



Endokrinologische Therapien

Osteogenesis imperfecta

von Oliver Semler

Herausgeber:
P. M. Holterhus
R. Schmedemann

Impressum

Herausgeber: Prof. Dr. P. M. Holterhus, Dr. R. Schmedemann

Copyright: Herausgeber, alle Rechte vorbehalten

Gesamtherstellung:
dfn! Druckerei Fotosatz Nord, Kiel, www.dfn-kiel.de

ISBN-Nr.: 978-3-924691-40-1

1. Auflage, Kiel 2013

Endokrinologische Therapien

Osteogenesis imperfecta

Oliver Semler

Herausgeber:

P. M. Holterhus

R. Schmedemann

Wichtiger Hinweis:

Die in diesem Buch aufgeführten Angaben zur Medikation wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können Herausgeber, Autor und Verlag keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben übernehmen. In jedem Fall und insbesondere bei Abweichungen von den Empfehlungen erfolgen das therapeutische Vorgehen und auch die Verschreibung von Medikamenten in eigener Verantwortung des Arztes.

Vorwort

Wachstum ist seit jeher eines der zentralen Themen der pädiatrischen Endokrinologie. In vielen Fällen in der kinderendokrinologischen Sprechstunde steht Wachstum in Form von Kleinwuchs oder Hochwuchs im Mittelpunkt des klinischen Interesses. In anderen Fällen fallen Wachstumsstörungen als Teil übergeordneter endokrinologischer und nicht endokrinologischer Krankheitsbilder auf, die der weiteren diagnostischen Klärung bedürfen. Der Knochen mit seinen verschiedenen strukturellen mineralischen und nicht-mineralischen Bestandteilen stellt letztlich die biologische Grundlage für das Längenwachstum des Menschen dar. Deshalb möchte sich der 5. Band der Reihe „Endokrinologische Therapien“ dem Thema Knochen widmen. Die Osteogenesis imperfecta ist ein gleichermaßen markantes wie klassisches Beispiel für eine primär den Knochen betreffende, seltene, klinisch und genetisch heterogene Erkrankung, die bei manchen Formen mit einem erheblichen Kleinwuchs und multiplen körperlichen und psychosozialen Beeinträchtigungen einhergeht. In den zurückliegenden Jahren sind erhebliche Fortschritte im Verständnis der molekularen Grundlagen und Diagnostik, der klinischen Einteilung sowie der multimodalen Therapiekonzepte mit Bisphosphonaten, Physiotherapie und Chirurgie erreicht worden.

Für den aktuellen Band der „Endokrinologischen Therapien“ ist es erneut gelungen, einen national wie international ausgewiesenen Fachexperten auf dem Gebiet der Knochenerkrankungen und insbesondere der Osteogenesis imperfecta, Herrn PD Dr. med. Semler, zu gewinnen. Herr Semler hat seine klinische Ausbildung zum Kinderarzt zunächst an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität des Saarlandes begonnen. Seit 2004 arbeitet er in der Sprechstunde für Skelettdysplasien der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Uniklinik Köln sowie in der Kinderrehabilitationsklinik „Auf die Beine“ der

Unireha GmbH der Uniklinik Köln, seit 2008 als Facharzt. Sein akademischer Lehrer ist seither Prof. Dr. Eckhard Schönau. Neben der klinischen Expertise stellt die Osteogenesis imperfecta auch den wissenschaftlichen Schwerpunkt von Herrn Semler dar. Das Klaus-Kruse-Stipendium der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie ermöglichte ihm 2009 einen Forschungsaufenthalt am Shriners Hospital in Montreal, Kanada, bei Prof. Glorieux und Prof. Rauch. Er hat zahlreiche Forschungspreise für seine Arbeiten erhalten und engagiert sich ehrenamtlich in verschiedenen Fachgesellschaften und Patientenorganisationen für Menschen mit Kleinwuchs und Osteogenesis imperfecta. Im Januar 2013 hat sich Herr Semler mit dem Thema „Translationale Erforschung der Osteogenesis imperfecta: Von der Pathogenese zur zielgerichteten Therapie“ habilitiert. Aufgrund der zunehmend komplexen Einteilung der Erkrankung widmet sich das vorliegende Büchlein trotz des Fokus Therapie zunächst den Grundlagen und der Diagnostik. Im Anschluss daran folgt eine umfassende „state of the art“ Darstellung der therapeutischen Prinzipien. In der Tradition der Buchreihe werden nicht nur aktuelle Literaturdaten berücksichtigt, sondern Herr Semler lässt, wie die Herausgeber sich dies stets von den Autoren der Reihe wünschen, auch seinen großen klinischen Erfahrungsschatz in die Darstellungen einfließen.

Prof. Dr. med. Paul-Martin Holterhus

Vorwort

Das früher klar definierte Krankheitsbild der Osteogenesis imperfecta als Kollagensynthesestörung wird in den letzten Jahren aufgrund neuer genetischer und pathophysiologischer Erkenntnisse zu einem komplexen Krankheitsbild mit der Gemeinsamkeit einer erhöhten Frakturrate bei inadäquaten Traumata. Seit dem ersten Bericht über die erfolgreiche Behandlung von Kindern mit Osteogenesis imperfecta mit intravenösen Bisphosphonaten 1998 entwickelt sich diese Behandlung immer mehr zu einer Standardtherapie. Die Umstellung auf ambulante Therapieregime vereinfacht die Behandlung und reduziert die Belastung für die Betroffenen. Trotz der guten Verträglichkeit und den bisher geringen Nebenwirkungen ist es ein „off label use“ der Medikamente und deshalb muß die Behandlung entsprechend aufgeklärt, dokumentiert und kontrolliert werden. Der Schwerpunkt dieses Kompendiums liegt auf der pathophysiologischen und genetischen Grundlage der Osteogenesis imperfecta sowie – dem Ziel der Buchreihe entsprechend – auf der medikamentösen Behandlung.

Zu einem umfassenden Betreuungskonzept gehören aber unbedingt die operative Versorgung der Betroffenen, eine Strategie für die Physiotherapie und Rehabilitation sowie psychosoziale und integrative Aspekte. Auch eine angemessene Versorgung mit Hilfsmitteln, die den Patienten eine Integration in das soziale Leben ermöglichen, aber nicht zu einem Verlust der eigenen motorischen Fähigkeiten führen, muß Bestandteil der Beratung sein. Um eine solche komplexe Behandlung für die wenigen Patienten mit dieser seltenen Erkrankung anbieten zu können, ist deren Betreuung in spezialisierten Zentren erstrebenswert. Durch eine umfassende und koordinierte Therapie kann vielen Patienten im Erwachsenenalter ein weitgehend selbstbestimmtes Leben ermöglicht werden.

PD Dr. med. Oliver Semler

Inhaltsverzeichnis

1.	Symptomatik	10
2.	Genetik und Pathophysiologie	11
3.	Klassifikation	13
4.	Diagnostik	15
4.1.	Skelettale Symptome	15
4.2.	Laborchemische Untersuchungen	17
4.3.	Knochendichtemessungen	17
4.4.	Wiederholungsrisiko für Geschwister eines betroffenen Kindes	19
5.	Therapie	19
5.1.	Bisphosphonattherapie	20
5.2.	Indikationsstellung und Behandlungsbeginn	23
5.3.	Chirurgisch/Orthopädische Therapie	24
5.4.	Physiotherapie	26
5.5.	Therapiekontrollen	26
6.	Prognose	29
7.	Zusammenfassung	30
8.	Literaturverzeichnis	31

1. Symptomatik

Osteogenesis imperfecta (OI) ist mit einer Inzidenz von ca. 1:20.000 eine seltene angeborene Erkrankung, die überwiegend das Skelettsystem betrifft. In Deutschland gibt es ca. 5.000 Betroffene mit den unterschiedlichsten Verlaufsformen der Erkrankung. Das führende Symptom ist die reduzierte Knochenmasse und als Folge rezidivierende Frakturen bei inadäquaten Traumata (1). Frakturen und Deformierungen der langen Röhrenknochen können vorgeburtlich oder im Verlauf der ersten Lebensmonate auftreten. Bei milden Formen kann es auch erst im Kindesalter oder zu Pubertätsbeginn zu Frakturen kommen. Der Phänotyp der Erkrankung variiert stark und reicht von Patienten mit nur einigen wenigen Frakturen im Pubertätsalter bis zu Formen, bei denen u. a. durch Rippenserienfrakturen und Deformierungen des Brustkorbs eine pulmonale Insuffizienz mit letalem Verlauf in den ersten Lebenswochen nicht zu verhindern ist (2). Neben dem erhöhten Frakturrisiko kommt es besonders bei schwereren Verlaufsformen häufig in der 2. Lebensdekade zur Entwicklung einer ausgeprägten Kyphoskoliose mit entsprechenden Einschränkungen für die inneren Organe und die pulmonale Kapazität.

Ein wichtiges Merkmal ist die Veränderung der Knochenstabilität im Verlauf des Lebens. Die Frakturgefahr ist besonders in Phasen erhöhter Belastung und eines raschen Längenwachstums gesteigert. Dies bedeutet, dass es bei Kindern in den ersten Lebensjahren, wenn sie die Vertikalisierung erlernen, und in der Phase des pubertären Wachstums häufig zu Frakturen kommt. Nach Ende der Pubertät sind die meisten Betroffenen frakturfrei und sie bleiben dann lange von skeletalen Problemen verschont. Erst später kann es erneut zu Beschwerden aufgrund von degenerativen Veränderungen durch bestehende Achsabweichungen und Fehlstellungen kommen. Akute Frakturen treten aber in der 3. – 6. Lebensdekade selten auf. Welchen Einfluss eine altersbedingte Osteoporose auf die Frakturnrate bei OI-Patienten hat ist derzeit nicht umfassend untersucht, aber es sollte versucht werden, dem altersbedingten Knochenabbau durch körperliche Aktivität entgegen zu wirken.

Neben den oben beschriebenen Problemen können weitere extraskelettale Symptome bei den Betroffenen durch die OI bedingt sein. Hierzu zählt eine Schwäche des Bandapparates, die häufig Luxationen auch der großen Gelenke begünstigt, eine Blauverfärbung der Skleren, ein Kleinwuchs sowie im späteren Leben eine Schwerhörigkeit (1, 3). Zusätzlich sind manche Patienten von einer Dentinogenesis imper-

fecta betroffen (4). In seltenen Fällen kommt es auch zu einer Beteiligung der Stützgewebe im Gefäßsystem mit einer erhöhten Anfälligkeit der Patienten für Hämatome, Aneurysmata und Klappeninsuffizienzen (5, 6).

2. Genetik und Pathophysiologie

An der Entstehung des Skelettsystems sind viele verschiedene Faktoren beteiligt. Knochen entsteht, indem von Osteoblasten Kollagen produziert wird, welches dann mineralisiert wird. Bei der OI handelt sich um eine Kollagensynthesestörung und nicht um eine Mineralisierungsstörung. Darin unterscheidet sich die OI von der im Kindesalter auftretenden Rachitis oder der Osteomalazie beim Erwachsenen. Auf molekularer Ebene gibt es verschiedene Faktoren, die die Produktion und Modifikation von Kollagen beeinflussen.

Synthesestörungen des Kollagen Typ 1

In den vergangenen Jahren ging man davon aus, dass die OI eine Erkrankung ist, die ausschließlich durch Mutationen in den für das Kollagen kodierenden Genen *COL1A1* oder *COL1A2* entsteht. Veränderungen in diesen Genen sind in der Tat bei den meisten Betroffenen die Ursachen für die Erkrankung und unterliegen einem autosomal dominanten Erbgang (7). Abweichungen in der Basensequenz können zu Stoppmutationen und somit zu einem quantitativen Kollagenmangel führen. Diese Mutationen verursachen in der Regel einen eher milden Krankheitsverlauf. Weitere typische Mutationen, die zu einer OI führen, bewirken eine qualitative Störung über einen Glyzin-Austausch auf Proteinebene. Die Tripelhelix der Kollagenmoleküle kann sich dann aufgrund der Glyzinmutationen nicht adäquat bilden und es kommt durch eine Übermodifizierung zu einem Funktionsverlust. Mutationen, die zu diesen strukturellen Veränderungen führen sind meist ursächlich für schwere Verlaufsformen. Eine enge Genotyp-Phänotyp-Korrelation konnte bisher jedoch noch nicht beschrieben werden (2).

In den letzten Jahren wurden in einigen weiteren Genen kausale Mutationen bei Patienten identifiziert, die klinisch eine OI aufwiesen. Fünf dieser Gene haben einen direkten Einfluss auf die Kollagenmodifikation. *LEPRE1*, *CRTAP* und *PPIB* kodieren für Proteine des Prolyl-3-Hydroxylierungs-Komplexes, *FKBP10* und *SERPINH1* kodieren für Chaperone des Prokollagens. Drei weitere OI-Gene haben vermutlich keine primär Kollagen-assoziierte Funktion, sondern haben einen Effekt auf

die Osteoblasten- und/oder Osteoklasten-Differenzierung. SP7/OSX kodiert für einen Transkriptionsfaktor, der für die Osteoblasten-Differenzierung erforderlich ist (8). Eine spezifische Mutation in der 5'-UTR des IFITM5-Gens verändert die Funktion eines Osteoblasten-spezifischen Transmembran-Rezeptors und ist die Ursache für den dominant vererbten OI-Typ V (9).

SERPINF1 kodiert für das Protein PEDF (pigment epithelium-derived factor), das in den RANK/RANKL-Signalweg eingreift. Dadurch kommt es zu einer Überaktivierung von Osteoklasten und zu einem vermehrten Knochenabbau. Damit ergibt sich ein neuer pathophysiologischer Weg für die Entstehung der OI, da diese nun nicht mehr nur eine primäre Störung des Knochenaufbaus ist (10, 11).

Die Entdeckung von weiteren Genen, deren Veränderung zu dem Symptomenkomplex der OI führt ist wichtig, um die Diagnostik zu verbessern. So nimmt der Anteil von Patienten, bei denen die molekulare Ursache der erhöhten Knochenbrüchigkeit nicht gefunden werden kann, immer weiter ab. Dies ermöglicht eine genauere Diagnostik und eine immer zuverlässigere Abgrenzung zu anderen schwerwiegenden Differentialdiagnosen wie z.B. auch der Kindesmisshandlung.

Der Nachweis der ursächlichen Mutation stellt die einzige Möglichkeit dar, nach der Geburt oder Totgeburt eines betroffenen Kindes das Wiederholungsrisiko für zukünftige Kinder zu präzisieren. Die Höhe dieses Wiederholungsrisikos ist von großer Bedeutung für die weitere Familienplanung eines Paares. Auch Erwachsene mit OI können durch eine molekulargenetische Testung das Wiederholungsrisiko unter ihren Nachkommen ermitteln, das je nach Vererbungsmodus und Familienkonstellation 50 % oder auch weit unter 1 % betragen kann (s.u., „Wiederholungsrisiko für Geschwister eines betroffenen Kindes“). Die Kenntnis der kausalen Mutation in einer Familie ist zudem die Voraussetzung dafür, dass bei Kinderwunsch die Option einer genetischen Pränataldiagnostik sowie eventuell einer Präimplantationsdiagnostik besteht. Bei einer solchen Beratung ist es wichtig, dass umfassendes Wissen, nicht nur über den natürlichen Verlauf der Erkrankung, sondern auch die therapeutischen Möglichkeiten vorhanden ist. Deshalb empfiehlt es sich diese Beratung in einem auf diese seltene Erkrankung spezialisierten Zentrum durchzuführen.

3. Klassifikation

Die erste wissenschaftliche Beschreibung des Krankheitsbildes stammt von Ekman aus dem Jahre 1788 (12). Zu Beginn des 19. Jahrhunderts beschrieben Lobstein und Vrolik zwei unterschiedliche Verlaufsformen der Erkrankung. Lobstein beschrieb eine letale Form der Erkrankung, wohingegen Vrolik leichtere Verlaufsformen beschrieb (13, 14). Zu Beginn des 20. Jahrhunderts verbreitete sich erstmals die Erkenntnis, dass es sich bei der OI nicht um eine reine Skeletterkrankung handelte, sondern, dass auch die extraskelettalen Symptome zu der gleichen Erkrankung gehören (15).

In den folgenden Jahren erfolgte eine detailliertere Beschreibung des Krankheitsbildes unter Einbeziehung weiterer Symptome. Neben klinischen Symptomen kamen radiologische Merkmale, osteodensitometrische Befunde, sowie Erkenntnisse zum Vererbungsmodus und der molekulargenetischen Grundlage der Erkrankung hinzu. 1979 fasste Sillence erstmals die Erkrankung in vier Typen zusammen (16). Diese Klassifizierung wurde immer weiter verfeinert. So wurde der perinatal letal verlaufende Typ der OI in Abhängigkeit von radiologischen Befunden untergliedert. Eine weitere Aufschlüsselung der mildereren Verlaufsformen (Typ I und IV) erfolgte anhand des klinischen, extraskelettalen Symptoms der Dentinogenesis imperfecta (17). Ergänzt durch weitere klinische, radiologische und histomorphometrische Befunde wurden die Typen V, VI und VII beschrieben (18-20).

Mit zunehmender Verfügbarkeit molekulargenetischer Analyseverfahren konnten weitere krankheitsverursachende Mutationen gefunden werden, die zu einer OI führen. Insbesondere bei den rezessiv vererblichen Formen konnten genetische Ursachen gefunden werden, die eine Klassifikation der Erkrankung nicht nur anhand der variablen klinischen Symptome, sondern anhand von molekulargenetischen Befunden ermöglichten. Entsprechend wurde die Klassifikation um weitere Typen erweitert.

Hierbei wurden allerdings klinische und genetische Merkmale miteinander kombiniert, so dass es durchaus Überschneidungen der klinischen Merkmale zwischen den Typen geben kann. Deshalb ist derzeit die Klassifikation der OI sehr komplex und es ist zu erwarten, dass eine neue Klassifikation unter Berücksichtigung der molekulargenetischen Ursachen in Zukunft etabliert werden wird.

Eine aktuelle Übersicht der aktuellen Typeneinteilung der OI ergibt sich aus Tabelle 1:

Tab. 1: Erweiterte Sillence-Klassifikation der OI-Typen und ihre klinisch-genetischen Merkmale (21).

Typ	Ursächliches Gen	Vererbung	Besonderheiten (Auswahl)
I	COL1A1/2	AD	Leichteste Verlaufsform, in der Regel < 10 Frakturen bis zur Pubertät
II	COL1A1/2	AD	Intrauterin letal oder in den ersten Lebensmonaten letal wegen Rippenserienfrakturen und Lungenhypoplasie
III	COL1A1/2	AD	Schwerste lebensfähige Form mit AD-Vererbung, viele Frakturen auch nach der Pubertät, Körperlänge meist < 100 cm
IV	COL1A1/2	AD	Variabler Schweregrad; meist keine Frakturen nach der Pubertät
V	IFITM5 spez. Mutation	AD	Hyperplastische Kallusbildung, u. U. Verknöcherung der Membrana interossea, ansonsten mittlerer Schweregrad
VI	SERPINF1	AR	Meist asymptomatisch bei Geburt, dann progrediente Frakturen ab 6. Lebensmonat; schlechtes Ansprechen auf Bisphosphonate. Überaktivierung der Osteoklasten
VII	CRTAP	AR	Störung der posttranslationalen Kollagenmodifikation
VIII	LEPRE1	AR	Störung der posttranslationalen Kollagenmodifikation
IX	PPIB	AR	Störung der posttranslationalen Kollagenmodifikation
X	SERPINH1	AR	Störung der posttranslationalen Kollagenmodifikation
XI	FKBP10	AR	In der türkischen Population aufgrund eines „Founder-Haplotyps“ gehäuft in Kombination mit Epidermolysis bullosa; zum Teil mit Gelenkkontrakturen im Sinne eines Bruck-Syndroms assoziiert.
?	BMP1	AR	„High bone mass OI“ aufgrund des Ausfalls der Protease, die das COL1 C-Propeptid abtrennt.
?	COL1A1/2 spez. Mutation	AD	„High bone mass OI“ aufgrund einer Mutation der COL1-C-Propeptid-Schnittstelle.
?	SP7	AR	Bisher nur ein Patient beschrieben.
?	PLOD2	AR	Teils klassischer OI-Phänotyp, teils OI mit Gelenkkontrakturen im Sinne eines Bruck-Syndroms

AD = autosomal-dominant, AR = autosomal-rezessiv, spez. = spezifische Mutation, ? = unklassifiziert

4. Diagnostik

Die Diagnose einer OI wird auf Grund der klinischen Merkmale gestellt und wird durch apparative Untersuchungen bestätigt. Wichtigstes diagnostisches Element ist die Anamnese des Patienten und seiner Familie, sowie die genaue Erfassung der Traumata, die zu den rezidivierenden Frakturen geführt haben. Ab welcher Frakturzahl eine weitere Diagnostik sinnvoll erscheint, muss unter Berücksichtigung des Alters und der Situation, bei der die Verletzung aufgetreten ist, entschieden werden. Unterarmfrakturen nach Stürzen im präpubertären Alter sind z.B. ein häufiges Ereignis, dem bezüglich einer OI keine große diagnostische Bedeutung zukommt. Die weiteren klinischen Symptome beruhen überwiegend auf der Kollagensynthesestörung und können in unterschiedlichem Ausmaß vorliegen. Besonders ist zu beachten, dass bei Patienten, bei denen die OI nicht auf einer Mutation in den Kollagen-Genen beruht, diese extraskelettalen Symptome häufig komplett fehlen.

4.1. Skelettale Symptome

Die Inspektion betroffener Personen zeigt häufig schon Deformierungen der langen Röhrenknochen. Hier fällt insbesondere eine Varusdeformierung der Oberschenkel, sowie eine Antekurvation der Unterschenkel (Säbel-Scheiden-Tibia) auf. Auch die Arme können multiple Deformierungen aufweisen. Im Gegensatz zu den unteren Extremitäten gibt es jedoch keine vorherrschende Deformierungsrichtung. Radiologisch zeigen sich typische skelettale Veränderungen. Dazu können frische und ältere Frakturen der langen Röhrenknochen und Rippen, Verbiegungen der Extremitätenknochen mit „Popcorn-Metaphysen“ oder Schaltknochen am Schädel zählen.

Typische skelettale Deformierungen wie sie sich bereits direkt postnatal auf einem Röntgenbild darstellen, oder schon bei präpartalen Ultraschalluntersuchungen entdeckt werden können, zeigt die Abb. 1.

Im Bereich der Wirbelsäule lassen sich bei schweren Formen Wirbelkörpersinterungen finden. Sowohl harmonische Sinterungen, als auch Deformierungen im Sinne von Fischwirbelkörpern können vorliegen. Bei Wirbelkörperfrakturen, die zu einer Keilwirbelbildung führen, wird die Höhenminderung der Wirbelsäule durch eine Achsabweichung im Sinne einer Kyphoskoliose verstärkt. Die Ausbildung einer Skoliose ist eine häufige Komplikation bei Patienten mit OI und verstärkt sich meist in der zweiten Lebensdekade. *Deformierungen der Wirbelkörper geben ein repräsentatives Bild über die Stabilität des gesamten*



Abb. 1: Babygramm eines Patienten mit einer schweren Form einer Osteogenesis imperfecta mit verkürzten und deformierten Ober- und Unterschenkeln, einer frischen Fraktur am Unterarm und einer präpartal erfolgten Rippenfraktur mit Kallusbildung.

Skelettsystems. Deshalb ist eine detaillierte Beschreibung dieser Deformierungen wichtig, um den Verlauf der Erkrankung und den Nutzen therapeutischer Maßnahmen zu beschreiben.

Besonders zu erwähnen ist, dass die laterale Aufnahme der Wirbelsäule bei Neugeborenen mit schweren Verlaufsformen kurz nach der Geburt nur geringe Auffälligkeiten zeigt. Erst durch das postpartale Absinken des Serum-Calciumspiegels werden die Osteoklasten aktiv und es kommt zu einem Abbau von Knochenmasse und dadurch zu einer Abnahme der Stabilität und resultierenden Wirbelkörperfrakturen. Dies ist an den sich verstärkenden Sinterungen und Deformierungen der Wirbelkörper in den ersten Lebensmonaten sichtbar.

Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung entwickeln die meisten Patienten einen Kleinwuchs. Es ist ein dysproportionierter Kleinwuchs, der nicht auf das Fehlen von Wachstumsfaktoren zurückzuführen ist, sondern durch die Kollagensynthesestörung bedingt ist. Ein zusätzlicher Verlust an Körperlänge entsteht bei vielen Patienten durch die progrediente Skoliose und durch Wirbelkörpersinterungen. Der Kleinwuchs und der Wachstumsverlauf korrelieren mit der Schwere der Erkrankung (22). Personen mit einer OI IV wachsen parallel zu gleichaltrigen Kindern und erreichen eine Endlänge von bis zu ca. 135 cm. Demgegenüber entfernen sich Patienten mit einer OI III kontinuierlich von der Norm und erreichen mitunter eine Endlänge von weniger als 100 cm. Die meisten Betroffenen mit einer OI I erreichen dem entgegen den unteren Größen-Normbereich.

4.2. Laborchemische Untersuchungen

Laborchemische Untersuchungen dienen weniger der Bestätigung einer OI, als dem Ausschluss anderer Störungen des Knochenstoffwechsels. Zur laborchemischen Basisdiagnostik zählt u.a. die Bestimmung von Calcium, Phosphat, Alkalischer Phosphatase, Parathormon und Vitamin D im Serum. Hiermit können vor allem Mineralisierungsstörungen wie Rachitis und Phosphatdiabetes von der OI abgegrenzt werden. Bei schwereren Verlaufsformen der OI finden sich eine Erhöhung der Alkalischen Phosphatase und des Kollagensynthesemarkers Pro-Kollagen-1-Peptid im Serum. Auch ein vermehrter Knochenabbau (Deoxypyridinolinphosphat-Konzentration im Urin als Marker der Osteoklastenaktivität) kann in vielen Fällen laborchemisch nachgewiesen werden. Die Alkalische Phosphatase muß besonders beachtet werden, da sie die Differenzierung zur Hypophosphatasie ermöglicht.

4.3. Knochendichtemessungen

Spezielle radiologische Untersuchungsmethoden wie die Messung der Knochenflächendichte mittels Dual-Energy-X-Ray Absorption (DEXA)

oder der Knochendichte von Kortikalis und Spongiosa durch die „periphere quantitative Computertomographie“ können zur weiteren Einordnung der Befunde beitragen. Bei der Beurteilung muss das Alter und die Körpergröße der untersuchten Person berücksichtigt werden, da sonst bei kleinwüchsigen Patienten falsch-negative Werte erhoben werden. Deshalb sollte diese Diagnostik nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden, in denen auch entsprechende Referenzwerte vorhanden sind. Der Ablauf der diagnostischen Schritte, die insbesondere bei unauffälliger Familienanamnese zur Diagnosesicherung einer Osteogenesis imperfecta oder zu einer der wichtigsten Differentialdiagnosen führen können, ist Abb. 2 zu entnehmen.

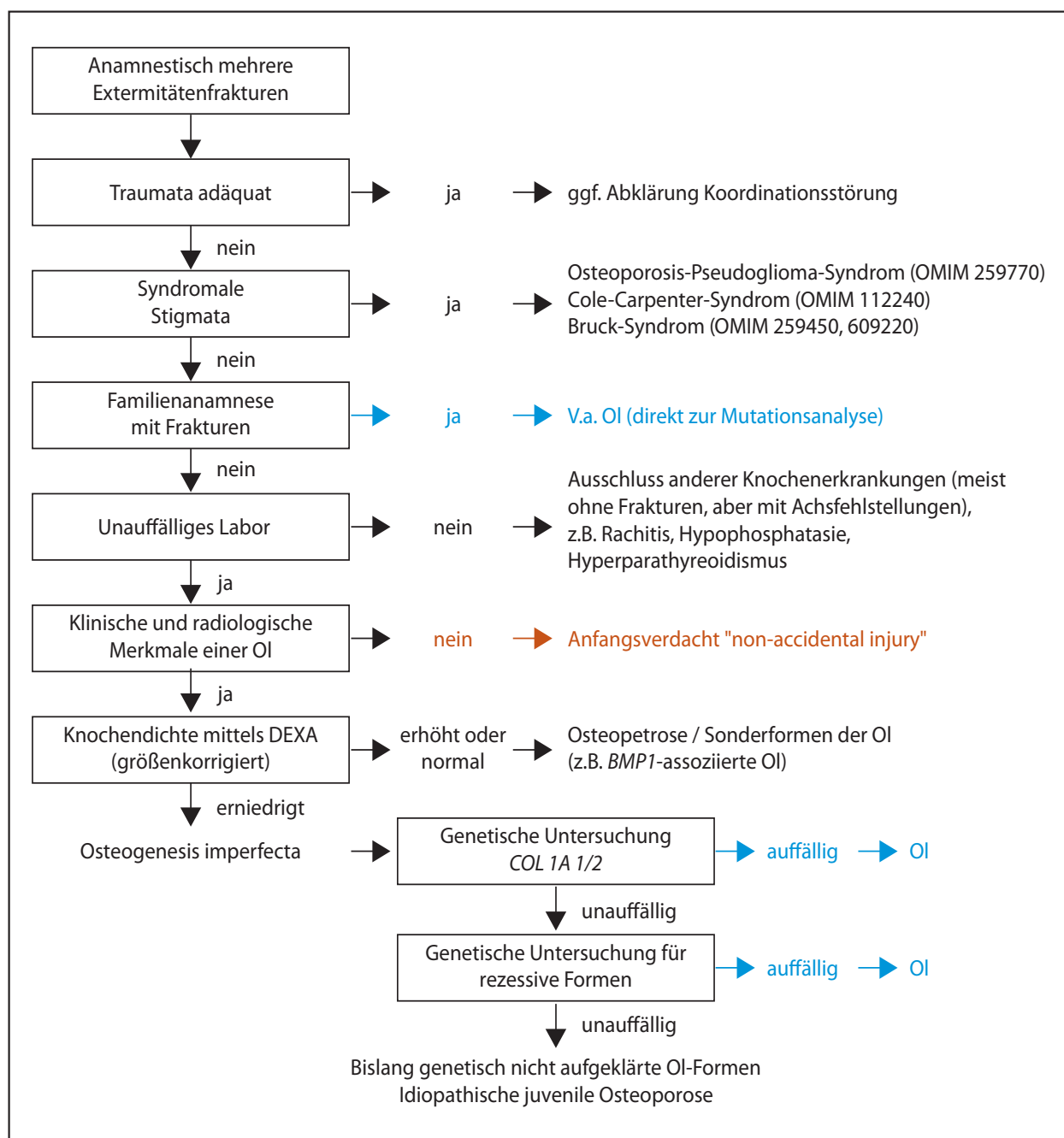


Abb. 2: Diagnostisches Ablaufschema bei erhöhter Frakturrate
O. Semler, H. Hoyer-Kuhn, C. Netzer (2012)
Osteogenesis imperfecta, medgen 24: 297-311

4.4. Wiederholungsrisiko für Geschwister eines betroffenen Kindes

Die OI folgt meist einem autosomal-dominanten Vererbungsmodus. Der Anteil, den autosomal-rezessive Formen am klinischen Bild der OI ausmachen, ist bislang nicht genau bekannt und ist von kulturellen und religiösen Faktoren beeinflusst (Verwandtenehen). Ohne Kenntnis der ursächlichen Mutation kann die Einschätzung des Wiederholungsrisikos innerhalb einer Familie außerordentlich schwierig sein. So kann die Geburt eines ersten betroffenen Kindes gesunder Eltern die Folge einer autosomal-dominanten Neumutation in einer Keimzelle eines Elternteils sein. Ggf. wäre das Wiederholungsrisiko dann extrem gering. Die Mutation kann aber auch als Mosaik bei einem nur sehr milde betroffenen Elternteil vorliegen. Das Wiederholungsrisiko kann in einem solchen Fall, je nach Mosaikgrad, theoretisch bis zu 50 % betragen. Einer solchen Familienkonstellation kann aber auch eine autosomal-rezessiv erbliche OI-Form zu Grunde liegen, die mit einem Wiederholungsrisiko von 25 % einhergeht.

Auch nach der Geburt eines zweiten betroffenen Kindes derselben Eltern lässt sich nicht sicher einschätzen, ob ein elterliches Mosaik für eine autosomal-dominant erbliche Mutation oder eine autosomal-rezessiv erbliche OI-Form vorliegt. Das oft zitierte empirische Wiederholungsrisiko von 5 % für Geschwister eines Betroffenen mit OI Typ I-IV und unauffälliger Familienanamnese basiert auf älteren Studien, in die das heutige Wissen über autosomal-rezessiv erbliche OI-Formen noch nicht einfließen konnte (23). Wenn ein Elternpaar mit einem betroffenen Kind oder ein Patient mit OI an einer Einschätzung des Wiederholungsrisikos der Erkrankung interessiert ist, sollte eine humangenetische Beratung in einem spezialisierten Zentrum unbedingt erfolgen.

5. Therapie

Die OI ist eine chronische und seltene Erkrankung. Deshalb sollte die Betreuung der Patienten in spezialisierten Zentren erfolgen, um eine umfassende Koordination der verschiedenen therapeutischen Maßnahmen zu ermöglichen. Da es keine kausale Therapie der Erkrankung gibt, erfolgt eine symptomatische Behandlung, die auf einer medikamentösen Therapie, orthopädischen bzw. chirurgischen Maßnahmen sowie auf einer physiotherapeutischen und rehabilitativen Behandlung basiert.

Da die wesentlichen Symptome bis zum Ende der Pubertät auftreten, ist es wichtig in der Kindheit und Jugend die Betroffenen intensiv zu be-

treuen, um ihnen gute Voraussetzungen für ein möglichst selbständiges Leben zu schaffen. Nach der Pubertät, wenn kaum noch Frakturen auftreten, können viele Betroffene, auch wenn sie in den ersten Lebensjahren auf viel Unterstützung angewiesen sind, ein unabhängiges Leben führen. Deshalb ist es von besonderer Wichtigkeit, dass die Betroffenen neben einer guten medizinischen Versorgung auch eine Unterstützung im psychosozialen Bereich angeboten bekommen, damit sie eine normale Schulausbildung erhalten und die Möglichkeit, trotz ihrer körperlichen Einschränkungen eine Ausbildung zu absolvieren, die ihnen einen Beruf und ein eigenständiges Leben ermöglicht.

Neben der Betreuung der Betroffenen, ist aber auch die Aufklärung der Betroffenen und der Familien über die Erkrankung, den natürlichen Verlauf und auch über die Vererbung wichtig.

5.1. Bisphosphonattherapie

Das Kernelement der Behandlung stellt in den letzten Jahren eine Therapie mit intravenösen Bisphosphonaten dar. Für Patienten mit mittleren oder schweren Verlaufsformen einer OI, bei denen Wirbelkörperfrakturen vorliegen oder es zu 2 oder mehr Frakturen der langen Röhrenknochen pro Jahr bei inadäquaten Traumata kommt, hat sich eine solche Therapie etabliert. Bisphosphonate binden nach Applikation an die Hydroxylapatitkristalle des Knochens und gehen mit diesen eine irreversible Bindung ein. Bei Resorption durch Osteoklasten führen die Bisphosphonate zu deren Apoptose. So kann durch die Gabe von Bisphosphonaten der bei OI erhöhte Knochenabbau gehemmt werden und es wird eine Zunahme der Knochenmasse erreicht. Über die Erhöhung der Knochenmasse kommt es zu einer Steigerung der Knochenfestigkeit. Es konnte gezeigt werden, dass unter einer Bisphosphonattherapie die Knochenmassezunimmt und die Frakturrate bei Kindern und Jugendlichen mit OI reduziert wird (24). Zusätzlich kann durch diese Therapie eine Abnahme chronischer Skelettschmerzen erreicht werden, und die Mobilität der Kinder nimmt zu (25).

Die Behandlung mit intravenösen Bisphosphonaten wurde vor ca. 20 Jahren mit dem Wirkstoff Pamidronat begonnen. Dies hat aber den Nachteil, dass die Gabe unter stationären Bedingungen an 3 Tagen hinter einander alle 2-4 Monate erfolgen muss (26).

Seit einigen Jahren hat sich eine Behandlung mit dem intravenösen Bisphosphonatwirkstoff Neridronat in Deutschland durchgesetzt (27). Neridronat ist ein Bisphosphonatwirkstoff, der intravenös alle 3 Monate ambulant gegeben werden kann. Lediglich im ersten Lebensjahr sollte

die Dosis auf 2 Einzelgaben auf 2 aufeinander folgenden Tagen verteilt werden (28). Das entsprechende Dosierungsschema ist Tabelle 2 zu entnehmen:

Tab. 2: Dosierungsschema Neridronat (27).

Alter	Dosis	Intervall
0-12 Monate	2 x 1 mg/kg gelöst in NaCl 0,9 % in 120 min	Alle 3 Monate
Älter als 12 Monate	1 x 2 mg/kg gelöst in NaCl 0,9 %	Alle 3 Monate
Älter als 18 Jahre	1 x 2 mg/kg gelöst in NaCl 0,9 % Maximalmenge 100 mg/Gabe	Alle 3 Monate

Neridronat zeigte in randomisierten Studien eine Zunahme der Knochenmasse und eine Abnahme der Frakturrate (27). Der Effekt einer Therapie mit Neridronat ist in Bezug auf den Wiederaufbau der Wirbelkörper mit dem einer Therapie mit Pamidronat vergleichbar (29). Durch die Umstellung der medikamentösen Behandlung auf ein ambulantes Regime ist die Behandlung nicht nur weniger belastend für die Patienten geworden, sondern es ist auch eine bessere Vereinbarkeit mit dem Schulalltag und dem sozialen Leben der Betroffenen gegeben. Die Wirbelkörperform bei einem schwer betroffenen Patienten zu Therapiebeginn (Abb. 3a) und nach 1 Jahr Behandlung mit Neridronat (Abb. 3b) zeigt einen Aufbau der Wirbelkörperhöhe und eine Verbesserung der Form.

Eine Bisphosphonattherapie ist besonders wirksam während sich das Skelettsystem im Wachstum befindet. Nach der Pubertät nimmt die Knochenfestigkeit zu und es kommt auch im natürlichen Verlauf der Erkrankung zu einer Abnahme pathologischer Frakturen. Eine Therapie mit Bisphosphonaten kann deshalb nach Ende der Pubertät bei den meisten Betroffenen beendet werden. Eine Wiederaufnahme der Therapie im Erwachsenenalter ist bei chronischen Skelett- und Rückenschmerzen oder bei Wiederauftreten von Frakturen indiziert. Welche Rolle eine kontinuierliche Therapie für die Prophylaxe der Altersosteoporose darstellt, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht beantwortet werden.

An Nebenwirkungen tritt bei der Erstapplikation bei ca. 50 % der Patienten eine „Akut-Phase-Reaktion“ mit Fieber und „Grippe-ähnlichen-Symptomen“ auf. Diese sind selbstlimitierend, sprechen gut auf eine Therapie mit „nicht-steroidalen Antiphlogistika“ an und treten bei der zweiten Gabe nicht mehr oder nur noch deutlich abgeschwächt auf (1).

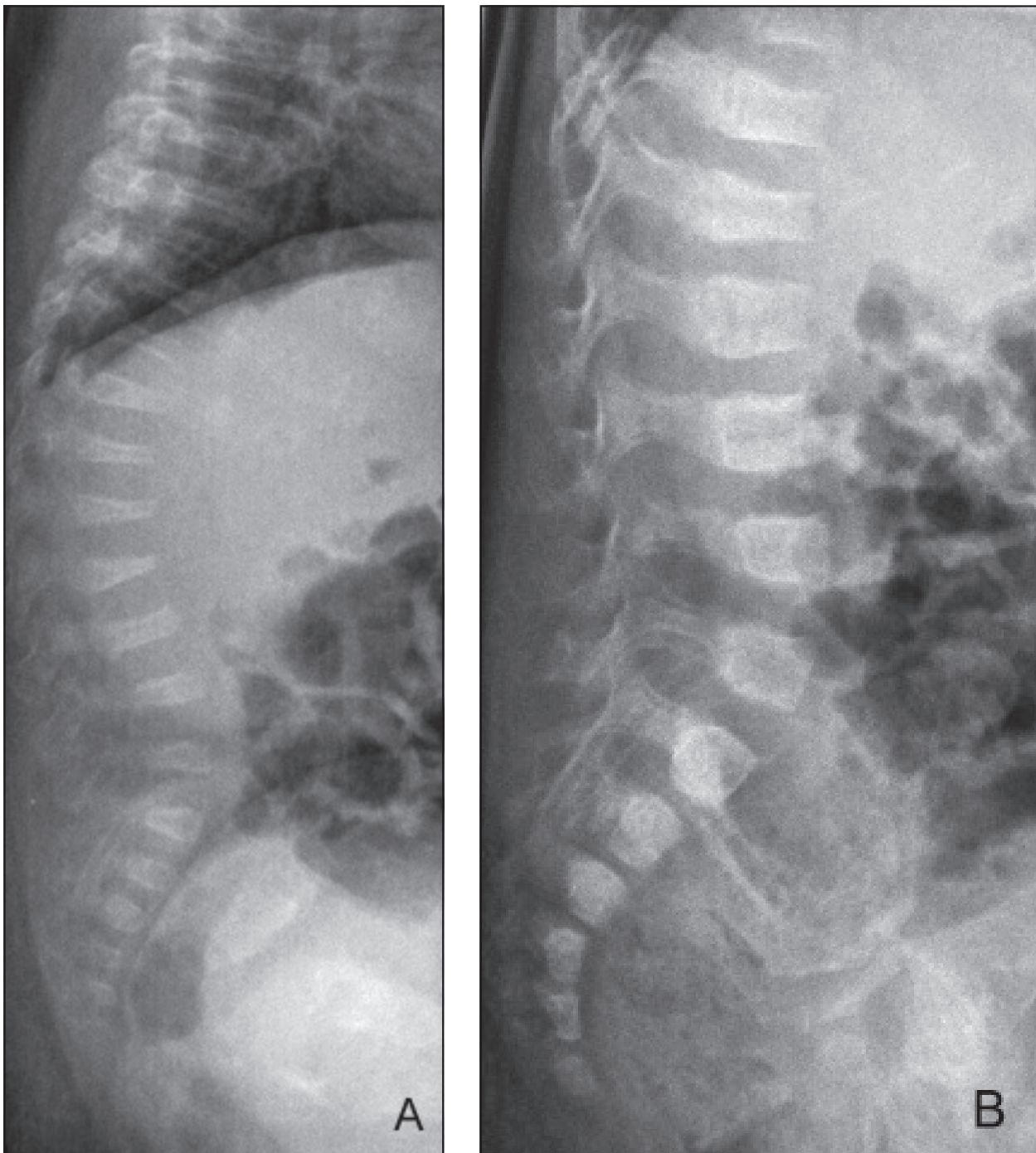


Abb. 3: Laterale Aufnahme der Wirbelsäule eines Patienten zu Beginn einer Therapie (a) mit intravenös verabreichtem Neridronat (komprimierte und deformierte Wirbelkörper mit Fischwirbeln und Keilwirbeln und verbreiterte Bandscheibenfach) und nach 1 Jahr Therapie (b) mit deutlichem Aufbau der Wirbelkörper

Ein besonderes Augenmerk muß auf die langfristigen Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie gelegt werden. Es zeigte sich kein negativer Einfluss auf die Frakturheilung oder auf die Zahnentwicklung der Patienten. Auch die Hörfähigkeit wurde nicht negativ beeinflusst. Zudem konnten sich keine Hinweise für einen negativen Effekt auf die Längenentwicklung der Kinder finden. Im Gegenteil führt ein Wiederaufbau der Wirbelkörper tendenziell zu einer Größenzunahme (30).

Ein typischer Befund nach einer mehrjährigen zyklischen Therapie mit intravenösen Bisphosphonaten sind sog. „Zebra-Linien“. Dies sind Zonen mineralisierten Knorpels, die durch die Osteoklastenhemmung verursacht werden. Dies sind typische Folgen einer Therapie mit intravenösen Bisphosphonaten und werden nicht bei einer Behandlung mit oralen Bisphosphonaten gefunden. Sie dürfen nicht mit Stauchungsfrakturen verwechselt werden und bedürfen keiner Behandlung (31). Obwohl diese Linien auch viele Jahre nach Ende einer Therapie mit intravenösen Bisphosphonaten noch sichtbar sind, wurde bisher kein negativer Effekt beobachtet.

In der Behandlung von Patienten mit einer Altersosteoporose mit verschiedenen hoch potenten Bisphosphonaten ist vereinzelt eine Nekrose des Kieferknochens als schwerwiegende Komplikation berichtet worden. Diese Nebenwirkung ist jedoch bei Kindern und Jugendlichen bisher nicht beobachtet worden. Zwei große Untersuchungen zum Zahn- und Kieferstatus bei Kindern, die mit Pamidronat oder Neridronat behandelt wurden, zeigten keine Nebenwirkungen einer Bisphosphonattherapie bezüglich der Zähne oder des Kiefers (32, 33).

Neben Pamidronat und Neridronat gibt es verschiedene weitere Wirkstoffe aus der Gruppe der Bisphosphonate, die vereinzelt bei Patienten mit OI eingesetzt werden. Zu den meisten intravenösen oder oral verabreichten Wirkstoffen ist die Datenlage für die Anwendung bei Patienten mit OI und insbesondere im Kindesalter sehr gering.

Aus den Behandlungen von Erwachsenen mit Osteoporose ist bekannt, dass orale Bisphosphonate zum Teil erhebliche gastrointestinale Nebenwirkungen haben können. Deshalb werden diese Präparate bei Kindern und Jugendlichen mit schweren Verlaufsformen, Skoliose und Thoraxdeformierungen, sowie teilweise einer eingeschränkten Sitzfähigkeit insbesondere aus Sorge vor ösophagealen Reizungen nicht verwendet. Einige wenige Untersuchungen zeigten einen Anstieg der Knochenflächendichte während einer oralen Therapie, aber es konnte kein Effekt auf die Frakturhäufigkeit nachgewiesen werden. Deshalb haben orale Bisphosphonate keinen festen Platz in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit OI (34).

5.2 Indikationsstellung und Behandlungsbeginn mit Bisphosphonaten

Die Indikation zur Behandlung von Patienten mit Bisphosphonaten wurde zu Beginn des „Bisphosphonat-Zeitalters“ sehr strikt gestellt. Nachdem inzwischen immer umfangreichere Erfahrungen zur Verträglichkeit,

Sicherheit und Wirksamkeit dieser Wirkstoffgruppe auch bei Kindern und Jugendlichen vorliegen, wird die Indikation immer großzügiger gestellt. Hinzu kommt, dass durch die Umstellung auf den Wirkstoff Neridronat und damit auf eine ambulante Behandlung, die Belastung durch die Therapie für die Patienten geringer geworden ist.

Wichtiger Hinweis: Trotz der zunehmenden – und guten Datenlage handelt es sich bei der Behandlung der OI mit Bisphosphonaten um eine Therapie mit einem für Kinder und Jugendliche nicht zugelassenen Medikament, die nur im Rahmen eines individuellen Heilversuches stattfinden darf. Deshalb sind eine umfassende Aufklärung der Eltern mit Einholung des Einverständnisses und eine sorgfältige Kontrolle der Wirksamkeit der Therapie und eine Untersuchung und Dokumentation potenzieller Nebenwirkungen erforderlich (s. Abschnitt Therapiekontrollen).

Unabhängig von einer Bisphosphonattherapie sollte bei den Patienten auf normwertige Calcium- und Vitamin-D-Spiegel im Serum geachtet werden. Dies ist wichtig, da durch die Osteoklastenhemmung mit Bisphosphonaten der Körper nur über eine eingeschränkte Möglichkeit verfügt, Calcium aus dem Knochen zu mobilisieren, um den Serumcalciumspiegel konstant zu halten. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass es eine positive Korrelation zwischen Vitamin-D-Spiegeln und der Knochenflächendichte an der Lendenwirbelsäule gibt (35).

5.3. Chirurgisch/Orthopädische Maßnahmen

Die Versorgung von Deformierungen und Frakturen ist besonders im Kindes- und Jugendalter etwas, was die Betroffenen immer wieder aus ihrem gewohnten Alltag reißt und stationäre Behandlungen erforderlich macht. Häufig können jedoch Frakturen, die nicht disloziert sind, konservativ durch Immobilisation der entsprechenden Extremität behandelt werden. Bei der konservativen Frakturbehandlung muss betont werden, dass eine Fraktur bei Patienten mit OI keinen langsameren Heilungsverlauf zeigt, als bei nicht betroffenen Patienten. Da eine Immobilisation durch eine Gipsversorgung zu einem Abbau von Muskulatur und Knochenmasse führt, sollte eine Immobilisationsphase so kurz wie möglich gehalten werden.

Bei dislozierten Frakturen oder zur Begradigung von Deformierungen kommen operative Maßnahmen zum Einsatz. Bei kleinen, jungen Kindern (jünger als ca. 2 Jahre) werden elastisch stabile Drähte verwendet, da die Markhöhle im Knochen in der Regel nicht groß genug ist,

um dickeres osteosynthetisches Material aufzunehmen. Bei ausgewachsenen Patienten können später normale Marknägel verwendet werden. Eine besondere Herausforderung stellen Patienten in der Kindheit und Jugend, also während des Wachstums dar. Damit die Nägel bei einem wachsenden Knochen nicht „auf halber Strecke enden“, und somit am Nagelende eine „Sollbruchstelle“ erzeugen, werden intramedulläre Teleskopnägel genutzt. Diese bestehen aus zwei ineinander geschobenen Teilen, deren Enden jeweils jenseits der Epiphysenfugen verankert werden. Während des Wachstums können die zwei Teile auseinander gleiten und so den Knochen während des gesamten Wachstums von innen „schiennen“ (s. Abb. 4). Diese Operationsmethode hat sich im Kindes- und Jugendalter etabliert und sollte unbedingt anderen osteosynthetischen Versorgungen wie z.B. Platten-Osteosynthesen oder Versorgungen mit einem Fixateur extern vorgezogen werden.

Ziel aller operativen Maßnahmen ist es, eine frühe Übungsstabilität zu erreichen, damit die Immobilisationsphase nach einer Operation möglichst kurz gehalten werden kann und somit der Muskelabbau durch die Ruhigstellung gering ist. Da es sich um komplexe Patienten handelt und die Operationen technisch aufwendig sind und ein hohes Maß an Erfahrung benötigen, sollten Kinder mit OI nur in spezialisierten Zentren behandelt werden, in denen dann jeweils eine größere Anzahl von Patienten operiert werden. Idealerweise sollten Operation ein Baustein in einem multimodalen Therapiekonzept der Patienten sein, wie er in interdisziplinären Zentren für die Patienten angeboten werden kann.



Abb. 4: Ganzbeinaufnahme eines Patienten mit OI mit Versorgung beider Oberschenkel und Unterschenkel mit intramedullären Teleskopnägeln (Fassier-Duval-Teleskopnägel)

5.4. Physiotherapie

Die vermutlich wichtigste Säule in der Betreuung von Patienten mit OI ist die Kräftigung des muskulo-skelettalen Systems. Dies kann durch regelmäßige Physiotherapie, durch ein Training zu Hause oder durch rehabilitative Maßnahmen erfolgen (36). Ziel der Physiotherapie ist es, nicht nur die Beweglichkeit der Gelenke zu erhalten und nach Immobilisationsphasen wieder zu erreichen, sondern das Erlernen von neuen Bewegungsabläufen zu erleichtern. Neben der Unterstützung der motorischen Entwicklung der Patienten ist die Nutzung adäquater Hilfsmittel ein Bestandteil der Therapie. Das selbstständige Ein- und Aussteigen aus einem Rollstuhl muss genauso trainiert werden, wie das Gehen mit einem Rollator oder das Treppen-Steigen mit Gehhilfen. Die physiotherapeutische Behandlung muss jeweils an die aktuelle Mobilität des Patienten angepasst werden. Durch die rezidivierenden Frakturen ist es häufig erforderlich, Bewegungsabläufe, die von den Patienten bereits beherrscht wurden, erneut zu üben. Dies sollte durch Unterstützung von speziell geschultem Personal erfolgen, um den Patienten das Einüben und Automatisieren der Bewegungsabläufe in einem sicheren Umfeld zu ermöglichen, so dass das Risiko von neuen Frakturen möglichst gering gehalten wird. Es ist aber auch wichtig, neue Bewegungsabläufe und höhere motorische Funktionen auszuprobieren, damit die Betroffenen nicht hinter ihren eigentlichen Fähigkeiten zurück bleiben. Neben kontinuierlicher Physiotherapie, die meist an das Bobath-Konzept angelehnt ist, haben sich Aufenthalte in einer speziell auf Kinder mit OI eingerichteten Rehabilitationsklinik bewährt, um in kurzer Zeit Bewegungen intensiv zu trainieren, so dass diese dann im heimischen Umfeld sicher angewendet werden können. Eine Methode des Muskelaufbaus, der auch zu Hause durchgeführt werden kann, ist die Nutzung der seitenalternierenden Ganzkörpervibration bei der es zu einer reflektorischen Aktivierung der Muskulatur kommt und bei der durch aktive Übungen die Trainingsintensität gesteuert werden kann (37, 38).

5.5 Therapiekontrollen

Da es keine allgemein gültigen Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit OI gibt, sollten der Effekt und die kurzfristigen und vor allem langfristigen Nebenwirkungen der Therapie genau kontrolliert und dokumentiert werden. Sollten die Betroffenen im Rahmen eines individuellen Heilversuchs medikamentös behandelt werden, ist dies besonders wichtig und erfordert und rechtfertigt ein umfassendes Untersuchungsprogramm.

Unter i.v. Therapie mit Bisphosphonaten berichten Patienten häufig schon nach den ersten Therapiezyklen von abnehmenden Skelettschmerzen und einige werden bereits dadurch mobiler und selbständiger. Als Parameter für den Erfolg der medikamentösen Therapie bietet sich die laterale Darstellung der Wirbelsäule an. Diese kann entweder als konventionelle Röntgenaufnahme, oder aber, mit sehr viel geringerer Strahlenbelastung, mit der DEXA-Technik durchgeführt werden. Hierbei kann neben der Wirbelkörpermorphometrie in der lateralen Aufnahme, die Knochendichte der Wirbelsäule und im gesamten Skelettsystem bestimmt werden.

Die genaue Beurteilung der Veränderungen der Wirbelkörperform wurde früher im Rahmen von Studien mit einem sehr aufwendigen morphometrischen Verfahren bestimmt, bei dem die Wirbelkörperhöhen ausgemessen wurden. Da diese Methode im Alltag zu zeitaufwendig ist, wurde kürzlich ein Score für die Beurteilung der Wirbelsäule entwickelt, der in der Routine einfach und schnell anzuwenden ist. Dadurch ist es möglich auch geringe Veränderungen der Wirbelkörpermorphometrie mit einem semiquantitativen Verfahren zu erfassen und so den Effekt einer Therapie zu beurteilen. Neben diesen radiologischen Möglichkeiten ist die Messung der Knochendichte ein guter Parameter, um zu beurteilen, ob eine Bisphosphonattherapie effektiv ist (39).

Um die Sicherheit einer Behandlung mit Bisphosphonaten zu überprüfen, ist eine umfassende Labordiagnostik zur Erfassung eventueller Nebenwirkungen wichtig. Hierzu zählen auch die Bestimmung von Knochenumbau markern in Serum und Urin, um die Aktivität der Osteoblasten und -klasten abschätzen zu können.

Das primäre Ziel der Behandlung der Betroffenen sollte nicht eine Steigerung der Knochenmasse sondern eine Verbesserung der Mobilität und Selbständigkeit sein, weshalb diese Bereiche auch regelmäßig nachuntersucht werden müssen. Hierfür eignen sich verschiedene physiotherapeutische Testverfahren (Gross motor function measure, Brief assessment of motor function, Gehstreckentest), und es sollten auch Fragebögen zur Dokumentation der Lebensqualität eingesetzt werden. Besonders wichtig ist eine enge Absprache zwischen Orthopäden und Physiotherapeuten, damit nicht nur die therapeutischen Ziele mit der Planung von Operationen übereinstimmen, sondern damit auch ggf. notwendige Hilfsmittel in den gesamten Behandlungsplan eingepasst werden können. So ist z.B. die Anpassung von Geh-Orthesen nicht sinnvoll, wenn in den nächsten Monaten eine Operation zur Begradigung der Extremitäten geplant ist.

Die Häufigkeit von Kontrolluntersuchungen ist von der Schwere der Erkrankung und von der aktuellen Therapie abhängig. Eine exemplarische Übersicht über verschiedene Kontrolluntersuchungen ist in Tabelle 3 aufgeführt:

Tab. 3: Untersuchungsprogramm für Patienten mit Osteogenesis imperfecta in Abhängigkeit von einer Behandlung mit intravenösen Bisphosphonaten. Patienten die im Rahmen eines individuellen Heilversuchs medikamentös behandelt werden, müssen häufiger kontrolliert werden als Patienten, die keine Therapie erhalten.

Ambulante Kontrolluntersuchung						
Kontrollen						
	Säuglinge		Kinder		Erwachsene	
	Ohne med. Therapie	Med. Therapie	Ohne med. Therapie	Med. Therapie	Ohne med. Therapie	Med. Therapie
Anamnese und klinische Untersuchung	4x/Jahr	4x/Jahr	2x/Jahr	4x/Jahr	1x/1-2 Jahre	4x/Jahr
Labor						
Basis-Labor (Kleines Blutbild, E'lyte, Retentionsparameter; Knochenumbau-marker Urin [DPD] oder Serum)	1x/Jahr	4x/Jahr	1x/Jahr	4x/Jahr	1x/Jahr	4x/Jahr
Erweitertes Labor (Großes Blutbild, E'lyte, Nieren-, Leber-Parameter, Gerinnung, PTH, Vitamin D)	1x/Jahr	1x/Jahr	1x/Jahr	1x/Jahr	1x/Jahr	1x/Jahr
Radiologie						
Knochendichte Messung (DEXA/pQCT)		1x/Jahr	1x/Jahr	1x/Jahr	1x/2 Jahre	1x/Jahr
Röntgen laterale Wirbelsäule	1x/Jahr	1x/Jahr	1x/Jahr	1x/Jahr	1x/2 Jahre	1x/1-2 Jahre
Weitere Untersuchungen						
Physiotherapeutischer Status (Test motorische Funktionen, Gehstreckentest)	1x/Jahr	1x/Jahr	1x/Jahr	1x/Jahr	1x/Jahr	1x/Jahr
Fragebogen Lebensqualität	1x/Jahr	1x/Jahr	1x/Jahr	1x/Jahr	1x/Jahr	1x/Jahr
Konsile Orthopädie, HNO, Zahnarzt	Bei Bedarf, mindestens 1x bei Erstvorstellung					

6. Prognose

Eine generelle Prognose zur Entwicklung von OI Betroffenen ist in den ersten Lebensjahren kaum möglich und ist sehr vom Schweregrad der Erkrankung abhängig. Da bisher keine zuverlässige Genotyp-Phänotyp Korrelation beschrieben wurde, ist die Einschätzung der weiteren Entwicklung der Betroffenen schwierig und von der Erfahrung des jeweiligen Arztes abhängig.

Bei allen therapeutischen Maßnahmen ist es immer wieder wichtig, das Ziel eines möglichst selbständigen Lebens nach Abschluß der Pubertät, wenn die Knochenstabilität zugenommen hat, im Auge zu behalten. Hierauf müssen alle Maßnahmen, sowohl die medizinischen, als auch die psychologischen und auch die Schulausbildung und Hilfsmittelversorgung ausgerichtet werden. Eine relevante Einschränkung der Lebensdauer besteht bei OI-Betroffenen nicht, allerdings ist auch im Erwachsenenalter aufgrund der reduzierten Beweglichkeit und ggf. bestehender Deformierungen von Extremitäten das Verletzungsrisiko z.B. bei Unfällen erhöht. Wenn trotz häufiger Krankenhausaufenthalte in der Kindheit und Jugend eine gute intellektuelle Ausbildung erfolgt, dann besteht für viele Betroffene später die Möglichkeit eine Arbeitsstelle auf dem ersten Arbeitsmarkt zu finden und ein selbstbestimmtes Leben zu führen. Dieses kann in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung durch die Notwendigkeit von Hilfsmitteln eingeschränkt sein. Für Personen mit einer schwereren Verlaufsform der Erkrankung gibt es verschiedene Unterstützungsmöglichkeiten, die von einer Haushaltshilfe bis zu einer 24-Stunden Assistenz reichen können, so aber manchen Betroffenen auch eine gewisse Eigenständigkeit ermöglichen.

Um diese maximale Selbständigkeit zu erreichen, ist es von enormer Bedeutung, dass die verschiedenen therapeutischen Maßnahmen aufeinander abgestimmt sind und in einem spezialisierten Zentrum koordiniert werden, welches die Betroffenen auch nach der Kindheit und Jugend weiter aufsuchen können, um alle Probleme im Zusammenhang mit ihrer Grunderkrankung besprechen zu können.

Wichtig ist, hervorzuheben, dass eine Prognose, nicht nur was die Steh- und Gehfähigkeit betrifft, am Anfang sehr schwierig und unsicher ist. Es sollte immer versucht werden, weitere Schritte in der Mobilität und Unabhängigkeit zu erreichen, denn wenn eine neue motorische Funktion nicht ausprobiert wird, kann der Betroffene sie nicht erlernen und im späteren Leben sicher nicht nutzen und bleibt immer hinter seinen eigentlichen Fähigkeiten zurück und auf die Hilfe anderer angewiesen.

7. Zusammenfassung

Zusammenfassend hat sich in den letzten Jahren die Diagnose „Osteogenesis imperfecta“ von einem klar definierten, aber sehr unvollständig verstandenen Krankheitsbild, zu einem heterogenen Symptomenkomplex gewandelt.

Die meisten Patienten sind von einer Mutation in den Genen COL1A1 oder COL1A2 betroffen, die zu einem quantitativen oder qualitativen Mangel an Kollagen 1 führt. In den vergangenen Jahren wurde das pathophysiologische Verständnis durch neue molekulare Erkenntnisse detaillierter. Mutationen, die Störungen der posttranslationalen Modifikation von Kollagen 1 bewirken, verursachen genauso den Phänotyp einer OI, wie Störungen der Osteoblastendifferenzierung. Das klinische Bild der OI kann aber über einen anderen pathophysiologischen Weg auch durch Mutationen in SERPINF1 hervorgerufen werden, die eine Überaktivierung von Osteoklasten bewirken.

Trotz des erweiterten Wissens ist die Therapie weiterhin symptomatisch und beruht auf chirurgisch/orthopädischen und physiotherapeutischen Maßnahmen, sowie auf der Behandlung mit Bisphosphonaten. Da die medikamentöse Therapie derzeit nur im Rahmen eines „off label use“ eingesetzt werden kann, ist eine entsprechende Aufklärung der Eltern sowie eine genaue Überprüfung des Therapieeffektes und der Nebenwirkungen erforderlich. Vor allem muß auf das Training der motorischen Funktionen auch in den Phasen häufiger Frakturen und Immobilisationen geachtet werden, um den Betroffenen ein Höchstmaß an Selbständigkeit im späteren Leben zu ermöglichen.

8. Literatur

1. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004; 363: 1377-85.
2. Rauch F, Lalic L, Roughley P, Glorieux FH. Relationship between genotype and skeletal phenotype in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1367-74.
3. Kuurila K, Grenman R, Johansson R, Kaitila I. Hearing loss in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 515-9.
4. Dhaliwal H, McKaig S. Dentinogenesis imperfecta – clinical presentation and management. *Dent Update* 2010; 37: 364-6, 369-71.
5. Faqeih E, Roughley P, Glorieux FH, Rauch F. Osteogenesis imperfecta type III with intracranial hemorrhage and brachydactyly associated with mutations in exon 49 of COL1A2. *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 461-5.
6. Pfannmueller B, Borger MA, Battellini RR, Mohr FW. Mitral valve re-replacement in a patient with osteogenesis imperfecta. *Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 58: 486-8.
7. Byers PH, Steiner RD. Osteogenesis imperfecta. *Annu Rev Med* 1992; 43: 269-82.
8. Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol* 2011.
9. Semler O, Garbes L, Keupp K, et al. A Mutation in the 5'-UTR of IFITM5 Creates an In-Frame Start Codon and Causes Autosomal-Dominant Osteogenesis Imperfecta Type V with Hyperplastic Callus. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 349-57.
10. Becker J, Semler O, Gilissen C, et al. Exome Sequencing Identifies Truncating Mutations in Human SERPINF1 in Autosomal-Recessive Osteogenesis Imperfecta. *Am J Hum Genet* 2011; 88: 362-71.
11. Homan EP, Rauch F, Grafe I, et al. Mutations in SERPINF1 cause Osteogenesis imperfecta Type VI. *J Bone Miner Res* 2011.
12. Ekman O. *Dissertatio medica descriptionemet casus aliquot osteomalaciae sistens*. Dissertation Upsala 1788.
13. Lobstein JF. Von der Knochenbrüchigkeit der Osteopsathyrose. In *Lehrbuch der pathologischen Anatomie*, Bd 2 179 Stuttgart; Brodhagsche Buchhandlung 1835.
14. Vrolik W. *Osteogenesis imperfecta. Tabulae ad illustrandum embryogenium hominis et mammalium*. Amsterdam 1848.
15. Bauer KH. Über Osteogenesis imperfecta. Zugleich ein Beitrag zur Frage einer allgemeinen Erkrankung sämtlicher Stützgewebe. *Dtsch Z Chir* 1920; 154: 166-213.

16. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16: 101-116.
17. Sillence DO. Osteogenesis imperfecta nosology and genetics. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 543: 1-15.
18. Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1650-8.
19. Glorieux FH, Ward LM, Rauch F, Lalic L, Roughley PJ, Travers R. Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 30-8.
20. Ward LM, Rauch F, Travers R, et al. Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone* 2002; 31: 12-8.
21. Semler O, Hoyer-Kuhn H, Netzer C. Osteogenesis imperfecta. *Medizinische Genetik* 2012; 4: 297-309.
22. Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH. Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III, and IV. *Pediatrics* 2003; 111: 1030-6.
23. Steiner RD, Pepin MG, PH B. Osteogenesis Imperfecta. *GeneReviews*, In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP 2005; PMID: 20301472.
24. Lee YS, Low SL, Lim LA, Loke KY. Cyclic pamidronate infusion improves bone mineralisation and reduces fracture incidence in osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 641-4.
25. Land C, Rauch F, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Glorieux FH. Effect of intravenous pamidronate therapy on functional abilities and level of ambulation in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 2006; 148: 456-60.
26. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339: 947-52.
27. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 758-63.
28. Antoniazzi F, Zamboni G, Lauriola S, Donadi L, Adami S, Tato L. Early bisphosphonate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 2006; 149: 174-9.
29. Semler O, Beccard R, Palmisano D, et al. Reshaping of vertebrae during treatment with neridronate or pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 321-7.

30. Beccard R, Fricke O, Land C, et al. Vertebral deformities in osteogenesis imperfecta. Effects of i.v. neridronate therapy in children and adolescents. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2009; 12: 1237-41.
31. Sarraf KM. Images in clinical medicine. Radiographic zebra lines from cyclical pamidronate therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: e5.
32. Maines E, Monti E, Doro F, Morandi G, Cavarzere P, Antoniazzi F. Children and adolescents treated with neridronate for osteogenesis imperfecta show no evidence of any osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Metab* 2011.
33. Chahine C, Cheung MS, Head TW, Schwartz S, Glorieux FH, Rauch F. Tooth extraction socket healing in pediatric patients treated with intravenous pamidronate. *J Pediatr* 2008; 153: 719-20.
34. Phillipi CA, Remington T, RD S. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Oct 8; (4): CD005088, 2008.
35. Edouard T, Glorieux FH, Rauch F. Relationship between Vitamin D status and bone mineralization, mass and metabolism in children with Osteogenesis imperfecta: Histomorphometric study. *J Bone Miner Res* 2011.
36. Engelbert RH, Pruijs HE, Beemer FA, Helders PJ. Osteogenesis imperfecta in childhood: treatment strategies. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 1590-4.
37. Semler O, Fricke O, Vezyroglou K, Stark C, Schoenau E. Preliminary results on the mobility after whole body vibration in immobilized children and adolescents. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7: 77-81.
38. Beck K, Stark C, Semler O, Schönau E. Auf die Beine – Ein Reha-Konzept für Kinder. *PT interdisziplinäre* 2011: 1-16.
39. Koerber F, Schulze Uphoff U, Koerber S, Schonau E, Maintz D, Semler O. Introduction of a new standardized assessment score of spine morphology in osteogenesis imperfecta. *Rofo* 2012; 184: 719-25.

PD Dr. med. Oliver Semler
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinik Köln
Kerpener Straße 62
50937 Köln
Tel.: +49 (0) 221-4 78 43 61
Fax: +49 (0) 221-4 78 34 79
E-Mail: joerg.semmler@uk-koeln.de

ISBN 978-3-924691-40-1

FERRING

ARZNEIMITTEL

07484713