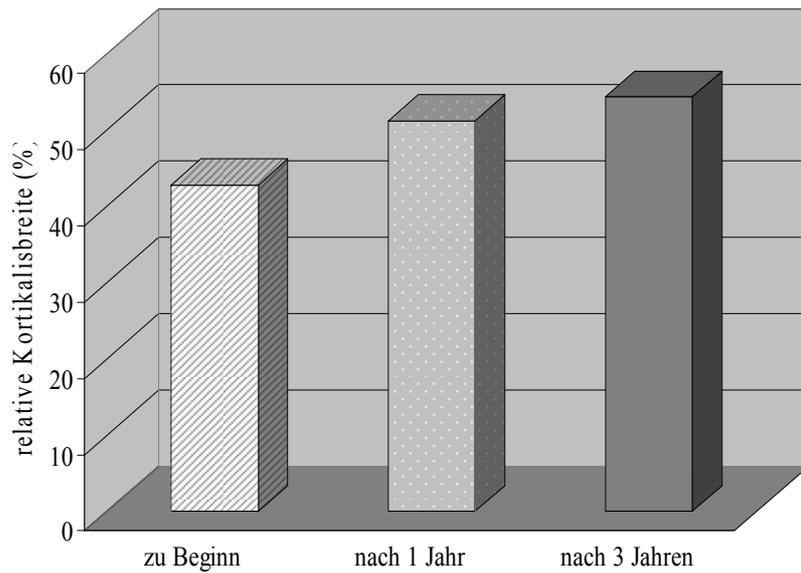
Hier lag die Zunahme nach einem Jahr bei 19,6% und nach drei Jahren bei 27,1% und fiel damit nicht so deutlich aus wie die Zunahme der absoluten Breite. Sie lag nach einem Jahr bei minimal 4,7% und maximal 33,8%. Nach dreijähriger Therapie kam es minimal zu einer Zunahme von 10,7% und maximal 47,8%.

Die Ergebnisse der relativen Kortikalisweite sind deshalb nicht so groß ausgefallen, weil es bei den Patienten sowohl zu einer Zunahme der Kortikalisweite, aber auch zu einem Anstieg des gesamten Knochendurchmessers gekommen ist.

Tabelle 26: Relative Kortikalisbreite im Verlauf der Therapie

Pat.	Relative Kortikalisbreite (%)			Zunahme in %	
	zu Beginn	nach 1 Jahr	nach 3 Jahren	nach 1 Jahr	nach 3 Jahren
1	46,6	65	68,9	39,5	47,8
2	49,2	52,5	62,9	6,7	27,8
3	32,5	43,5	43,1	33,8	32,6
4	45,9	53,7	57,5	17	25,3
5	39,1	44	45,5	12,5	16,4
6	51,6	54	57,1	4,7	10,7
7	34,6	45,8	45,8	32,4	32,4
MW	42,8	51,2	54,4	19,6	27,1

Diagramm 18: Relative Kortikalisbreite im Verlauf der Therapie



4.5.3 Frakturrate

Die positiven laborserologischen und radiologischen Effekte lassen sich auf die guten klinischen Ergebnisse übertragen.

Die Frakturraten nahmen während der dreijährigen Therapie deutlich ab. Zwei Jahre vor Therapiebeginn lag die jährliche Frakturrate noch bei durchschnittlich 3,4 Frakturen pro Jahr. Bereits im ersten Behandlungsjahr sank die Frakturrate im Mittel auf nur noch 1,4 Frakturen pro Patient. Diese Zahl nahm bis zum zweiten Jahr weiter auf einen Wert von 0,6 Frakturen pro Jahr und Patient ab. Im dritten Jahr der Therapie kam es zu einer weiteren Reduktion auf 0,4 Knochenbrüche pro Patient.

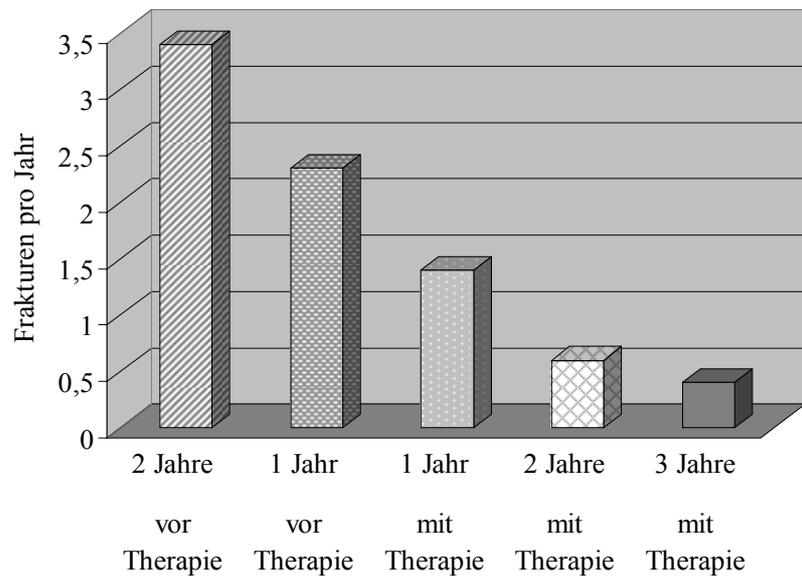
Im Verlauf von drei Jahren sank die Frakturrate von 2,3 Frakturen pro Patient ein Jahr vor Therapiebeginn auf nur durchschnittlich 0,4 Frakturen pro Jahr im dritten Behandlungsjahr. Dies bedeutet einen prozentualen Abfall von 82,6%.

Die Frakturheilung im Verlauf war durch die Therapie nicht negativ beeinflusst.

Tabelle 27: Frakturrate

Pat.	Frakturen				
	2 Jahre vor Therapie	1 Jahr vor Therapie	1 Jahr mit Therapie	2 Jahre mit Therapie	3 Jahre mit Therapie
1	1	0	0	0	0
2	3	1	1	0	1
3	8	4	2	1	1
4	5	7	3	2	1
5	3	1	2	1	0
6	2	2	1	0	0
7	2	1	1	0	0
MW	3,4	2,3	1,4	0,6	0,4

Diagramm 19: Frakturrate vor Therapiebeginn und im Verlauf der Therapie



4.6 Nebenwirkungen der Patienten

Als wichtigste Nebenwirkung der Therapie mit Bisphosphonaten ist das Fieber zu nennen. Von den sieben Patienten, die an der Therapie teilnahmen bekamen drei Patienten am zweiten Tag des ersten Zyklus febrile Temperaturen bis maximal 39,2°C. Das Fieber hielt bei den Patienten jedoch lediglich zwei Tage an und verschwand ohne Therapie. Andere grippeähnliche Symptome traten nicht auf.

Im Verlauf eines jeden Zyklus kam es bei allen Patienten zu einem leichten Abfall der Serum Calcium Konzentration, die aber durch die täglichen Gaben von 1000 mg Calcium abgefangen wurden. Lediglich bei einem Patienten kam es im Verlauf der Therapie zu einer Hypocalcämie mit Werten von 1,7 mmol/l. Es traten jedoch keine typischen hypocalcämischen Nebenwirkungen auf.

Aufgrund des möglichen Nierenversagens wurde bei den Patienten täglich Kreatinin im Serum bestimmt. Es zeigten sich aber bei keinem der Patienten Anzeichen für ein akutes Nierenversagen aufgrund einer Kumulation unlöslicher Pamidronatkristalle in der Niere.

Weitere Nebenwirkungen, die bei einer Therapie mit Bisphosphonaten infrage kommen könnten, und bei Patienten auftraten, die mit Pamidronsäure behandelt wurden, aber nicht an Osteogenesis imperfecta erkrankt waren, traten nicht auf. Dazu zählen eine Zunahme der Knochenschmerzen, verzögerte Frakturheilung, Hypocalcämien und Anämien [40].

5 Diskussion

Diskussion der Methoden

Das Ziel dieser Untersuchung bestand darin, den Behandlungserfolg einer intravenösen Therapie mit dem Bisphosphonat Pamidronsäure über einen Zeitraum von drei Jahren zu ermitteln und zu analysieren.

Unsere Patienten wurden nach dem Therapieschema von *Glorieux et al* [26] behandelt, der bereits 1998 eine Studie mit 30 Kindern durchführte, von denen neun Kinder über zwei Jahre intravenös mit demselben Bisphosphonat behandelt wurden. *Glorieux* erzielte mit dieser Studie bereits große Erfolge. Unser Ziel war es, die Kinder ebenfalls mindestens zwei Jahre zu behandeln, eher aber länger. Ein weiterer wichtiger Punkt war die Entscheidung, die Therapie intravenös durchzuführen, da durch diese Art der Medikamentengabe eine bessere Dosiskontrolle und eine höhere Bioverfügbarkeit des Medikamentes erreicht werden konnte. Im Gegensatz zu *Aström und Söderhäll* (2002) [3], die ihre Patienten monatlich zur einmaligen Gabe des Pamidronates einbestellten, entschieden wir uns in Münster ebenfalls nach der Vorgabe *Glorieux'* vorzugehen, der die Patienten in Abständen von 4-6 Monaten für jeweils drei aufeinander folgende Tage behandelte. Dieses Therapiekonzept ermöglichte den Eltern und Patienten eine bessere Zeiteinteilung und verhinderte ein häufiges Fehlen in der Schule und ein monatliches Erscheinen im Krankenhaus.

Ausgewertet wurden die Daten von sieben Patienten, die regelmäßig an der Therapie teilgenommen haben. Aufgrund fehlender Fallzahlen war es nicht möglich eine Kontrollgruppe mit nicht behandelten Patienten aufzustellen.

Als Medikament wurde das Bisphosphonat Pamidronsäure verwendet, das bislang nur in der Therapie von Erwachsenen zugelassen ist und dort vor allem in der Therapie der Osteoporose, des M. Paget und von Knochenmetastasen eingesetzt wird. Die Behandlung erfolgte im Rahmen eines Therapiever suches nach ausführlicher Risiko aufklärung der Eltern und nach Rücksprache mit den behördlichen Instituten.

Die Patienten sollten während der Therapie in Abständen von 3-4 Monaten regelmäßig in der Klinik erscheinen, um dort für etwa fünf Tage zu bleiben und im Verlauf an drei aufeinander folgenden Tagen die intravenöse Therapie zu bekommen.

Die mittlere Dosis, die die Patienten während der dreijährigen Beobachtungsphase bekamen, lag bei 5,3 mg/kg KG/Jahr. Anfänglich bekamen die Patienten 0,5 mg/kg KG/Tag an drei Tagen, später sollte die Dosis auf 1 mg/kg KG/Tag an drei Tagen erhöht werden. Aufgrund fehlender regelmäßiger Dosisanpassungen kam es im Verlauf der Therapie zwischenzeitlich zu einem Abfall der gegebenen Menge Pamidronsäure auf Werte bis 0,44 mg/kg KG/Tag, bis die gegebene Dosis wieder an das zunehmende Körpergewicht angepasst wurde. Diese Tatsache hatte jedoch auf die Entwicklung der ermittelten Parameter keinen Effekt. Bei *Glorieux* lag die Dosis im Jahresvergleich etwas höher, nämlich bei $6,8 \pm 1,1$ mg/kg KG/Jahr.

Während der Therapie wurde die Entwicklung der Frakturrate, der Kortikalisbreite, der Knochendichte, der Mobilität und der Knochenstoffwechselfparameter im Serum und im Urin ermittelt und analysiert. Zu den Knochenstoffwechselfparametern sind das I-carboxyterminale Telozeptid, das Typ I-Kollagen carboxyterminale Propeptid, das Osteocalcin, die alkalische Phosphatase, das anorganische Phosphat, das Calcium im Serum und das Deoxypyridinolin im Urin zu zählen. Zusätzlich erfolgte routinemäßig die Bestimmung des Kreatinins zur Bewertung der Nierenfunktion. Die bei uns ermittelten Parameter entstammen nicht alle der Studie von *Glorieux*. Er befasste sich in dem 1998 erschienen Artikel mit der Entwicklung der Knochendichte, der Kortikalisbreite, der Mobilität und mit zahlreichen Laborwerte, darunter Calcium, anorganisches Phosphat, alkalische Phosphatase, Kreatinin und dem I-carboxyterminalen Telozeptid im Serum. Die von uns zusätzlich ermittelten Werte, das Osteocalcin und das Typ I-Kollagen carboxyterminale Propeptid im Serum und das Deoxypyridinolin im Urin wurden von *Aström* und *Söderhäll* (2002) untersucht.

Die zu ermittelnden Daten haben sich in vorangehenden Studien gut bewährt. Aus diesen Gründen wurde auch in Münster mit diesen Parametern gearbeitet.

Bei der Beurteilung der laborchemischen Daten kann man davon ausgehen, dass diese Werte korrekt ermittelt worden sind. Einziges Problem könnte sein, dass Werte, wie das I-carboxyterminale Telozeptid (ICTP), das Typ I-Kollagen carboxyterminale Propeptid (PICP), das Osteocalcin und das Deoxypyridinolin, die einem zirkadianen Rhythmus unterliegen, nicht immer zur gleichen Zeit abgenommen wurden und es deshalb zu Schwankungen der Ergebnisse gekommen sein könnte. Des Weiteren muss die

Bestimmung des Deoxyypyridinolin im zweiten Morgenurin erfolgen. Die Garantie dafür, dass dieses immer so durchgeführt wurde, kann nicht gegeben werden. Auch die korrekte Versendung einzelner Laborwert in auswärtige Laboratorien kann nicht mit Sicherheit bestätigt werden.

Die Frakturrate ist nicht ganz sicher zu ermitteln, weil die Patienten beziehungsweise deren Eltern zum Teil nach Frakturen gefragt werden mussten, da nicht alle Patienten direkt in Münster leben und bei eventuellen Frakturen in Krankenhäusern ihrer Heimatstädte und nicht in der Universitätsklinik behandelt wurden. Im Allgemeinen ist aber von korrekten Ergebnissen auszugehen, da sich die Patienten nach einer erlittenen Fraktur in der Universitätsklinik vorstellten. Häufig stellten sie sich aus dem Grund bei uns vor, weil es sich bei den Frakturen um operationspflichtige Befunde handelte. Bei den nicht operationsbedürftigen Frakturen und einer primären Vorstellung in einem auswärtigen Krankenhaus kam es dennoch bei der nächsten Vorstellung zur Therapie zu einer Mitteilung der Fraktur, da die Patienten aufgrund der Fraktur, entweder noch mit Gips behandelt wurden oder in ihrer Beweglichkeit noch eingeschränkt waren. Außerdem wurde den Eltern beziehungsweise den Patienten, wenn sie schon alt genug dafür waren, zu Beginn eines neuen Zyklus ein Datenerhebungsbogen ausgehändigt, der diese Daten mit erfassen sollte.

Die Knochendichte wurde einmal jährlich mittels DEXA Messung ermittelt. Normalwerte für Kinder waren in der radiologischen Abteilung nicht zu eruieren. Der altersentsprechende z-Score war schwer zu ermitteln, so dass man sich auf die Absolutwerte in g/cm^3 beschränkte und die Dynamik der Werte in die Bewertung einfließen ließ. Des Weiteren bestand anfänglich die Schwierigkeit der korrekten Bestimmung der Knochendichte, da aufgrund schwerster Deformitäten oder Deckplatteneinbrüchen der Lendenwirbelsäule eine Messung nahezu unmöglich schien. Im Verlauf der Therapie, gleichbedeutend mit der Zunahme der Knochendichte, wurde die Ermittlung der Werte einfacher.

Die Werte der Kortikalisbreite wurden zunächst von dem jeweils zuständigen Radiologen ausgemessen, der auch die Untersuchung durchgeführt hatte. Die Ermittlung der Kortikalisbreite bestand in der Messung des Gesamtdurchmessers des Knochens und der Markraumbreite. Aus diesen gemessenen Parametern wurde die Differenz gebildet und dadurch der Wert für die Kortikalisbreite errechnet. In dieser

Bewertung bestand der Nachteil, dass es aufgrund individueller Messtechniken, wie z.B. unterschiedliches Anlegen des Lineals oder die Ausmessung der Breite mittels Computer zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen kann. Aus diesem Grund wurden die gesamten Röntgenfilme zur Ausmessung der Kortikalisbreite nachträglich nochmals von einer einzelnen Person ausgewertet, um die Ergebnisse zu objektivieren.

Die Beurteilung der Mobilität erfolgte anhand einer ausgehändigten Mobilitätsskala, die den Patienten oder ihren Eltern gegeben wurden und die ebenfalls zu Beginn eines neuen Zyklus in den Datenerhebungsbogen eingetragen werden sollten. Dieser Fragebogen versucht sehr genau die Beweglichkeit der Patienten zu ermitteln. Aufgrund eines sehr geringen Unterschiedes zwischen den einzelnen Graden der Mobilität könnte es sein, dass es den Patienten oder deren Eltern schwer fiel, sich für eine Gradeinteilung zu entscheiden. Möglicherweise überschätzten die Patienten sich selbst oder wurden von ihren Eltern überschätzt. Um dieses Phänomen zu vermeiden, erfolgte die Beurteilung ebenfalls durch den behandelnden Stationsarzt. Anschließend wurden diese beiden Bewertungen verglichen und gegebenenfalls korrigiert.

Das verwendete Therapiekonzept erforderte von den Patienten ein regelmäßiges Erscheinen zu den vorgegebenen Terminen. Die Patienten hielten diese Termine in der Regel gut ein, zwischenzeitlich kam es hin und wieder zu einem Verzug des nächsten Zyklus, wenn eine Operation aufgrund einer Fraktur oder eine andere Erkrankung, wie ein grippaler Infekt, dazwischen kam. Bei einem bestehenden grippalen Infekt war eine Therapie nicht möglich und musste verschoben werden.

Diskussion der Ergebnisse

In der Auswertung der erhobenen Ergebnisse der dreijährigen Therapie mit dem Bisphosphonat Pamidronsäure zeigt sich ein positiver Effekt im Hinblick auf die ausgewerteten und oben beschriebenen Kriterien. Es zeigte sich in allen Parametern, dass es unter der Therapie zu einer positiven Knochenstoffwechselbilanz gekommen ist, mit einer deutlichen Abnahme der katabolen Knochenstoffwechselvorgänge und einer Zunahme der anabolen Knochenstoffwechselvorgänge. Aus diesen in der Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie der Universitätsklinik Münster gewonnenen

Ergebnissen lässt sich der positive Effekt der Therapie von Kindern mit Osteogenesis imperfecta mit dem Bisphosphonat Pamidronsäure erkennen.

Wie anhand der sehr zahlreichen Literatur zu erkennen ist, kommt es trotz unterschiedlicher Methodik bei der Gabe des Medikamentes zu sehr ähnlichen Ergebnissen.

Die Mobilität wurde in zahlreichen Studien untersucht. Die Einteilung der Mobilität erfolgte zum größten Teil nach *Bleck* (1981). Die Einteilung beinhaltet eine aus fünf Graden abgestufte Mobilität. *Bleck* teilte diese in (1) nicht gehfähig, an Bett oder Rollstuhl gebunden, (2) Therapieläufer mit oder ohne Hilfe, (3) im Haushalt gehfähig, (4) draußen, aber nur in der Nachbarschaft gehfähig und (5) frei gehfähig in jeder Umgebung ein [8]. Aufgrund einer feineren Einteilung der Skala nach Wilson (siehe S. 46) erfolgte die Beurteilung der Mobilität in Münster ebenso wie bei *Aström und Söderhäll* (2002) anhand dieser. Da *Aström und Söderhäll* sowohl die Einteilung nach *Bleck* als auch die Einteilung nach *Wilson* verwendet haben, ist deutlich zu sehen, dass die Mobilitätsverbesserung anhand der *Bleck* Skala nicht so eindrucksvoll ist, wie die Verbesserung bei Betrachtung der *Wilson* Skala. Nach der *Bleck* Skala verbesserte sich die Mobilität der Patienten in Schweden von durchschnittlich Grad 0,7 auf Grad 1,6. Sowohl in Münster als auch in Schweden kam es zu einer deutlicheren Verbesserung der Mobilität bei Verwendung der *Wilson* Skala. Durchschnittlich erreichten die Kinder bei *Aström und Söderhäll* vor Therapie auf der Skala einen Grad 7, welches einem Krabbeln mit Armen und Beinen entsprach. Nach der Therapie hatte sich die Mobilität dieser Kinder um durchschnittlich zwei Grade auf Grad 5 verbessert. Dies bedeutet, dass die Kinder nun mit Hilfe eines Gehwagens gehfähig waren. In Münster waren die Kinder zu Beginn durchschnittlich etwas mobiler als in der Studie von *Aström und Söderhäll*. Die Patienten waren durchschnittlich in den Grad 5 einzuordnen, wobei es einen Patienten Grad 9, zwei Patienten Grad 8, drei Patienten Grad 3 und einen Patienten Grad 1 gab. Im Verlauf der dreijährigen Therapie verbesserten sich vier Patienten um zwei Mobilitätsgrade, ein Patient um einen Grad und bei zwei Patienten änderte sich nichts. Durchschnittlich kam es zu einer Verbesserung auf Grad 3,7. Die

Mobilitätsverbesserung der Patienten zeigt klinisch, was die Daten der Untersuchung laborchemisch beziehungsweise radiologisch aussagen.

Deoxypyridinolin ist ein kataboler Knochenstoffwechselmarker, der ein knochenspezifisches Degradationsprodukt des Kollagenstoffwechsels darstellt. Bereits zwei bis drei Tage nach Therapiebeginn mit Bisphosphonaten kommt es zu einem Abfall dieses Wertes im Urin. Die Sensitivität des Deoxypyridinolin im Urin ist der Bestimmung des I-carboxyterminalen Telopeptids überlegen. Im Verlauf unserer Therapie kam es zu einer Abnahme des Deoxypyridinolin um 34,3%. In der Literatur gibt es einige Studien, die diesen Wert in ihre Analysen mit einfließen lassen. *Aström und Söderhäll* haben diesen Wert in ihrer Studie 2002 ebenfalls analysiert. Bei ihnen kam es im Verlauf der Therapie zu einem Abfall der Werte um 69,4%, diese Werte liegen etwa doppelt so hoch wie die von uns erhobenen Daten. Bei *Glorieux* kam es im Verlauf zu einer Abnahme der Werte um 54%. Auch *Lee et al* erreichten während der ersten zwölf Monate eine Reduktion der Ausscheidung von Deoxypyridinolin um 56,7%. Obwohl die Werte nicht exakt übereinstimmen, zeigt jedoch die Tendenz eine sehr deutliche Reduktion der Ausscheidung des Deoxypyridinolin im Urin. Diese Werte zeigen im Verlauf einen erheblich verminderten Knochenabbau an.

Des Weiteren kam es auch bei der Analyse des I-carboxyterminalen Telopeptids im Serum zu eindeutigen Ergebnissen, die sich wiederum mit den Daten von *Aström und Söderhäll* vergleichen lassen. In Münster sanken die Werte um durchschnittlich 25,6%, bei *Aström und Söderhäll* kam es im Verlauf zu einer Abnahme der Wert um 30,3%. Auch bei diesen Werten zeigen sich die gleichen Effekte der Therapie.

Auch bei den Werten für Osteocalcin im Serum lassen sich Gemeinsamkeiten feststellen. Dieser Laborwert wurde lediglich von *Aström und Söderhäll* analysiert. Dabei konnten sie Ergebnisse erzielen, die auch in Münster erzielt worden sind. In der schwedischen Studie kam es zu einem Abfall der Werte um 39,9%, an der Klinik für Allgemeine Orthopädie in Münster konnten wir annähernd dasselbe Ergebnis erreichen. Bei uns kam es zu einer Abnahme der Werte um 39,3%. Analog zu den schwedischen Ergebnissen, bei denen es im Verlauf bei 17,9% der Patienten nicht zu einem Abfall

sondern zu einem Anstieg der Werte kam, dass heißt bei 5 von 28 Patienten. Auch bei uns wurden bei einem von sieben Patienten, also bei 14,3%, ein Anstieg der Werte bemerkt. Für diese Tatsache sind jedoch keine Ursachen zu eruieren; obwohl bei diesen Patienten das Osteocalcin anstieg, zeigten die anderen Parameter eine Abnahme des katabolen Knochenstoffwechsels. Die Ursache des Osteocalcin Anstiegs bleibt letztlich ungeklärt.

Die Ergebnisse für das Typ I carboxyterminale Propeptid im Serum zeigen einen Anstieg der Werte im Verlauf der dreijährigen Therapie um 23,6%. Diese Ergebnisse zeigen eine Zunahme des Kollagenstoffwechsels und damit einen verbesserten Knochenaufbau. *Clark et al* berichtet 2000 in einer Studie bei Patienten mit Multiplen Myelom eine Zunahme des Typ I carboxyterminalen Propeptides nach hochdosierter Chemotherapie oder Knochenmarktransplantation für mindesten 50-150 Tage. Der Anstieg betrug per definitionem mindestens 50% [14]. Bei *Aström und Söderhäll* kam es im Verlauf der Therapie zu einem Abfall der Werte um 35,6%. Diese Ergebnisse von *Aström und Söderhäll* lassen sich also nicht mit den in Münster ermittelten Werten vergleichen. Mögliche Ursachen für diese unterschiedlichen Ergebnisse sind nicht zu ermitteln.

Die Werte des anorganischen Phosphates im Serum werden nicht im Verlauf der gesamten Therapie betrachtet, sondern nur im Verlauf eines Zyklus. Bei den in Münster durchgeführten Untersuchungen kommt es durchschnittlich während eines Zyklus zu einer Abnahme der Werte um 20,4%. Bei *Glorieux*, der die Werte auch im Verlauf von einem Zyklus zum nächsten betrachtet, kommt es zu einem transitorischen Abfall der Werte über 3-4 Monate von $23 \pm 18\%$. Danach steigen die Werte wieder an, um im nächsten Zyklus wieder abzufallen. Dies bedeutet, dass es im Verlauf der gesamten Therapie zu keine wesentlichen Veränderungen des anorganischen Phosphates kommt, sondern nur kurzfristig für 3-4 Monate. Diese Erkenntnisse konnten wir auch bei unseren Analysen herausfinden, weshalb wir keine Gesamtanalyse über den Therapieverlauf durchführten.

Auch bei den anderen Laborwerten lassen sich diese Aussagen bestätigen. Die alkalische Phosphatase im Serum zeigt im Verlauf sowohl bei *Glorieux*, als auch bei *Aström und Söderhäll* einen Abfall der Werte. Bei *Glorieux* sanken die Werte um $13\pm 8\%$ und bei *Aström und Söderhäll* um 49% . *Lee et al* berichten von einem Rückgang der alkalischen Phosphatase um $36,2\%$ in den ersten zwölf Monaten. Mit $36,4\%$ liegen die in Münster erzielten Ergebnisse genau zwischen denen, die von den anderen Gruppen erzielt wurden.

Die Ergebnisse der in Münster gemessenen Knochendichte entsprechen ungefähr den Ergebnissen der Literatur. Die Zunahme der Knochendichte betrug in Münster im Verlauf der 3,4 Jahre dauernden Behandlung jährlich $44,9\%$. Dieses Ergebnis liegt in dem Bereich, das sowohl *Glorieux* in seiner Studie 1998 mit einer Zunahme von jährlich $41,9\pm 21\%$ erzielte, als auch im Bereich der Ergebnisse, die *Falk et al* 2003 publizierte. *Falk* erzielte eine jährliche Zunahme der Knochendichte von 48% [19]. Weitere Studien zeigen dieselbe Tendenz in der Entwicklung der Knochendichte. Bei *Rauch et al* (2002) kam es ebenfalls zu einer Zunahme der Knochendichte von 48% [52].

Bei den Ergebnissen der Kortikalisbreite konnten nicht so einheitliche Werte beschrieben werden. Hier lagen die Werte in Münster bei der Betrachtung der absoluten Zunahme der Kortikalisbreite noch im Bereich von denen bei *Rauch et al*. Wir erzielten eine absolute Breitenzunahme von $12,1\%$ pro Jahr, während *Rauch et al* (2002) eine Zunahme von 11% zu verzeichnen hatte. *Glorieux et al* berichten 1998 über eine jährliche Zunahme der Kortikalisbreite von $27\pm 20,2\%$. Die relativen Werte zeigten dagegen die andere Tendenz. Da lagen die Ergebnisse sehr weit auseinander. Während wir in Münster eine Zunahme der relativen Kortikalisbreite von 8% pro Jahr erzielten, kam es bei *Rauch et al* zu einer Zunahme von $61,5\%$ pro Jahr. Diese Zahlen deuten auf ein zu Beginn der Therapie deutlich bestehendes Missverhältnis zwischen Markraumbreite und Kortikalisbreite hin. Bei *Rauch et al* betrug die relative Kortikalisbreite zu Beginn der Therapie lediglich 26% des Gesamtknochendurchmessers, diese stieg im Verlauf der Therapie auf 42% . Bei uns betrug die durchschnittliche relative Kortikalisbreite bereits vor Therapiebeginn $42,8\%$

und im Verlauf von drei Jahren Therapie stieg sie auf 54,4%. Aufgrund des bereits bestehenden relativ hohen Ausgangswertes vor der Therapie ist es verständlich, dass die Werte der relativen Kortikalisbreite während der Therapie prozentual nicht deutlicher gestiegen sind.

Als Folge der verbesserten Knochendichte und stärkeren Kortikalis kam es im Verlauf der Therapie zu einem Rückgang der Frakturrate. Hier entsprechen die Ergebnisse aus Münster denen in der Literatur. *Glorieux et al* beschreiben während der durchschnittlichen Therapie von 2,1 Jahren einen Rückgang der Frakturrate von $2,3 \pm 2,2$ pro Jahr vor Beginn der Therapie auf $0,6 \pm 0,5$ Frakturen pro Jahr. Ebenso beschreibt *Lee et al* 2001 eine Abnahme der Frakturrate von 3 Frakturen pro Jahr vor der Therapie auf 0 Frakturen pro Jahr nach nur einem Jahr Therapie [37].

Bei uns kam es im Verlauf der Therapie zu einem Rückgang der Frakturrate um 82,6%. Ein Jahr vor Beginn der Therapie lag die Frakturrate bei 2,3 Frakturen pro Jahr. Nach drei Jahren Therapie betrug die Frakturrate nur noch 0,4 Frakturen pro Jahr. Die abfallende Frakturrate sorgt zusätzlich für eine weitere Steigerung der Mobilität und daran anschließend fördert die Mobilität wiederum den Aufbau des Knochens. *Falk et al* haben im Verlauf ihrer Studie keine signifikante Senkung der Frakturrate erreichen können. Alle von ihnen behandelten Patienten erlitten auch während der Therapie Frakturen. Diese Tatsache wird damit begründete, dass sich das Risiko für erneute Frakturen durch weniger Schmerzen und eine verbesserte Mobilität erhöht. Als weiterer Punkt muss diskutiert werden, ob die Frakturrate auch abhängig vom Alter der Patienten gesunken ist. In Münster ist deutlich zu erkennen, dass die Patienten, die über zehn Jahre alt sind, eine deutlich niedrigere Frakturrate haben, als die Patienten, die unter zehn Jahre alt sind. Patientin 1, die zu Beginn der Therapie bereits über 18 Jahre alt war, erlitt während der gesamten Therapie lediglich eine Fraktur, während der Patient 4, der zu Beginn der Therapie erst 3,5 Jahre alt gewesen ist, trotz der Therapie weiterhin zahlreiche Frakturen erlitt. Außerdem lässt sich feststellen, dass es bereits vor Beginn der Therapie zu einem Rückgang der Frakturrate gekommen ist. Die Frakturrate sank bereits zwei Jahre vor Therapiebeginn deutlich ab. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass die Frakturrate nicht so sehr von der Therapie abhängt, sondern primär vom Alter abhängig ist.

Inwieweit die Therapie mit Pamidronsäure die Verhinderung von Frakturen unterstützt, bleibt offen.

Obwohl bei den einzelnen angeführten Studien unterschiedliche Therapiekonzepte verfolgt wurden, konnten keine wesentlichen Unterschiede des Therapieerfolges festgestellt werden.

Die an der Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie in Münster durchgeführte Untersuchung analysiert Daten, die aus bereits existierenden Studien zusammen gesucht und für eine Untersuchung als sinnvoll erachtet wurden. Deshalb sind Vergleiche der einzelnen Ergebnisse mit Studien unterschiedlicher Bedingungen erfolgt. *Aström und Söderhäll* führten in ihrer Studie eine monatliche Gabe von Pamidronat durch, *Lee et al* verabreichten das Pamidronat alle zwei Monate. Sowohl *Falk et al* als auch wir in Münster orientierten uns an den Vorgaben *Glorieux*, der die Patienten alle vier bis sechs Monate intravenös mit Pamidronat behandelte. Auch unterschieden sich die Studien in der Auswahl der zu verabreichenden Menge.

Als wichtigster Nebeneffekt der Therapie ist die kurzzeitig auftretende Temperaturerhöhung erwähnenswert, die am ersten oder zweiten Tag des ersten Zyklus auftrat. Diese Nebenwirkung der Therapie mit Bisphosphonaten treten bei fast allen mit Pamidronat behandelten Patienten auf. Bei *Glorieux* kam es bei 26 der 30 behandelten zu einem Anstieg der Körpertemperatur, bei *Aström und Söderhäll* trat dieser Effekt nur bei 5 von 28 Patienten auf. *Falk und Heeger* berichten von Fieber während des allerersten Zyklus bei fünf von sechs Patienten. Auch in Münster kam es im Verlauf des ersten Zyklus, am zweiten Tag der Behandlung bei drei der sieben Patienten zu ansteigenden Temperaturen. Während der folgenden Behandlungszyklen wird in der Literatur über keinen erneuten Temperaturanstieg berichtet. Auch in Münster verliefen die weiteren Zyklen ohne erneuten Temperaturanstieg.

Anhand der zu vergleichenden Daten der unterschiedlichen Studien kann man schließen, dass die unterschiedlichen Bedingungen unter denen das Bisphosphonat verabreicht wurde, keinen eindeutigen Effekt auf die Entwicklung der Knochenresorption hatten. Sowohl die monatliche Gabe als auch die Gabe im Intervall

von zwei beziehungsweise 4-6 Monaten zeigten eine positive Entwicklung der Knochendichte, der Kortikalisbreite, der Frakturrate, der Mobilität sowie der zahlreichen Knochenstoffwechselfparameter.

Klinische Konsequenz

Die durchgeführte Therapie belegt, dass die intravenöse Therapie mit dem Bisphosphonat Pamidronsäure eine gute symptomatische Therapie für Patienten mit Osteogenesis imperfecta darstellt.

In erster Linie ging es darum, das Wohlbefinden und die Lebensqualität der betroffenen Patienten zu verbessern, die durch extreme Immobilität und eine deutlich erhöhte Frakturrate eingeschränkt sind.

Durch ein standardisiertes Behandlungskonzept kann die Entwicklung der einzelnen Patienten verglichen werden.

Die Ergebnisse zeigen, wie bereits erwähnt, dass es bei den behandelten Patienten zu einem deutlichen Rückgang der Frakturrate um 82,6%, zu einem Ansteigen der Knochendichte um 44,9% pro Jahr, der absoluten Kortikalisbreite um 12% und zu einer deutlichen Verbesserung der Mobilität im Verlauf der Therapie kommt.

Als Fazit lässt sich sagen, dass die Therapie mit dem Bisphosphonat Pamidronsäure eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität zur Folge hat.

Wichtig ist es jedoch auch zu beachten, dass diese Therapie eine rein symptomatische Therapie ist und die Ursache der Erkrankung in keiner Art und Weise beeinflusst.

Die Konsequenzen einer sehr langen Therapiedauer sind auch zu diesem Zeitpunkt nicht sicher zu beurteilen. Selbst die Studie von *Aström und Söderhäll* berichtet zwar über einen langen Behandlungszeitraum von neun Jahren, diese Behandlungsdauer lag aber lediglich bei einem Patienten vor. Die meisten Patienten wurden lediglich über zwei bis vier Jahre intravenös behandelt. Im Mittel betrug die Behandlungsdauer in etwa der unserer Therapiedauer. *Aström und Söderhäll* behandelten ihre Patienten im Mittel 3,1 Jahre, in Münster lag sie mit 3,4 Jahren im Durchschnitt sogar noch etwas höher. Dies zeigt, dass auch in dieser Studie keine eindeutigen Schlüsse über einen Therapiezeitraum von durchschnittlich zehn Jahren zu treffen sind.

Um relevante Langzeitergebnisse analysieren zu können, müssen die Patienten sicher noch über einige Jahre unter Kontrolle klinischer Studien behandelt werden. Hierbei gilt es zu eruieren, ob es bei den Patienten im Verlauf einer sehr langen Therapie über beispielsweise 10-15 Jahre zu Nebenwirkungen kommt, inwieweit es zu einer stetigen Steigerung der Knochendichte und der Kortikalisbreite, sowie zu einem Abfall der Frakturrate kommt. Die Frage ist, ob es irgendwann zu einem spontanen Sistieren der Entwicklung kommt, ob dies abhängig ist vom Alter der Patienten bei Behandlungseintritt, und inwieweit die beginnende Pubertät Einfluss auf den Behandlungserfolg hat. Auch ist bislang noch nicht geklärt worden, ob sich die Therapieaussichten bei präpubertären, bei pubertären oder bei postpubertären Patienten unterscheiden.

Auch sind die Folgen einer Beendigung der Therapie für die Patienten noch nicht bekannt. Kommt es eventuell wieder zu einem Abbau der Knochenmasse, reduziert sich die Kortikalisbreite und die Knochendichte wieder, nimmt die Frakturrate wieder zu? All diese Fragen sind bislang noch nicht geklärt und bedürfen in der Zukunft einer Klärung.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Arbeit stellt die Ergebnisse einer intravenösen Therapie mit dem Bisphosphonat Pamidronsäure bei Patienten mit Osteogenesis imperfecta vor, die in der Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie der Universität Münster behandelt worden sind.

Es wurden sieben Patienten über einen Zeitraum von mindestens 2,4 Jahren bis höchstens 3,9 Jahren intravenös mit Pamidronsäure behandelt. Im Verlauf dieser Therapie wurden verschiedene objektivierbare Parameter untersucht, die eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten belegen können.

Die Patienten, die an der Untersuchung teilnahmen, wurden im Rahmen klinischer Aufenthalte, auf die Möglichkeit dieses Therapieversuches hingewiesen. Die Eltern entschieden für ihre minderjährigen Kinder und die erwachsenen Patienten entschieden selbst, ob und wie lange sie an diesem Therapieversuch teilnehmen wollten.

Die Behandlung erfolgte in Zyklen. Ein Zyklus sollte etwa alle vier Monate durchgeführt werden. Im Rahmen eines Zyklus bekamen die Patienten an drei aufeinander folgenden Tage eine körperrgewichtbezogene Menge Pamidronat als Infusion.

Um den Erfolg der Therapie zu belegen, wurden verschiedene röntgenologische und laborserologische Parameter ermittelt. Zusätzlich erfolgte anhand eines Datenerhebungsbogens die Beurteilung der Mobilität und der Frakturrate.

Zu den röntgenologischen Daten ist die Knochendichte, die Kortikalisbreite und wenn die Patienten in der Uniklinik durchleuchtet wurden, die Frakturrate zu zählen.

Als laborserologische Parameter, die die Leistung des Knochenstoffwechsel widerspiegeln, wurden die alkalische Phosphatase, das anorganische Phosphat, das Calcium, das I-carboxyterminale Telopeptid, das Typ I-Kollagen carboxyterminale Propeptid und das Osteocalcin im Serum sowie das Deoxypyridinolin im Urin bestimmt.

Insgesamt zeigte sich eine gute Erfolgsquote der Therapie. Die einzelnen analysierten Parameter zeigen einen deutlichen Rückgang der katabolen Knochenstoffwechselvorgänge.

Die Knochendichte nahm im Verlauf der dreijährigen Therapie um 44,9% pro Jahr zu. Die absolute Kortikalisbreite stieg um 12% pro Jahr, die relative um 8%. Bei der Frakturrate kam es zu einer Abnahme neu aufgetretener Frakturen. Im Jahr vor Therapiebeginn lag die Frakturrate bei durchschnittlich 2,3 Frakturen pro Jahr pro Patient, nach drei Jahren Therapie war diese auf 0,4 Frakturen pro Jahr und Patient gesunken. Analog zur verbesserten Knochenstabilität kam es im Verlauf auch zu einer verstärkten Mobilisierung der Patienten. Auf einer neun Grade bemessenden Skala, bei der Grad 1 eine vollständige Mobilität und Grad 9 völlige Immobilität bedeutet, kam es bei den sieben behandelten Patienten zu einer Verbesserung der Mobilität um durchschnittlich 1,3 Grade. Die Patienten verbesserten sich im Mittel von Grad 5 auf Grad 3,7.

Die Laborparameter spiegeln die röntgenologisch und klinisch erhobenen Ergebnisse entsprechend wieder. Die alkalische Phosphatase sank im Therapiezeitraum um 36,4%, das anorganische Phosphat im Verlauf eines Zyklus um 20,4%, um zwischen den Zyklen wieder anzusteigen. Osteocalcin nahm auch im Verlauf der Therapie ab und sank im Mittel um 39,3%. Ebenso sanken auch das I-carboxyterminale Telopeptid um 25,6% und das Deoxypyridinolin im Urin um 34,3%. Die Bestimmung von Calcium und Kreatinin erfolgte zur frühzeitigen Erkennung von möglichen Nebenwirkungen des Pamidronates. Diese Werte zeigten während der Therapie keine wesentlichen Auffälligkeiten.

Insgesamt kann man bei der Behandlung der Patienten mit dem intravenösen Bisphosphonat Pamidronsäure von einem guten symptomatischen Therapieerfolg sprechen. Das Wohlbefinden und die Lebensqualität der Patienten stiegen unter der Therapie deutlich an.

Bisher einziger Nachteil der Therapie ist die notwendige intravenöse Gabe des Medikamentes und die damit verbundene wiederkehrende Hospitalisierung der Patienten. Eindeutige Ergebnisse nach oraler Therapie von Kindern liegen bislang nicht vor.

7 Literatur

- 1 Adair-Dighton, C. (1912)
Four generations of blue sclerotics.
Ophthalmoscope 10:188
- 2 Adami, S., Zamberlan, N. (1996)
Nebenwirkungen von Bisphosphonaten.
Drug Safety 14:158-170
- 3 Aström, E., Söderhäll, S. (2002)
Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of
osteogenesis imperfecta.
Arch Dis Child 86:356-364
- 4 Axmann, E. (1831)
Merkwürdige Fragilität der Knochen ohne dyskrastische Ursache als krankhafte
Eigenthümlichkeit dreier Geschwister.
Ann. ges. Heilk. 4:58
- 5 Bartl, R. (2001)
Bisphosphonate
Tumorzentrum München
- 6 Bauer, K. H. (1920)
Über Osteogenesis imperfecta. Zugleich ein Beitrag zur Frage einer allgemeinen
Erkrankung sämtlicher Stützgewebe.
Dtsch. Z. Chirurgie 154:166

- 7 Biebl, M. (1925)
Beitrag bei der Frage der Osteogenesis imperfecta durch Untersuchungen am Zahnsystem.
Virchows Archiv 255:54
- 8 Bleck, E. E. (1981)
Nonoperative treatment of osteogenesis imperfecta: orthotic and mobility management.
Clin Orthop 159:111-22
- 9 Bordenave, M. (1763)
Description d' un foetus mal conforme. Mémoires de mathématique et de physique.
De L'Imprimerie royal Paris, S. 545
- 10 Bounameaux, H. M., Schifferli, J., Montani, J. P., Jung, A. Chatelanat, F. (1983)
Renal failure associated with intravenous disphosphonates.
Lancet 1:471
- 11 Castells, S., Colbert, C., Chakrabarti, C., Bachtell, R. S., Kassner, E. G., Yasumura, S. (1979)
Therapy of osteogenesis imperfecta with synthetic salmon calcitonin.
J. Pediatr. 95:807
- 12 Cetta, G., Lenzi, L., Rizzotti, M., Ruggeri, A., Valli, M., Boni, M. (1977)
Osteogenesis imperfecta Morphological, histochemical and biochemical aspects.
Modifications induced by (+)-Catechin.
Connective Tissue Research 5:51
- 13 Chapurlat, R. D., Delmas, P. D., Liens, D., Meunier, P. J. (1997)
Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone.
J Bone Miner Res 12:1746-1752

- 14 Clark, R. E., Flory, A. J., Ion, E. M., Woodcock, B. E., Durham, B. H., Fraser, W. D. (2000)
Biochemical markers of bone turnover following high-dose chemotherapy and autografting in multiple myeloma
Bone 96:2697-2702
- 15 Dagleish, R. (1997)
The human type I collagen mutation database. *Nucleic Acids Res.* 25:181-187
- 16 De Groen, P. C., Lubbe, D. F., Hirsch, L. J., Daifotis, A., Stephenson, W., Freedholm, D., Pryor-Tillotson, S., Seleznick, M. J., Pinkas, H., Wang, K. K. (1998)
Esophagitis associated with the use of alendronate.
N Engl J Med 335:1836-1837
- 17 Eastoe, J. E., Martens, P., Thomas, N. R. (1973)
The amino-acid composition of human hard tissue collagens in osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta.
Calcif. Tissue Res. 12:91
- 18 Ekman, J. G. (1788)
Descriptionem et casus aliquot osteomalaciae.
Diss. inaug. med. Upsaliae
- 19 Falk, M J., Heeger, S., Lynch, K. A., DeCaro, K. R., Bohach, D., Gibson, K. S., Warman, M. L. (2003)
Intravenous Bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta.
Pediatrics 111:573-578

- 20 Fleisch, H. (1997)
Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient, 3rd edn.
Parthenon Publishing Group, New York
- 21 Fleisch, H. (1998)
Bisphosphonates: mechanisms of action.
Endocr. Rev. 19:80-100
- 22 Fleisch, H. (2000)
Bisphosphonates in bone disease.
4. Ed. New York
- 23 Flora, L., Hassing, G. S., Cloyd, G. G., Bevan, J. A., Parfitt, A. M., Villanueva, A. R. (1981)
The long term skeletal effects of EHDP in dogs.
Metab Bone Dis Relat Res 3:289-300
- 24 Glorieux, F. H., Rauch, F., Plotkin, H., Ward, L., Travers, R., Roughley, P., Lalic, L., Glorieux, D., Fassier, F., Bishop, N.H. (2000)
Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease.
J. Bone Miner. Res. 15:1650-1658
- 25 Glorieux, A., Labuda, M., Bishop, N., Lanoue, G., Chabot, G., Travers, R. (1996)
Genomic localization of a new variant of osteogenesis imperfecta to chromosom 3p22-24.1.
J Bone Miner Res 11:599

- 26 Glorieux, F. H., Bishop, N. J., Plotkin, H., Chabot, G., Lanoue, G., Travers, R. (1998)
Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta.
N. Engl. J. Med. 339:947-952
- 27 Glorieux, F. H., Rauch, F., Plotkin, H., Ward, L., Travers, R., Roughley, P., Lalic, L., Glorieux, D., Fassier, F., Bishop, N. H. (2000)
Type V osteogenesis imperfecta : a new form of brittle bone disease.
J. Bone Miner. Res. 15:1650-1658
- 28 Glorieux, F. H., Ward, L. M., Rauch, F., Lalic, L., Roughley, P. J., Travers, R. (2002)
Osteogenesis imperfecta type VI: A form of brittle bone disease with a mineralization defect.
J. Bone Miner. Res. 17(1):30-8
- 29 Glorieux, F. H., Ward, L., Rauch, F., Travers, R., Lalic, L., Roughley, P. J. (2002)
Osteogenesis imperfecta type VI: A form of brittle bone disease with mineralization defect.
J. Bone Min. Res. 17:30-38
- 30 Gutteridge, D. H., Retallack, R. W., Ward, L. C., Stuckey, B. G., Stewart, G. O., Prince, R. L., Kent, G. N., Bhagat, C. I., Price, R. I., Thompson, R. I., Nicholson, G. C. (1996)
Clinical, biochemical, hematologic and radiographic responses in Paget's disease following intravenous pamidronate disodium: a 2-year study.
Bone 9:387-394

- 31 Hatteland, K. (1957)
Ivar the Boneless and his disease; perhaps osteogenesis imperfecta.
Tidsskr Nor Laegeforen 77:75-77
- 32 Henkels, J. F. (1772)
Anmerkungen von einem neugeborenen Kind, dessen Knochen alle weich und unvollkommen, auch an den oberen und besonders unteren Gliedmaßen übel gebildet.
Neue medizinische und chirurgische Anmerkungen 2, 59
- 33 Hevkman, B. A., Steinberg, I. (1968)
Congenital heart disease (mitral regurgitation) in osteogenesis imperfecta.
Amer. J. Roentgenol. Rad. Ther. Nucl. Med 103:601
- 34 Hoeve, van der J., De Kleijn, A. (1918)
Blaue Skleren, Knochenbrüchigkeit und Schwerhörigkeit. V.
Graefes Arch. Ophthal 95:81
- 35 Junien, C., Weil, D., Myers, J. C., Van Cong, N., Chu, M. L., Foubert, C., Gross, M. S., Prockop, D. J., Kaplan, J. C., Ramirez, F. (1982)
Assignment of the human pro alpha 2 (I) collagen structural gene (COL1A2) to chromosome 7 by molecular hybridization.
Am. J. Hum. Genet. 34:381-387
- 36 Labuda, M., Morissette, J., Ward, L. M., Lalic, L., Roughley, P. J., Glorieux, F. H. (2002)
Osteogenesis Typ VII maps to the short arm of chromosom 3.
Bone 31:979-985

- 37 Lee, Y.-S.; Low, S.-L, Lim, L.-A., Loke, H.-Y. (2001)
Cyclic pamidronate infusion improves bone mineralisation and reduce fracture incidence in osteogenesis imperfecta.
Eur J Pediatr 160:641-644
- 38 Lepola, V. T., Kippo, K., Hannuniemi, R., Lauren, L., Virtamo, T., Osterman, T., Jalovaara, P., Sellmann, R., Vaananen, H. K. (1996)
Bisphosphonates clodronate and etidronate in the prevention of ovariectomy-induced osteopenia in growing rats.
J Bone Miner Res 11:1508-1517
- 39 Levin, L. S., Brady, J. M., Meinick, M.(1980)
Scanning electron microscopy of teeth in dominant osteogenesis imperfecta: Support for genetic heterogeneity.
Am. J. Med. Genetics 5:189
- 40 Licata, A. A. (1997)
Bisphosphonate therapy.
Am J Med Sci 313:17-22
- 41 Lin, J. H. (1996)
Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties.
Bone 2:75-85
- 42 Lobstein, J. F. (1835)
Von der Knochenbrüchigkeit oder Osteopsathyrose.
In J. F. Lobstein: Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 2: 179. Stuttgart, Brodhag'sche Buchhandlung

- 43 Looser, E. (1906)
Zur Kenntnis der Osteogenesis imperfecta congenita und tarda (sog. idiopathische Osteopsathyrosis).
Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Medizin und Chirurgie 15:161
- 44 Lteif, A. N., Zimmermann, D. (1994)
Pamidronate disodium and possible ocular adverse drug reactions.
Am J Ophthalmol 118:220-224
- 45 Marini, J. C. (1998)
Osteogenesis imperfecta: managing brittle bone [editorial].
N Engl J Med 339:986-987
- 46 Münzenberg, K. J (1977)
Therapeutische Maßnahmen bei der Osteogenesis imperfecta
Arch. Orthop. Unfall - Chir. 90:265
- 47 Niebes, P., Ponard, G. (1975)
Stabilization of rat liver lysosomes by (+)-cyanidanol-3 in vivo.
Biochem. Pharmacol. 24:905
- 48 Nishi, Y., Hyodo, S., Ishida, M., Yamaoka, K., Seino, Y., Usui, T. (1983)
Effect of porcine calcitonin therapy on vitamin D metabolism in clinical response in a patient with osteogenesis imperfecta
Acta Paediatr. Scand. 72:149
- 49 Nishi, Y., Hamamoto, K., Kjiyama, M. et al (1992)
Effect of long-term calcitonin therapy by injection and nasal spray on the incidence of fractures in osteogenesis imperfecta.
J Pediatr 121:477-80

- 50 Pederson, U., Charles, P., Hansen, H. H., Elbrond, O. (1985)
Lack of effects of human calcitonin in osteogenesis imperfecta.
Acta Orthop Scand 56:260-264
- 51 Plotkin, H., Rauch, F., Lanoue, G., Travers, R., Glorieux, F. H. (1998)
Severe osteogenesis imperfecta: effect of one year of pamidronate (APD)
treatment in children under two years of age.
Bone 23:S192
- 52 Rauch, F., Travers, R., Plotkin, H., Glorieux, F. H. (2002)
The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and
adolescents with osteogenesis imperfecta.
J Clin Invest 110:1293-1298
- 53 Rebelo, I., da Silva, L. P., Blanco, J. C., Monteiro, M. E., Ferreira, N. C. (1989)
Effects of synthetic salmon calcitonin therapy in children with Osteogenesis
imperfecta.
J. Int. Med. Res. 17:401
- 54 Reynolds, J. J., Murphy, H., Muhlbauer, R. C., Morgan, D. B., Fleisch, H.
(1973)
Inhibition by disphosphonates of bone resorption in mice and comparison with
grey-lethal osteopetrosis.
Calcif Tissue Res 12:59-71
- 55 Rodan, G. A. (1998)
Mechanisms of action of bisphosphonates.
Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 38:375-388

- 56 Sauty, A., Pecherstorfer, M., Zimmer-Roth, I., Fioroni, P., Juillerat, L., Merkert, M., Ludwig, H., Leuenberger, P., Burckhardt, P., Thiebaud, P. (1996)
Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels after bisphosphonates treatment in vitro and in patients with malignancy.
Bone 18:133-139
- 57 Savage, A. D. (1996)
Pamidronate reduces IL-6 production by bone marrow stroma from multiple myeloma patients.
Blood 85:105
- 58 Schenk, R., Eggli, P., Fleisch, H., Rosini, S. (1986)
Quantitative morphometric evaluation of the inhibitory activity of new aminobisphosphonates on bone resorption in the rat.
Calcif Tissue Res 11:196-214
- 59 Schenk, R., Merz, W. A., Muhlbauer, R., Russell, R. G., Fleisch, H. (1973)
Effect of ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate (EHDP) and dichloro-methylene disphosphonate (Cl₂MDP) on the calcification and resorption of cartilage and bone in the tibial epiphysis and metaphysis of rats.
Calcif Tissue Res 11:196-214
- 60 Siggers, D. C. (1975)
Osteogenesis imperfecta with aortic valve replacement.
Birth Defects: Original Article Series, Vol. XI No. 2:347
- 61 Sillence, D. O. (1981)
Osteogenesis imperfecta: an expanding panorama of variants.
Clin. Orthop. Rel. Res. 159:11

- 62 Sillence, D. O., Barlow, K. K., Cole, W. G., Dietrich, S., Garber, A. P., Rimoin, D. L. (1986)
Osteogenesis imperfecta type III: delineation of the phenotype With reference to genetic heterogeneity.
Am. J. Med. Genet. 23:821-832
- 63 Sillence, D. O., Barlow, K. K., Cole, W. G., Gerber, A. P., Rimoin, D. L. (1986)
Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta
J. Med. Genet. 23:821
- 64 Sillence, D. O., Barlow, K. K., Garber, A. P., Hall, J. G., Rimoin D. L. (1984)
Osteogenesis imperfecta type II delineation of the phenotype with reference to genetic heterogeneity.
Am. J. Med. Genet. 17:407-423
- 65 Sillence, D. O., Senn, A., Danks, D. M. (1979)
Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta
J. Med. Genet. 16:101-116
- 66 Sonnenbichler, J. (1979)
Beeinflussung der RNA-Synthese in Rattenleberzellen durch Flavonolignan.
Symposium Flavonoide und Leber. Freiburg
- 67 Spencer, H., Kramer, L., Wiatrowski, E. et al (1984)
Fluoride Therapy in metabolic bone disease.
Isr med Sci 76:373-80
- 68 Spranger, J. (1983)
Persönliche Mitteilung

- 69 Spurway, J. (1896)
Hereditary tendency of fracture.
Brit. J. Med. 2:844
- 70 Stöss, H.
Pathologische Anatomie der Osteogenesis imperfecta
Veröffentlichungen aus der Pathologie Band 134
- 71 Stöss, H., Pesch, H. J., Spranger, J. (1979)
Therapie der Osteogenesis imperfecta mit (+)-Catechin.
DMW 50:1774
- 72 Sundar Raj, C. V., Church, R. L., Klobutcher, L. A., Ruddle, F. H. (1977)
Genetic of the connective tissue proteins: assignment of the gene for human type I prokollagen to chromosome 17 by analysis of cell hybrids and microcell hybrids.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 74:4444-4448
- 73 Van Persijn van Meerten, E. L., Kroon, H. M., Papapoulos, S. E. (1992)
Epi- and metaphyseal changes in children caused by administration of bisphosphonates.
Radiology 184:249-254
- 74 Vrolik, W. (1849)
Osteogenesis imperfecta. Tabulae ad illustrandum embryogenium hominis et mammalium.
Tabula nonagesima prima. Amsterdam
- 75 Waler, P., Moser, V. K. (1979)
Einwirkung von Flavonoiden auf den Energie- und Kohlenhydratstoffwechsel in Leberzellen von Ratten.
Symposium Flavonoide und Leber. Freiburg

- 76 Ward, L. M., Rauch, F., Travers, R., Chabot, G., Azouz, E. M., Lalic, L., Roughley, P., Glorieux, F. H. (2002)
Osteogenesis imperfecta type VII: An autosomal recessive form of brittle bone disease.
Bone 31:12-18
- 77 Wright, N. M. (2000)
Just taller or more bone? The impact of growth hormone on osteogenesis imperfecta and idiopathic juvenile osteoporosis.
J Pediatr Endocrinol Metab 13(suppl 2):999-1002

8 Danksagung

Für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit möchte ich mich bei Herrn Univ.- Prof. Dr. med. W. Winkelmann und Herrn PD Dr. R. Rödl bedanken.

Herrn Dr. Benedikt Leidinger möchte ich für seine sachkundige, kompetente Betreuung und die geduldige Mithilfe bei der Korrektur dieser Arbeit danken.

Nicht zuletzt bedanke ich mich besonders bei meinen Eltern, die es mir erst ermöglicht haben, dieses Studium durchzuführen, und die durch ihre Unterstützung die Fertigstellung dieser Arbeit möglich gemacht haben.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Angela Claudia Maria Winkler
Geburtsdatum: 12.12.1978
Geburtsort: Münster
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Familienstand: ledig
Eltern: Dr. med. Burkard Winkler, Internist
Dr. med. Barbara Winkler, Ärztin
Geschwister: 1 Bruder, 1 Schwester

Schulausbildung:

8/1985 – 6/1989: Mariengrundschule Paderborn
8/1989 – 6/1998: Gymnasium St. Michael, Privates Mädchengymnasium der
Augustiner Chorfrauen Paderborn

Praktikum:

7/1998 – 3/1999: Praktikum in der internistischen Praxis Dr. med. B. Winkler

Studium der Humanmedizin:

4/1999 – 4/2005: Westfälische Wilhelms-Universität Münster
4/2001: Physikum
4/2002: 1. Staatsexamen
4/2004: 2. Staatsexamen
4/2005: 3. Staatsexamen
5/2005: Approbation als Ärztin
seit 15.05.05 Assistenzärztin im St. Vincenz Krankenhaus Paderborn

10 Anhang

10.1 Datenerhebungsbogen

Datenerhebungsbogen	
Patient:	Alter:
Datum:	Sex:
Typ OI:	Größe:
Anzahl der Zyklen:	Gewicht:
	Befund
Untersuchung	
Röntgen	
Rö Hand: Kortikalisdicke Knochendichte DEXA Hilfsmittel (Stützen, Schienen) Frakturen/OP zw. Behandlungen	
Mobilität	
Mobilität nach Wilson Mobilität nach Beck	
Labor i.S.	
Calcium anorg. Phosphat alk. Phosphatase Kreatinin Osteocalcin PICP ICTP	
Labor i.U.	
Kreatinin Deoxypyridinolin	
Medikamente	
Vit. D Cacium	