

**Kinderklinik und Kinderpoliklinik der Technischen Universität
München - Kinderklinik München Schwabing**

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. St. Burdach)

Frakturlokalisationen bei Osteogenesis Imperfecta

Martin Pachmann

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

- 1. Univ.-Prof. Dr. Dr. B. Pontz**
- 2. Priv.-Doz. Dr. R. H. A. Lampe**

Die Dissertation wurde am 25.09.2006 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.10.2006 angenommen.

Meiner Frau Bettina
und meinen Kindern
Jakob und Luis gewidmet

1	Einleitung und Fragestellung	6
1.1	Grundlagen der OI	7
1.1.1	Geschichtlicher Überblick:.....	7
1.1.2	Klassifikationssysteme	10
1.1.3	Molekulargenetische und Biochemische Grundlagen der OI	15
1.1.3.1	Grundstruktur des Typ I-Kollagens	15
1.1.3.2	Mutationen bei OI	17
1.1.3.3	Genetische Grundlagen von OI Typ I	17
1.1.3.4	Genetische Grundlagen der Formen II, III und IV	18
1.1.4	Klinisches Erscheinungsbild.....	20
1.1.4.1	Extraskeletale Manifestationen:.....	21
1.1.4.2	OI Typ I	22
1.1.4.3	OI Typ II	23
1.1.4.4	OI Typ III	24
1.1.4.5	Osteogenesis Imperfecta Typ IV	25
1.1.5	Diagnose und Differentialdiagnose.....	27
1.1.5.1	Pränatale Diagnosestellung:.....	27
1.1.5.1.1	Sonographie.....	27
1.1.5.1.2	Molekulargenetische und Biochemische Nachweismethoden.....	27
1.1.5.1.3	Radiologische Untersuchungen.....	27
1.1.5.2	Differentialdiagnose.....	28
1.2	Therapieoptionen.....	29
1.2.1	Behandlung der letalen Formen der OI (Typ II)	29
1.2.2	Behandlung der nichtletalen Formen.....	29
1.2.2.1	Chirurgischer Ansatz	30
1.2.2.2	Orthopädisch/krankengymnastisch/physikalischer Ansatz.....	31
1.2.2.3	Systemische / medikamentöse Therapie	33
1.2.2.4	Kausale Therapie	37
1.2.3	Genetische Beratung	39
1.2.4	Prognose:	40
2	Problemstellung.....	41
3	Patientenkollektiv, Datenmaterial und Methoden:	43
3.1	Patientenkollektiv und Datenmaterial:.....	44
3.2	Methoden.....	45
3.2.1	Allgemeine Frakturlehre:	45
3.2.2	Angabe der Frakturlokalisierung:.....	45

3.2.2.1	AO-Klassifikation.....	45
3.2.2.2	Klassifikation der untersuchten Frakturen.....	47
3.2.2.3	Ausnahmen und Ergänzungen:.....	48
3.2.2.4	Definition der Frakturstelle :.....	50
3.2.2.4.1	Querfrakturen.....	50
3.2.2.4.2	Schräg- und Spiralfrakturen.....	50
3.2.2.4.3	Mehrfragmentfrakturen und Frakturen mit Biegungskeil:.....	51
3.2.2.5	Prozentrang als Angabe der Frakturlokalisierung:.....	51
3.2.3	Angabe der Frakturart:.....	52
3.3	Weitere mögliche Fehlerquellen.....	53
3.4	Statistische Auswertung.....	53
4	Ergebnisse.....	54
4.1	Patientengut:.....	54
4.2	Beobachtungszeiträume.....	55
4.3	Frakturen.....	57
4.4	Aufschlüsselung nach betroffenen Knochen.....	60
4.4.1	Femur:.....	60
4.4.2	Humerus:.....	62
4.4.3	Tibia.....	64
4.4.4	Fibula.....	66
4.4.5	Radius.....	68
4.4.6	Ulna.....	70
4.4.7	Sonstige Frakturen:.....	72
4.4.8	Frakturlokalisationen im Vergleich:.....	73
4.5	Subgruppenanalyse:.....	74
4.5.1	OI Typ I.....	74
4.5.2	OI Typ III.....	78
4.5.3	OI Typ IV.....	82
4.6	Statistische Analyse der Daten:.....	86
4.6.1	Auswertung der OI-Typen gegeneinander.....	87
4.6.2	Statistische Auswertung der langen Röhrenknochen untereinander.....	88
4.6.3	Statistische Auswertung der langen Röhrenknochen nach Lebensalter und Typ OI	89
4.7	Patientenbefragung.....	90
5	Diskussion.....	95
5.1	Qualität der gesammelten Daten:.....	95
5.1.1	Vollständigkeit der erhobenen Daten.....	95

5.1.2	Patientenbefragung.....	97
5.2	Frakturfrequenzen je Typ OI	98
5.3	Frakturlokalisierung entlang der Knochenlängsachse:	99
5.3.1	Altersverteilung der Frakturen:.....	99
5.3.1.1	Gesamtkollektiv.....	99
5.3.1.2	OI Typ I	99
5.3.1.3	OI Typ III	100
5.3.1.4	OI Typ IV.....	100
5.3.1.5	Vergleich der Frakturfrequenzen der OI-Typen	101
5.3.2	Verteilung der Frakturen auf das Skelettsystem	102
5.3.2.1	Verteilung der ausgewerteten Frakturen.....	103
5.3.2.1.1	Frakturen der unteren Extremitäten.....	103
5.3.2.1.2	Frakturen der oberen Extremitäten.....	103
5.3.2.1.2.1	OI Typ I	104
5.3.2.1.2.2	OI Typ III	104
5.3.2.1.2.3	OI Typ IV.....	105
5.3.3	Frakturlokalisierungen entlang der untersuchten langen Röhrenknochen.....	106
5.3.3.1	Femur	106
5.3.3.2	Tibia	106
5.3.3.3	Fibula	107
5.3.3.4	Humerus	107
5.3.3.5	Radius.....	107
5.3.3.6	Ulna	108
5.3.4	Frakturarten	109
5.3.5	Statistik	110
5.3.5.1	Frakturfrequenzen.....	110
5.3.5.2	Frakturlokalisierungen	111
5.4	Vergleich mit einer „Normalbevölkerung“	112
5.5	Konsequenzen aus den erhobenen Daten.....	116
6	Zusammenfassung:.....	119

Abkürzungsverzeichnis:

OI = Osteogenesis Imperfecta

DI = Dentinogenesis Imperfecta

1 Einleitung und Fragestellung

Unter Osteogenesis Imperfecta (OI) wird eine heterogene Gruppe angeborener Erkrankungen zusammengefasst, deren gemeinsames Merkmal die erhöhte Knochenbrüchigkeit ist. Trotz mannigfaltiger therapeutischer Bemühungen ist keine der Formen ursächlich heilbar. Die betroffenen Personen sind je nach Ausprägung der Erkrankung in erster Linie durch die verminderte Belastbarkeit des Skelettsystems und die zum Teil entstehenden Deformitäten beeinträchtigt.

Um die zur Verfügung stehenden orthopädischen und medikamentösen Therapieoptionen dem Risiko entsprechend einsetzen zu können, ist eine systematische Untersuchung der Frakturraten und –Lokalisationen nützlich. Auch kann durch Kenntnis eines für OI typischen Frakturverteilungsprofils die Abgrenzung zu anderen Differentialdiagnosen wie zum Beispiel der Kindesmisshandlung erleichtert werden.

In dieser Arbeit erfolgt eine systematische Untersuchung der Frakturlokalisationen und Frakturarten von Patienten mit OI von der Geburt bis zum zehnten Lebensjahr. Mit diesen Daten soll geklärt werden, ob ein für OI generell oder die einzelnen Subtypen charakteristisches Frakturprofil existiert und welche therapeutischen Optionen daraus abgeleitet werden können. Zudem werden diese für OI erstellten Frakturprofile mit Frakturhäufigkeiten bei sonst gesunden Kindern verglichen, um zu klären, ob sich diese Profile signifikant unterscheiden und ob daraus diagnostische oder therapeutische Schlussfolgerungen gezogen werden können.

1.1 Grundlagen der OI

Das führende Symptom der Erkrankungen, die durch den Begriff OI zusammengefasst werden, ist die erhöhte Knochenbrüchigkeit. Dabei reicht die Spanne der Frakturfrequenz von Symptomlosigkeit ohne eine einzige Fraktur im Laufe des Lebens und nur auf molekularer Ebene nachweisbarem Kollagendefekt bis zu multiplen Frakturen und letalen Verlauf im Neugeborenenalter durch Instabilität des Skelettsystems und des Bindegewebes. Mit einer geschätzten Prävalenz von 1:10.000 für Typ I und 1:20.000 für die Typen II, III und IV zählt OI zu den häufigsten angeborenen Bindegewebserkrankungen [91, S. 1480].

Zu den häufigsten assoziierten Erscheinungen zählen je nach Form der OI eine verminderte Körperendgröße und verzögertes Wachstum, deformierte Knochen, eine als Dentinogenesis imperfecta (DI) bezeichnete Zahnbildungsstörung, eine oft schon im frühen Erwachsenenalter beginnende Schwerhörigkeit, blaue Skleren, Haut und Gelenkerscheinungen sowie weitere Symptome der Bindegewebsschwäche.

Durch Vererbungs- und Genanalysen konnte gezeigt werden, dass das Krankheitsbild bei fast allen Betroffenen durch Mutationen eines der beiden für Typ I-Kollagen codierenden Gene (COL1A1 und COL 1A2) hervorgerufen wird.

1.1.1 Geschichtlicher Überblick:

Seit mehr als 100 Jahren ist eine Krankheitsentität bestehend aus der Symptomtrias erhöhte Knochenbrüchigkeit, blauen Skleren und Schwerhörigkeit bekannt. Nach Seedorf, der 1949 eine ausführliche Zusammenfassung der geschichtlichen Beschreibungen der OI veröffentlichte, ist der erste Fall, bei dem OI vermutet werden muss, ein dänischer Prinz, Ivar Benløs („der Knochenlose“), der auf einem Schild in die Schlacht getragen werden musste und auf seinen deformierten Beinen nicht laufen konnte. Er soll Knorpel statt Knochen gehabt haben.

In jüngerer Zeit sind allerdings Knochenfunde gemacht worden, die ein weiter zurückliegendes Vorkommen der Erkrankung dokumentieren. So muss als erster Fall einer als gesichert geltenden OI eine ägyptischen Mumie angenommen werden, deren Alter auf etwa 1000 v. Chr. datiert wird. Diese weist die typischen Merkmale wie Schaltknochen, Zeichen unvollständiger Zahnbildung und stark verkrümmter und verdickter Beinknochen auf [42, S. 106]. Auch ein Skelett aus dem 7.Jhd n. Chr. weist ähnliche Merkmale auf.

Gegen Ende des 17. Jahrhunderts erschienen immer wieder Veröffentlichungen über ungewöhnliche Knochenbrüchigkeit und wiederholte Frakturen. Die erste überlieferte ausführlichere medizinische Annäherung an OI als Krankheitsentität verminderter Knochenstabilität ist bei Malebranche 1648 zu finden. Er berichtet über einen

zwanzigjährigen Mann mit multiplen Frakturen und Deformitäten. Laut Di Donato berichten Dry Armani und France 1716 danach von mehr als 30 Fällen [28, S. 34].

Die erste Beschreibung einer Familie mit einer erblichen Frakturneigung erschien in der Doktorarbeit des Schwedischen Chirurgen Robert Ekman. Er berichtet über eine in vier Generationen bestehende Weichheit der Knochen, die zu schweren Deformitäten führten. Er nennt das Krankheitsbild "Osteomalacia congenita".

1833 beschreibt Lobstein in seinem Pathologiebuch: "Traité d'Anatomie Pathologique" eine als "Osteopsathyrosis idiopathica" bezeichnete Krankheit, die sich durch erhöhte Knochenbrüchigkeit auszeichnet und Kinder und ältere Menschen betrifft. Er erwähnt, dass die Osteopsathyrosis mit anderen, allerdings nicht explizit genannten Organveränderungen assoziiert sein kann. Zur Pathogenese schreibt er, dass es sich um eine starke Vergrößerung der Knochenhöhle auf Kosten der Compacta handele.

Der dänische Anatom Vrolik veröffentlicht in seinen Embryologie-Studien unter anderem das Bild eines Neugeborenen mit multiplen Frakturen und sog. "Wormian Bones", Schaltknochen. Er bezeichnet dieses Bild als erster mit der heute gebräuchlichen Krankheitsbezeichnung "Osteogenesis Imperfecta".

In den nächsten Jahrzehnten wurden die Osteopsathyrosis und die OI als unterschiedliche, der Rachitis zuzuordnende Erkrankungen behandelt. 1859 wurde von Schmidt über ein kurz nach der Geburt verstorbenes Kind mit multiplen Frakturen und einer weichen Schädelkalotte, die sich wie eine zerbrochene Eierschale anfühle und Krepitationen aufweise, berichtet. Von demselben Patienten fertigte Wagner bei der Autopsie histologische Untersuchungen der Knochen an und beschreibt die Veränderungen als "Chronische Parenchymatöse Ostitis", die sich von Rachitis und anderen Ostitiden unterscheidet.

Auch Stilling wies den histologischen Unterschied zwischen OI und Rachitis nach, ebenso kam Kaufmann 1892 zu dem Schluss, dass sich OI, Rachitis und Achondroplasie histologisch unterscheiden. Durch die von Schmidt 1897 durchgeführten Untersuchungen wurde erstmals eine histologische Ähnlichkeit der bislang als eigene Entitäten gehandhabten Osteopsathyrosis und Osteogenesis Imperfecta beschrieben.

Looser kam mit seiner Vermutung, dass es sich um ein und dasselbe Krankheitsbild handele, zu einem ähnlichen Ergebnis. Er schlug dafür die Bezeichnungen Osteogenesis Imperfecta congenita und Osteogenesis Imperfecta tarda vor, die bis zur Klassifikation von Sillence Bestand haben sollten.

Bei Axman findet sich schon 1831 die Verbindung der Knochenbrüchigkeit mit weiteren assoziierten Symptomen. Er berichtet bei sich und zwei seiner Brüder von Frakturen bei minimalen Traumata, Kleinwüchsigkeit, überdehnbaren Gelenken und blauen und dünnen Skleren.

Aufgegriffen wurde diese Beschreibung 1862 von Gurlt und 1897 von Griffith, allerdings ohne Erwähnung der überdehnbaren Sehnen oder der blauen Skleren. Nach einer aktuellen Untersuchung von Weil wurde über die Brüder Axman wahrscheinlich schon 1803 von Renard und 1807 bei Strack berichtet [97, S. 8].

Der Zusammenhang zwischen blauen Skleren und Frakturneigung wurde 1896 von Spurway und 1900 von Eddowes wieder aufgenommen. Eddowes vermutete, "dass die Transparenz der Skleren einen Mangel an Qualität oder Quantität des Bindegewebes anzeigt, das die Grundstruktur verschiedener Organe des Körpers darstellt, möglicherweise den Mangel an Stabilität der Knochen der betroffenen Individuen erklärt." Buchanan und Peters beschrieben 1903 bzw. 1908 blaue Skleren als eine durch die abnormale Dünne dieser Gewebe hervorgerufene erbliche Anomalie. Als Peters von Eddowes Veröffentlichung Kenntnis erlangte, untersuchte er seine Patienten erneut und fand zu seiner Überraschung eine regelmäßige Assoziation mit der von Eddowes beschriebenen Knochenbrüchigkeit.

Die Schwerhörigkeit als weiteren Teil der OI zugeordneten Symptomtrias wurde als erstes 1912 von Adair-Dighton erwähnt. Auch Bronson und van der Hoeve beschrieben 1917 eine meistens durch Otosklerose verursachte Schalleitungsstörung in Verbindung mit Frakturneigung und blauen Skleren.

Axman, Eddowes und Peters vermuteten schon Anfang des letzten Jahrhunderts, dass ein Defekt des Bindegewebes die zugrunde liegende Ursache für die vielfältigen Erscheinungsbilder der OI sein könnte.

Velpeau erkannte 1847 den Zusammenhang zwischen Frakturhäufung und Schultergelenksdislokationen. Auch in späteren Veröffentlichungen wird immer wieder auf die Überstreckbarkeit der Gelenke hingewiesen.

Die 1940 zusammengefassten Untersuchungen von Bauer wiesen auf einen generalisierten mesenchymalen Defekt als Ursache der OI hin. Von ihm wurde auch die Miteinbeziehung der Zähne, der Haut und der Blutgefäße ausführlich beschrieben. Aufbauend auf die Untersuchungen von Looser vermuteten Bauer und Knaggs in einer abnormalen Kollagenbildung die Ursache für eine gestörte Osteoblastenfunktion, die zu einer unreifen und insuffizienten Knochenstruktur und zu einem abnormalen Remodeling führten.

Über eine DI als bernsteinfarbige und opaleszierende Verfärbung der Zähne allerdings ohne eine Verbindung zu vermehrter Knochenbrüchigkeit berichtete Barret 1882.

Den Zusammenhang einer gestörten Zahnbildung mit OI beschrieb Preiswerk 1912.

Die Untersuchungen zum Erbgang der Erkrankung, der schon von Eckman aufgegriffen worden war, konnten vor allem durch Kleyn, Bell, Bauer, Seedorf und Sillence erweitert werden. [Modifiziert nach 97, S. 6-9]

1.1.2 Klassifikationssysteme

Die durch erhöhte Knochenbrüchigkeit gekennzeichneten und mit dem Begriff OI zusammengefassten Erkrankungen zeichnen sich durch ein hohes Maß an klinischer Variabilität in Schwere und Verlauf des Krankheitsbildes und Heterogenität des Vererbungsmodus aus.

Daher wurde immer wieder versucht, Fälle mit Gemeinsamkeiten in Manifestation und Verlauf zu Gruppen zusammenzufassen, um eine Aussage über die Prognose und das Wiederholungsrisiko machen zu können.

1906 war Looser aufgefallen, dass die zunächst als unterschiedliche Krankheiten aufgefassten von Lobstein beschriebene Osteopsathyrosis und die von Vrolik untersuchte Osteogenesis Imperfecta Gemeinsamkeiten aufwiesen. Er schuf die Einteilung in Osteogenesis Imperfecta tarda Lobstein als Erwachsenenform und Osteogenesis Imperfecta congenita als angeborene Form.

Durch die Entdeckung immer neuer Fälle, die sich nicht eindeutig einer der beiden Formen zuordnen ließen, wurde die Insuffizienz dieser einfachen Klassifikation deutlich. Dies trat insbesondere bei den milden Fällen auf, wenn sich eine Fraktur neigung zeitlich nicht eindeutig zuzuordnen ließ. Auch ließ sich anhand dieser Einteilung keine Aussage über Vererbungsmodus und Wiederholungsrisiko machen.

Seedorf versuchte durch eine Unterscheidung der „tarda“-Form in „gravis“- und „levis“- Fälle zumindest einen Teil dieses Mankos zu beheben. Demnach zeichnet sich die „gravis“-Form dadurch aus, dass die Fraktur neigung bereits vor Ende des ersten Lebensjahres auftritt, während bei der „levis“-Form Frakturen erst später in Erscheinung treten.

Als bekannt wurde, dass die pathologischen Veränderungen bei OI wohl auf einer qualitativen oder quantitativen Störung des Kollagens beruhen, schuf Smith auf der Basis der Menge polymeren Kollagens in Hautbiopsien eine weitere Einteilung. Nach dieser sollten der Gruppe A Fälle mit milder Ausprägung, blauen Skleren und quantitativ vermindertem Kollagen zugeordnet werden, der Gruppe B Fälle mit schwererer Ausprägung, normal gefärbten Skleren und normalem Kollagenanteil und der Gruppe C die letalen Fälle, die sich durch eine Abwesenheit normalen Kollagens auszeichneten [89, S 34 ff].

Eine neue und bis heute anerkannte Klassifikation wurde 1977 von Silience vorgestellt. Er orientierte sich bei seiner Einteilung an Röntgenbildern, klinischen Krankheitsbild und am Vererbungsmodus. Danach teilte er die Patienten in vier mit römischen Ziffern (I-IV) bezeichnete „Typen“ ein. [86, S. 1042]

Tabelle 1: Klassifikation der OI-Formen nach Sillence mit erster Modifikation 1981 nach Vorliegen DI (Subgruppen IA, IB und IVA und IVB)

Typ	Vererbungsmodus	Klinisches Erscheinungsbild	Farbe der Skleren	DI
I	Autosomal Dominant	leichter Verlauf: Normale Körpergröße, wenig Deformitäten, leichte Frakturneigung, 50% Schwerhörigkeit	Blau	Untergruppe A: ohne DI Untergruppe B: mit DI
II	Autosomal Rezessiv	Letale Form: Schwerste Deformitäten, multiple Frakturen bereits im Mutterleib	Blau	
III	Autosomal rezessiv	Schwere Form: Endgröße deutlich reduziert, mittlere bis schwere Deformitäten, starke Frakturneigung, Lebenserwartung deutlich herabgesetzt, häufig Schwerhörigkeit	weiß bis blass-blau	gehäuft
IV	Autosomal Dominant	variable Form: Endgröße variabel, keine bis mäßige Deformitäten, mäßige bis mittlere Frakturneigung, Schwerhörigkeit selten	weiß bis blass-blau	Untergruppe A: ohne DI Untergruppe B: mit DI

In dieser Tabelle sind bereits von Sillence selbst später eingebrachte Modifikationen berücksichtigt, die zeigen, dass mit erweitertem Wissen zusätzliche Unterteilungen notwendig wurden.

So revidierte Sillence seine eigene Klassifikation wiederholt, um sie an den erweiterten Wissensstand anzupassen. So fügte er 1981 der Klassifikation der Typen I und IV je nach Gebiss-Symptomatik jeweils eine Untergruppe A und B hinzu (A ohne, B mit DI) [87, S. 21]. Auch diskutierte er 1978 einen weiteren Typ V, der sich durch einen autosomal-rezessiven Erbgang, erhöhte Knochenbrüchigkeit und überstreckbare Gelenke bei normaler Sklerafärbung auszeichne. Die letzte Änderung konnte sich jedoch nicht allgemein durchsetzen. Die phänotypische Vielschichtigkeit des Typs II veranlasste ihn 1988, eine weitere Unterteilung in die Subtypen IIA bis IIC vorzunehmen [88, S. 10]

Tabelle 2: Klassifikation nach Sillence, Modifikation 1984 mit Unterteilung des Typs II in Subtypen IIA, IIB, IIC

IIA	Wiederholungsrisiko 19%, kleiner, breiter Körperbau, teleskopartig verkürzte lange Röhrenknochen, Abwinkelung der Tibia, kontinuierlich perlschnurartige Rippen, autosomal rezessiver Erbgang (evtl. auch AD möglich)
IIB	kleiner, breiter Körperbau, Abwinkelung der Tibia, normale Rippen oder einzelne perlschnurartige Formationen, autosomal rezessiver Erbgang (evtl. auch autosomal-dominant möglich)
IIC	etwas größerer, schlanker Körperbau, unregelmäßig gestaltete, gerade lange Röhrenknochen mit multiplen Frakturen, perlschnurartige Rippen, autosomal rezessiver Erbgang

Erweiterungen und Ergänzungen wurden, auch in jüngster Zeit, immer wieder vorgeschlagen. Auch entstand mit zunehmendem Wissen über die molekularen Grundlagen der Wunsch, die Betroffenen nach biochemischen Gesichtspunkten zu unterscheiden. So schlug Cole 1996 eine Unterteilung entsprechend der Reduktion des regulären Kollagens oder der Anwesenheit irregulärer Kollagenmoleküle vor. Danach ordnet er die verschiedenen OI-Typen nach der Sillence'schen Klassifikation den Veränderungen beim Kollagen zu.[24, S. 239]

Tabelle 3: Klassifikation nach Cole, Differenzierung nach Kollagen-Veränderungen mit Zuordnung zu den numerischen Typen nach Sillence

Veränderungen des Typ-I-Kollagens	Erbgang	Zuordnung zur Sillence'schen Klassifikation
Moderate Reduktion normalen Typ-I-Kollagens	Haploinsuffizienz	Typ IA
Anwesenheit abnormalen Typ-I-Kollagens	Dominant	Typen III, IB, IIA, IIC, IV
Schwere Reduktion normalen Typ-I-Kollagens	Dominant	Typ IC
Sehr schwere Reduktion normalen Typ-I-Kollagens	Dominant	Typ IIC

Byers ergänzt die Sillence'sche Klassifikation in seinem Update zu Osteogenesis Imperfecta um die bisher beobachteten Mutationen. Dabei gibt er für die numerischen Typen die jeweiligen Mutationen in den COL1A1 und COL1A2-Genen an (Tabelle 4) [19, S. 606]

Tabelle 4: Modifikation der Sillence'schen Klassifikation nach Byers, Zuordnung der Art der Mutation zu den Sillence'schen Typen

Typ OI nach Sillence	Häufigster Vererbungsmodus	Häufige Mutationen
OI Typ I	Autosomal-Dominant	Null-Allel im COL1A1
OI Typ II	Autosomal-Dominant bei Neumutationen	COL1A1 und COL1A2 Ersatz von Glycinresten in der Tripelhelix Exon-Skipping Partielle Gen-Deletionen Mutationen im C-terminalen Propeptid, die mit der Kettenbildung interferieren
OI Typ III	Autosomal-Dominant	COL1A1 und COL1A2 Ersatz von Glycinresten in der Tripelhelix Exon-Skipping
	Autosomal-Rezessiv (selten)	Mutationen im COL1A2, die eine Kettenbildung verhindern Homozygote für den Ersatz von Glycinresten in der Tripelhelix
OI Typ IV	Autosomal-Dominant	COL1A1 und COL1A2 Ersatz von Glycinresten in der Tripelhelix Exon-Skipping Deletionen

Eine Erweiterung der Sillence'schen Klassifikation um einen Typ V schlugen Glorieux et al 2000 vor. Sie beschreiben einen Typ, der ähnlich wie der Typ IV nach Sillence eine DI aufweisen kann, normal gefärbte Skleren aufweist und zu hyperplastischer Kallusbildung neigt. Im Gegensatz zu den bisher untersuchten Patienten lassen sich aber keine Veränderungen in den COL-1A1- und COL-1A2-Genen nachweisen. Die Autoren gehen daher von einer nicht exakt definierten Störung in der posttranslationalen Prozessierung der Moleküle aus [39, S. 1657]. Im Jahr 2002 fügte er noch einen Typ VI hinzu, bei dem sich ebenfalls kein Defekt in den für Kollagen-Typ I kodierenden Genen nachweisen lässt. Phänotypisch findet sich neben der Frakturneigung eine Osteopenie, histologisch lässt sich ein Mineralisationsdefekt nachweisen [40, S. 33].

Von Ward wurde diese Typisierung noch um einen Typ VII erweitert, der bislang nur in einer Sippe in Quebec diagnostiziert wurde. Auffälliges Merkmal ist hier neben der erhöhten Frakturneigung eine Rhizomelie [96, S. 16].

Zusammenfassend ergibt sich damit eine Erweiterung der Sillence'schen Klassifikation um die OI-Typen V-VII, bei denen keine Mutationen im Bereich der für Kollagen Typ I kodierenden Gene nachgewiesen werden kann:

Tabelle 5: Erweiterung der Silience'schen Klassifikation um die Osteogenesis-Imperfecta-Typen V-VII. [Modifiziert nach 81, S. 1378]

Typ OI	Vermuteter Verebungsweg	Klinischer Schweregrad	Typisches Erscheinungsbild	Mutationsort
Typ V	Autosomal dominant	Moderate Deformitäten	Fast normale oder nur gering verminderte Körpergröße. Hyperplastische Kallusbildung. Häufig dislozierter Radiuskopf durch verknöcherte Membrana interossea zwischen Radius und Ulna. Keine Blaufärbung der Skleren, keine DI	Unbekannt
Typ VI	Unbekannt	Moderat bis schwere Deformierung	Mäßig verminderte Körpergröße, meist skoliotische Veränderung der Wirbelsäule. Keine DI. Osteoidansammlung im Knochengewebe. Fischschuppenartige Anordnung der Knochenlamellen.	Unbekannt
Typ VII	Autosomal rezessiv	Moderate Deformitäten	Gering verminderte Körpergröße. Verkürzung von Humerus und Femur. Coxa vara. Keine Blaufärbung der Skleren, keine DI	Chromosom 3p22-24

In die OI-Klassifikation wurden auch das Bruck-Syndrom (Typ VIII), bei welchem ein Defekt der knochenspezifischen Lysyl-Hydroxylase vorliegt und das zu einem klinischen Bild ähnlich dem der OI Typ II/IV führt, sowie das seltene Cole-Carpenter-Syndrom (Typ IX) mit Craniosynosthose und Proptosis eingeführt.

In dieser Doktorarbeit wurde nur die Einteilung nach den OI-Typen I bis IV berücksichtigt, da die Erweiterungen um die Typen V-VII sowie der Zusammenhang des Cole-Carpenter-Syndroms und des Bruck-Syndroms mit OI erst nach vollständiger Erhebung der Patientendaten publiziert wurden und im Patientengut keine Betroffenen der Formen V mit VIII dokumentiert sind

1.1.3 Molekulargenetische und Biochemische Grundlagen der OI

Eine der grundlegenden Voraussetzungen für die Entwicklung mehrzelliger Lebewesen ist die Anwesenheit einer gegen äußere Einflüsse stabilen Struktur, welche die Stabilität und Integrität des Zellverbandes sichert.

Diese Aufgabe wird in erster Linie durch das Kollagen, zum Teil in Verbindung mit Proteoglycanen, Glycopeptiden und anderen Molekülen, übernommen. Auch im menschlichen Körper zählt das Kollagen zu den quantitativ häufigsten Molekülen. Dabei sorgt es vor allem in Sehnen, Knochen, Bindegewebe und vielen anderen Geweben vor allem für mechanische Festigkeit.

Bis Ende des Jahres 2002 konnten für mindestens 25 verschiedene Kollagentypen molekulare Struktur und Gensequenz entschlüsselt werden, wobei die tatsächliche Anzahl der unterschiedlichen im menschlichen Körper vorkommenden Kollagentypen noch nicht feststeht.

Am besten untersucht und im menschlichen Körper auch quantitativ am bedeutsamsten sind die Typ I Kollagenmoleküle. Bei einem Großteil der OI-Patienten sind Störungen im für Typ I-Kollagen codierenden Genom zu finden.

Die Familie der für Kollagen codierenden Gene besteht aus über 28 Mitgliedern, die über mindestens 12 Chromosomen verteilt sind. Die für das aus zwei verschiedenen Unterketten, $\alpha 1(I)$ und $\alpha 2(I)$, bestehenden Typ I-Kollagen codierenden Gene verteilen sich auf zwei Gene, dem COL1A1 auf Chromosom 17q21-q22 und COL1A2 auf 7q21-q22.

Die für fibrilläres Kollagen codierenden Gene weisen Ähnlichkeiten in Struktur und Intron-Exon-Sequenz auf.

1.1.3.1 Grundstruktur des Typ I-Kollagens

Gemeinsames Merkmal aller Kollagentypen ist der trimere Aufbau aus drei Untereinheiten, wobei es sich um homo- oder heterotrimere Moleküle handeln kann. Diese Untereinheiten verfügen jeweils über eine helikale Struktur, die sich durch Quervernetzung untereinander zu einer Tripelhelix assoziieren und damit dem Molekül seine charakteristische Form geben.

Im Typ I-Kollagen handelt es sich um ein Heterotrimer aus zwei $\alpha 1$ - und einer $\alpha 2$ -Ketten, welche zunächst als Propeptid (pro $\alpha 1(I)$ und pro $\alpha 2(I)$) gebildet werden. Diese verfügen jeweils über zwei helikale Ketten von 36 und 1016 Aminosäureresten. Der kurze N-terminale helikale Bereich besitzt eine hohe Denaturierungstemperatur und scheint am ehesten der Stabilisierung dienen, der sich daran anschließende längere Bereich bildet die für die charakteristische gestreckte Struktur verantwortliche Tripelhelix. Daran schließt sich im Falle der pro $\alpha 1$ -Kette ein aus 28 Aminosäureresten gebildetes Telopeptid an, an dem die C-terminale Prokollagenase angreift. Die restlichen 220 Aminosäuren bilden eine „globuläre“

Struktur, die Disulfidbrücken innerhalb und unter den Ketten beherbergt. Durch diesen Anteil wird die Zusammenlagerung der pro α -Ketten erleichtert, die Löslichkeit innerhalb der Zelle gewährleistet und die weitere Prozessierung bestimmt.

Beide helikalen Kettenelemente der einzelnen pro α -Ketten weisen die charakteristische Sequenz von Gly-X-Y als repetitives Triplet auf, wobei die Position Y in etwa einem Drittel der Fälle von der Aminosäure Hydroxyprolin eingenommen wird.

Durch die Anwesenheit der kleinsten Aminosäure Glycin an jeder dritten Stelle kann sich die Kette zu einer linksgewandten einzelsträngigen Helix formen, die posttranslational mit den anderen beiden Ketten durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen der Aminogruppe des Glycins und der Carbonylgruppe des an X-Position stehenden Aminosäurerestes stabilisiert wird. Zusätzlich werden noch weitere Wasserstoffbrücken an anderen Positionen ausgebildet.

Die entstehende rechtsgewandte Tripelhelix wird prozessiert, transportiert und schließlich in den Extrazellulärraum sezerniert. Dort werden die C- und N-terminalen Enden der Kollagenmoleküle weiter modifiziert.

Im Extrazellulärraum aggregieren die Moleküle in Einstülpungen in der Zellmembran rasch zu geordneten Strukturen. Die hohe Konzentration von Kollagenmolekülen führt zu einer nicht-enzymatischen Formation von Kollagenfibrillen, wobei sich die Zusammenlagerung in erster Linie nach den geladenen und hydrophoben Gruppen an der Oberfläche der Kollagenmoleküle richtet. Die Anordnung geschieht in paralleler Formation mit einer Überlappung von etwa einem viertel der Moleküllänge. Man vermutet, dass sich die Anordnung der entstandenen Kollagenfibrillen zu höheren Strukturen nach der Anwesenheit und Quantität anderer Kollagentypen und Molekülen wie Proteoglycanen oder anderen Glycoproteinen richtet, die genauen Mechanismen sind bislang noch nicht vollständig erforscht.

In den Kollagenmolekülen findet sich, wie oben beschrieben, eine hohe Dichte an repetitiven und unabdingbaren Glycinresten in den tripelhelikalen Abschnitten. Eine Veränderung eines der ersten beiden für Glycin codierenden Basenpaaren führt zu einem Ersatz durch eine andere Aminosäure, deren Seitenkette nicht mehr in den zentralen Bereich der Kette passt. Diese Voraussetzung führt dazu, dass eine Veränderung nur eines einzigen Basenpaares an einer dieser Stellen eine mangelnde Ausbildung der Tripelhelix und damit bereits eine Veränderung des Phänotyps bei Heterozygoten zur Folge haben kann. Die große Anzahl an Exons und deren Neigung zum Verlust führt zu weiteren 200 vulnerablen Stellen in jedem Gen. Des Weiteren ist ohne die passende globuläre Struktur am Carboxyl-terminalen Ende eine Ausbildung der tripelhelikalen Struktur nicht möglich. Auch die Tatsache, dass Kollagenfibrillen aus vielen identischen Untereinheiten aufgebaut sind, kann bei Anwesenheit

irregulärer Kollagenmoleküle leicht zu einem Defizit in Aufbau und Funktion und zu einem gesteigerten Abbau der Moleküle führen.

Daraus wird ersichtlich, dass bei den für Kollagen codierenden Genen, die zwar an sich keine hohe Mutationsrate aufweisen, schon kleinste Mutationen zu einem ein Defizit in Struktur und Funktion führen und damit einen geänderten Phänotyp zur Folge haben können.

1.1.3.2 Mutationen bei OI

Bis Ende 2000 konnten über 220 verschiedene Mutationen [30, S. 181-187] ausgemacht werden, die zu einem OI-Phänotyp führen. Alle bisher entschlüsselten Mutationen befinden sich auf für Kollagen-Typ I codierenden Genregionen, obwohl es Hinweise gibt, dass auch andere Mutationen zu einem OI-Phänotyp führen können [39, S. 16]. In den meisten auf biochemischem Level untersuchten Fällen findet sich entweder eine quantitative Verminderung normalen Typ I-Kollagens oder die Anwesenheit von abnormalen Kollagenmolekülen.

1.1.3.3 Genetische Grundlagen von OI Typ I

OI Typ I ist die mildeste Form der OI-Typen, die bisherigen Forschungsergebnisse lassen den Schluss zu, dass die Ursache in einer verminderten Produktion normaler Typ-I Kollagenmoleküle liegt. Es handelt sich also um eine vorwiegend quantitative Anomalie, bislang konnte nur selten eine Produktion irregulärer Kollagenmoleküle nachgewiesen werden, in diesen Fällen intrazellulär. Bei den meisten Patienten liegen Mutationen vor, die zu verfrühten Kettenabbrüchen führen. In den meisten Fällen handelt es sich um irreguläre STOP-Codon. Dadurch werden die irregulären mRNA-Moleküle nicht aus dem Zellkern ausgeschleust und im Zellkern wieder abgebaut, ohne zur Translation zu einem Protein zu führen.

Auch Frameshift-Mutationen im COL1A1-Gen können Ursachen einer verminderten Produktion regulärer COL1A1-Transkripte darstellen. Seltener handelt es sich um Mutationen in der Domäne des C-terminalen Propeptids, die den Einbau der veränderten pro α 1-Ketten in das trimere Molekül verhindern oder um solche, die den Promotor des COL1A1-Genes inaktivieren.

Der Ort der Mutation differiert also, führt jedoch zu einem vergleichbaren Ergebnis, nämlich zu einer bis zu 50%-igen Reduktion der Kollagensynthese. Die Reduktion der gebildeten trimeren Moleküle, die sonst aus je einer pro α 2(I)-Kette und zwei pro α 1(I)-Ketten bestehen, rührt daher, dass durch das Missverhältnis aus normaler Menge von pro α 2(I)-Ketten und halbnormaler Menge an pro α 1(I)-Ketten die Hälfte der pro α 2(I)-Ketten mangels Kombinationspartner nicht zu trimeren Molekülen zusammengebaut werden kann.

Möglicherweise könnte auch eine Mutation im COL1A2-Gen zu einer verminderten Produktion normaler Kollagenmoleküle führen. Cole beschreibt zwei solcher Mutationen, bei welchen es zu Missplicing der Exons 7-11 im einen und Missplicing der Exons 10-17 im anderen Fall kam. In beiden Fällen zeigte sich phänotypisch OI Typ IB. Intrazellulär konnte zwar eine Produktion irregulärer Kollagenmoleküle nachgewiesen werden, diese wurden jedoch nicht in die Tripelhelix eingebaut.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass in den meisten bislang untersuchten Fällen die fehlende Expression eines Allels des COL1A1-Gens zu einer bis zu 50%igen Verminderung der Kollagensynthese bei qualitativ normalem Typ I-Kollagen führt [91, S. 1481], dass aber auch bei Produktion irregulärer Moleküle der Phänotyp durch den fehlenden Einbau oder die intrazelluläre Degradation zustande kommen kann.

1.1.3.4 Genetische Grundlagen der Formen II, III und IV

Während die Mutationen, die zum OI Typ I-Phänotyp führen, auf zellulärer Ebene eher homogen sind, ist bei den schwerer verlaufenden Fällen und bei OI Typ IV keine derartige Einheitlichkeit der Zuordnung von Genotyp zu Phänotyp zu erkennen.

Patienten, bei denen durch Mutationen im helikalen Bereich der $\alpha 1(I)$ oder $\alpha 2(I)$ -Ketten die Glycinreste, die an fast jeder dritten Position zu finden sind, durch andere Aminosäuren ersetzt wurden, wiesen phänotypisch die OI-Typen II, III und IV auf. Auf molekularer Ebene konnte eine quantitative und, im Gegensatz zu OI Typ I, in den meisten Fällen auch eine qualitative Veränderung der Kollagenmoleküle nachgewiesen werden. Warum die nachgewiesenen Mutationen solch unterschiedliche Schweregrade des Phänotyps verursachen, konnte bislang noch nicht geklärt werden. Angeschuldigt wird unter anderem eine beschleunigte Degeneration der Kollagenmoleküle.

Als ein weiterer möglicher Zusammenhang wurde diskutiert, dass die Ausprägung des Phänotyps umso schwerer ausfällt, je näher die Mutation am Carboxy-terminalen Ende der Helix liegt. So sollen Mutationen am Carboxy-terminalen Ende den Phänotyp II hervorrufen, zentrale Mutationen den Phänotyp III und schwerere Formen von Typ IV und Amino-terminale Mutationen mildere Formen des Phänotyps III und IV (Typen analog der Sillence'schen Klassifikation).

Auch andere Mutationen können unterschiedliche OI-Phänotypen hervorrufen, allerdings konnte hier kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Lokalisation der Mutation und Schweregrad der Erkrankung nachgewiesen werden.

So wurden Mutationen in fast allen Bereichen der COL1A1 und COL1A2-Gene nachgewiesen, die aus Punktmutationen, Frameshift-Verschiebungen, Missplicing und Exon-Skipping bestanden. Diese Veränderungen führten zur Produktion irregulärer Kollagenmoleküle, die zu den phänotypisch erkennbaren Veränderungen der

Gewebeigenschaften führten. Auffälligerweise konnte extrazellulär in den meisten Fällen eine Konzentration irregulärer Kollagenmoleküle nachgewiesen werden, die deutlich unterhalb der erwarteten Produktion lag. Eine mögliche Folgerung daraus ist, dass ein Teil dieser Moleküle bereits intrazellulär wieder abgebaut wird.

Zusätzlich ist der Schweregrad in besonderem Maße von der posttranslationalen Modifikation abhängig. So konnte gezeigt werden, dass identische Mutationen zu unterschiedlichen OI-Phänotypen führen können [63, S. 197], dieses Phänomen wird auf unterschiedliche posttranslationale Modifikationsmechanismen zurückgeführt.

Der Zusammenhang von Genotyp und Phänotyp ist weiterhin nicht eindeutig geklärt und Gegenstand der aktuellen Forschung.

1.1.4 Klinisches Erscheinungsbild

Ebenso wie die Krankheitsentität nicht einheitlich gestaltet ist, gibt es vom biochemischen Nachweis abgesehen kein pathognomonisches Symptom, das per se zur Diagnose einer Form der OI führen würde.

Zentrales Symptom der Erkrankung ist die erhöhte Knochenbrüchigkeit. Diese kann in allen Variationen vorliegen. So ist es möglich, dass bei Eltern, die lebenslang keine einzige Fraktur erlitten haben, durch die familiäre Diagnostik wegen eines schwerer betroffenen Nachkommen die Diagnose OI gestellt wird. Patienten mit schwereren Formen können schon intrauterin multiple Frakturen erleiden, die zum Tod in den ersten Lebensstagen oder sogar schon im Mutterleib führen.

Frakturen treten oft schon bei Bagateltraumata auf. So kann zum Beispiel das bloße Anspannen der Muskulatur ohne äußere Belastung zur Fraktur führen. Im Säuglings- und Kleinkindesalter wurden Frakturen beim Wickeln, Umdrehen im Bett, Hochheben oder ohne erkennbare äußere Einflüsse beschrieben. Auch können, eher ab dem Kindesalter, beinahe alle willkürlichen und unwillkürlichen Muskelanspannungen, z.B. beim Aufsetzen, Gehen, Händedruck oder beim Niesen zu Frakturen führen [89].

Die Frakturheilung verläuft meist ungestört, eine Neigung zur hyperplastischen Kallusbildung wurde jedoch bei den OI Typen III und IV gehäuft beschrieben. Heute sind diese Patienten als OI Typ V klassifiziert. Nur in Einzelfällen wird über eine gestörte oder verzögerte Frakturheilung berichtet.

Bei den skeletalen Manifestationen finden sich teilweise progrediente Deformierungen vor allem der langen Röhrenknochen. Radiologisch erscheinen die Knochen kalksalzgemindert, dieser Befund kann mit der Knochendichtemessung quantifiziert werden. Bei den meisten Kindern finden sich sogenannte „Wormian Bones“, irreguläre mosaikartig angeordnete Knochen in der Hinterhauptsschuppe [25, S. 36]. Ein Vorhandensein von mehr als 10 dieser irregulären Knochen mit einer Größe von mehr als 6x4mm soll ein zuverlässiger Indikator für das Vorhandensein einer OI darstellen [61, S. 561].

Weitere, hauptsächlich bei schweren Formen anzutreffender radiologische Befunde sind vergrößerte knorpelige oder verkalkte Bezirke in den Epiphysen und der Wachstumszone. Diese werden „Popcorn-Epiphysen“ genannt [41, S. 353].

Die Rippen können neben auffälligen frakturbedingten perlschnurartigen Verdickungen, die vor allem bei den schweren und letalen Formen auftreten, auch markant verdickt ebenso wie deutlich dünner ausgebildet sein.

Zu den skeletalen Auffälligkeiten gehört weiterhin das kartenherzförmige Becken und eine Vorverlagerung des Acetabulums.

Von Komplikationen ist häufig die Wirbelsäule betroffen. Durch die verminderte Stabilität der Wirbelkörper kommt es bei vielen Patienten zu kyphoskoliotischen Verbiegungen, die Wirbelkörper sind oft keilartig oder fischwirbelartig verformt und neigen zu Deckplatteneinbrüchen [46, S. 214]. Auch kann es zu Spondylolisthesis und Spondylyolyse kommen [9, S. 1454].

Der Kopfschädel weist vor allem bei den schwerst betroffenen Patienten eine trianguläre Gesichtsform auf, die Schädeldecke kann dünn und eindrückbar sein.

Zum Teil durch die Knocheninstabilität bedingt, kommt es bei den milden Formen selten, bei den schwereren Formen häufig zum dysproportionierten Minderwuchs, aber auch bei milderer Formen liegt die Körpergröße oft nicht über der 10. Perzentile des Altersdurchschnitts.

1.1.4.1 Extraskelletale Manifestationen:

Ein charakteristisches Merkmal sind die vor allem bei Patienten mit OI Typ I, in geringerer Ausprägung auch bei den anderen Typen auftretenden blauen Skleren. Beim Typ I ist die Farbintensität meist hoch und bleibt mit zunehmendem Lebensalter weitgehend erhalten, wohingegen bei den Typen III und IV eher weißliche bis blaß-blaue Skleren vorherrschen, die in höherem Lebensalter zunehmend weiß werden. Diese Färbung der Sklera kann allerdings auch bei anderen Erkrankungen und bei gesunden Kindern auftreten [85, S. 184]. Als Ursache für die vermehrte Reflexion des blauen Lichtspektrums und verminderte Reflexion der übrigen Wellenlängen konnten neben einer verminderten Dicke der Sklera, die durch dünnere oder weniger kompakt angeordnete Kollagenfibrillen verursacht sein könnte, unabhängig von der Dicke der Sklera durch die ultrastrukturellen Eigenschaften veränderte optische Eigenschaften festgestellt werden [53, S. 189]. Daher sind Schwere des Krankheitsbildes und blaue Färbung der Sklera nicht konkordant. Als weitere Augensymptome können seltener Linsenektopie und Keratokonus ebenso wie ein Arcus juvenilis, Exophthalmus sowie Myopie auftreten. Ein im jungen Erwachsenenalter eintretender Hörverlust gehört zu den häufig beobachteten Erscheinungen, dieser tritt bei bis zu 50% der Betroffenen auf [36, S. 124; 72, S. 1230]. Er beruht auf einer Schalleitungsstörung, zum Teil kombiniert mit einer Schallempfindungsstörung [37, S. 244]. Die Zahnbeteiligung, DI genannt, ist ein weiteres häufiges Merkmal. Dabei kommt es zu meist opaleszenten Verfärbungen der Zähne und vermehrter Brüchigkeit. Auch treten verfrüht Abnutzungserscheinungen auf, da der Zahnschmelz eine verminderte Widerstandsfähigkeit und Härte aufweist. Nach aktuellen Studien liegt die Häufigkeit der DI bei den OI-Typen III und IV im Milchzahngebiss bei bis zu 80%, die bleibenden Zähne weisen solche Veränderungen seltener auf [66, S. 194]. Die Klassifikation nach Sillence

unterscheidet bei den Typen I und IV Patienten mit DI (Untergruppe A) und solche ohne (Untergruppe B).

Im weiteren sind häufig überstreckbare Gelenke und überdehnbare Bänder zu finden, auch die Haut weist häufig eine vermehrte Elastizität und Dehnbarkeit auf, wie sie in ähnlicher Form beim Ehlers-Danlos-Syndrom zu finden ist.

Neurologische Auffälligkeiten gehören zu den eher selten beobachteten Symptomen, es wurden Fälle von Einklemmungssymptomen des Hirnstammes, auch durch Schädelbasisfrakturen, beschrieben. Auch ein kommunizierender Hydrozephalus und durch Instabilitäten der Wirbelsäule verursachte Rückenmarksläsionen finden sich in der Literatur [22, S. 2604]. Die Intelligenz von Patienten mit nichtletalen Formen von OI ist generell nicht beeinträchtigt und bewegt sich auf dem Niveau gesunder Gleichaltriger, wenn nicht sogar darüber [93, S. 151].

Die Veränderungen des in den Gefäßen enthaltenen Kollagens kann zu Aneurysmen oder brüchigen Gefäßwänden führen. An der Niere sind Verkalkungen der Papillen und Nierensteine zu finden. Laborchemisch lässt sich oft eine Hyperkalzämie und Hyperkalzurie nachweisen. Bei einer Untersuchung der ersten zehn Lebensjahre von OI-Betroffenen traten bei zwei Kindern eine Hemihypertrophie auf [15, S. 943]. An kardialen Veränderungen wurden Septumdefekte, Veränderungen der Klappenmorphologie, und Aneurysmen der Aorta beobachtet [98, S. 62]. An gastrointestinalen Beschwerden wird gehäuft über Obstipation geklagt. Bei der Temperaturregulation kommt es zu Störungen, auffällig scheint eine Neigung zu exzessivem Schwitzen zu sein, bei Operationen wurden im Rahmen der Anästhesie wiederholt Fälle maligner Hyperthermie beschrieben.

Die Patienten, deren Befunde zur Erstellung dieser Doktorarbeit verwendet wurden, sind nach der Sillence'schen Klassifikation eingeordnet worden. Daher werden im Folgenden die jeweils charakteristischen Merkmale herausgestellt.

1.1.4.2 OI Typ I

OI Typ I wird der Sillence'schen Klassifikation entsprechend in den meisten Fällen autosomal dominant vererbt, seltener kommt es zu Neumutationen. Die Häufigkeit dieser Form wird auf 1:15 000 bis 1:20 000 geschätzt [18, S. 321ff], wird jedoch wegen ihrer relativ milden Form und der daher möglichen nicht erfassten Fälle höher vermutet. Es scheint keine Verminderung der Fortpflanzungsfähigkeit vorzuliegen. Betroffene Personen sind oft durch Ihre blauen Skleren auffällig und weisen üblicherweise eine normale bis gering reduzierte Körpergröße auf. Nach den bisherigen Untersuchungen [70, S. 208] ist die Frakturfrequenz sehr variabel, von keinen oder wenigen bis hin zu über 50 Frakturen bis zur Pubertät. In der Perinatalperiode sind Frakturen eher selten. Intrauterine Deformierungen der langen Röhrenknochen, in erster Linie der Femura, und Frakturen bei und durch Geburt können

aber Initialsymptome sein, die zur Diagnosestellung führen. Meist treten die ersten Frakturen mit dem Beginn des Laufenlernens auf. Frakturen heilen bei guter Kallusbildung schnell und bei suffizienter orthopädischer Betreuung mit geringen oder ohne Deformierungen. Eine Abnahme der Frakturhäufigkeit mit dem Beginn der Pubertät wird bei den meisten Patienten beobachtet, im Erwachsenenalter treten meist kaum noch Knochenbrüche auf. Die für OI Typ I charakteristische, oft tief-blaue Färbung der Skleren hellt sich meist graduell zum blau-grauen Erscheinungsbild im Erwachsenenalter auf.

Radiologisch erscheint die Knochenstruktur meist normal, obwohl eine geringe Osteopenie in Röntgenaufnahmen sichtbar sein und durch Dichtemessung bestätigt werden kann. Das Auftreten einer Kyphoskoliose gehört zu den eher seltenen Symptomen, auch die Form der Wirbelkörper ist bei Erwachsenen zunächst normal, später kann sich jedoch eine „Fischwirbel“-Form mit einem sukzessivem begleitendem Größenverlust in späteren Lebensdekaden entwickeln. Die Frakturrate steigt oft bei Frauen in der Menopause und bei Männern im sechsten bis achten Lebensjahrzehnt wieder an. Bei etwa der Hälfte der Betroffenen kommt es zu einer frühzeitigen Hörminderung, die Ende des zweiten Lebensjahrzehnts einsetzen und progredient zu schwerer Taubheit in der vierten oder fünften Lebensdekade führen kann. Zusätzlich findet man klinisch oft eine milde Überstreckbarkeit der Gelenke und eine Neigung zu blauen Flecken. Die Lebenserwartung der Patienten in dieser Gruppe OI entspricht der Normalbevölkerung [59, S. 627].

1.1.4.3 OI Typ II

Für OI Typ II sind Häufigkeiten zwischen 1:20.000 bis 1:60.000 beschrieben [69, S. 329]. Zunächst gab es eine gewisse Unsicherheit über den Vererbungsmodus von OI Typ II. Nachdem von Seedorf zunächst ein autosomal-rezessiver Erbgang angenommen worden war, fand Byers jedoch bei seinen Analysen von über 100 betroffenen Familien, in denen mindestens ein betroffenes Kind geboren worden war, in fast allen Fällen eine neuauftretene dominant-erbliche Mutation als Ursache für die OI. Das wiederholte Auftreten von OI Typ II in einer Sippe wird am ehesten durch ein Mosaik in der Keimzelllinie in einem Allel für das Typ I Kollagen erklärt.

Auf der Basis der bis heute gefundenen Ergebnisse scheinen Mutationen bei weiblichen und männlichen Embryos gleich häufig aufzutreten.

Häufige Symptome sind Frühgeburtlichkeit und ein geringes Geburtsgewicht. Betroffene Kinder weisen meist eine typische Gesichtsdysmorphie auf, zu denen eine verformte Nase und sehr weiche Schädelknochen ebenso wie eine trianguläre Gesichtsförmung gehören. Die Extremitäten sind meist deutlich verkürzt, die Beine stark verkrümmt und die Hüften befinden sich üblicherweise in Flexions- und Abduktionsstellung, der Thoraxumfang ist klein.

Das radiologische und bereits bei Geburt bestehende Bild ist charakteristisch, beinhaltet aber auch eine gewisse Heterogenität. Fast alle Kinder haben verkürzte Femura, verbogene Tibiae, radiologisch fällt eine beinahe fehlende Mineralisation der Schädelknochen auf. Die Rippen sind meistens verformt und teilweise verbreitert, sie weisen häufig eine perlschnurartige Verdickung auf. Freie Frakturen sind in der Neugeborenenperiode selten, die Wirbelkörper können jedoch schon deutliche Deformierungen aufweisen. Über 60% der Kinder mit OI Typ II sterben innerhalb des ersten Lebensstages, über 80% innerhalb des ersten Lebensmonats. Todesursache ist meist die respiratorische Insuffizienz durch Instabilität des Thorax und den damit verbundenen respiratorischen Komplikationen.

1.1.4.4 OI Typ III

Ogleich man den Vererbungsmodus bei OI Typ III ursprünglich für autosomal-rezessiv hielt, ist der OI Typ III-Phänotyp genetisch sehr heterogen. Dieser autosomal-rezessive Vererbungsmodus ist eher untypisch, scheint jedoch in einigen südafrikanischen Populationen gehäuft aufzutreten. Es gibt Hinweise, dass in diesen Familien gehäuft blutsverwandte Eltern vertreten sind [10, S. 2057].

In den Familien der meisten Kindern mit einer solchen schweren deformierenden Form von OI ist ein erneutes Auftreten eher selten. Das weist darauf hin, dass, obwohl es einige Familien mit autosomal-rezessivem Erbgang gibt, bei allen anderen die Erkrankung eher durch neu aufgetretene dominante Mutationen hervorgerufen wird. Dies wurde durch biochemische Studien und das Auftreten betroffener Nachkommen bei erkrankten Patienten bestätigt.

Von den OI-Formen, die nicht in der perinatalen Phase letal verlaufen, sind Patienten mit Typ III in der Regel am schwersten betroffen. Meist kommt es zu progressiven Deformierungen mit zunehmenden Verbiegungen der langen Röhrenknochen.

Diese Variante wird üblicherweise bei Geburt festgestellt, da es meist zu einer kleinen Statur und Deformitäten durch intrauterine Frakturen kommt. Aus radiologischer Sicht sind bei Geburt die Schädelknochen untermineralisiert, die Rippen und die langen Röhrenknochen sind umfangsvermindert. Meist sind radiologisch bereits bei Geburt Spuren von stattgehabten Frakturen nachweisbar und das Skelett zeigt sich insgesamt osteopenisch. Wenn bei Geburt noch keine Frakturen aufgetreten waren, treten diese üblicherweise innerhalb des ersten Lebensjahres auf, in dieser Zeit kommt es auch zu den Verformungen der Knochen. Zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr zeigen sich meist erstmalig die atypischen zystischen Strukturen in den epiphysealen Regionen bei einigen langen Röhrenknochen, vor allem der Femura. Diese werden aufgrund ihres charakteristischen radiologischen Bildes auch Popcorn-Epiphysen genannt. Es handelt sich dabei um Zonen, in denen die Diaphyse sichtbar Unterbrechungen aufweist, vermutlich als Folge von Mikrofrakturen. Dies führt zu

geringerem Knochenwachstum und zu einer geringeren Körperendgröße. Aufgrund der ausgedünnten Corticalis treten Frakturen mit größerer Häufigkeit auf. Die Achsenabweichungen der langen Röhrenknochen der unteren Extremitäten führen zu einer verminderten Möglichkeit der Gewichtsübernahme und erhöhen die Frakturwahrscheinlichkeit zusätzlich. Bei einigen Kindern erschwert die Knochenbrüchigkeit selbst die geringsten Möglichkeiten der eigenständigen Fortbewegung.

Wegen der Frakturneigung und den Deformierungen entwickeln viele dieser Kinder eine Kyphoskoliose, die zu pulmonalen Beeinträchtigungen bis hin zur Ateminsuffizienz führen kann. Die Skleren, die bei Geburt oft eine blauweiße Farbe haben, nehmen meist bis zur Pubertät eine normale Färbung an. Eine DI und andere orofaciale Entwicklungsstörungen treten regelmäßig auf.

1.1.4.5 OI Typ IV

Nach der Sillence'schen Klassifikation erfolgt die Vererbung autosomal dominant. OI Typ IV wird durch unauffällige oder graugefärbte Skleren, meist milde bis moderate Deformitäten und eine variierende Körperendgröße charakterisiert. Eine DI kommt häufig vor, von einem Hörverlust sind üblicherweise weniger als die Hälfte der Patienten betroffen. Wenn vorhanden, so sind beide Merkmale meist auch in nachfolgenden Generationen nachweisbar, ebenso wie eine verminderte Körperendgröße. Diese ist jedoch, auch durch sich ändernde Behandlungsoptionen einer erheblichen Schwankungsbreite unterworfen. Einige Kinder mit OI Typ IV weisen schon bei Geburt Frakturen und Deformitäten auf, bei anderen liegen nur geringe Knochenverbiegungen vor. Die Körperlänge bei Geburt liegt üblicherweise im Normbereich, im zweiten Lebensjahr liegt sie jedoch schon häufig unterhalb der 25sten Perzentile, meist sogar unterhalb der 10ten Perzentile. Danach läuft das Wachstum jedoch in der Regel parallel zu den Perzentilenkurven. Ebenso wie bei den anderen OI-Formen wird eine Abnahme der Frakturhäufigkeit zur Pubertät hin beschrieben, im höheren Lebensalter kommt es jedoch, vor allem bei postmenopausalen Frauen, wieder zu einem Anstieg.

Eine progressive Skoliose kann bei etwa einem Drittel der Patienten mit OI Typ IV beobachtet werden. In diesen Fällen kann es zu schweren Einschränkungen der pulmonalen Funktion kommen. Man beobachtet sowohl sporadisch auftretende Fälle als auch ganze betroffene Familien, und sowohl intrafamiliär wie interfamiliär tritt eine große Variationsbreite auf. Die sogar intrafamiliär beobachteten erheblichen Schwankungsbreiten in der Symptomausprägung rühren vermutlich aus dem variablen genetischen Hintergrund her, vor dem die ursprüngliche Mutation exprimiert wird.

Die intrafamiliäre Variabilität kann so ausgeprägt sein, dass es schwierig sein kann, zu entscheiden, ob die Familie nach dem klinischen Bild insgesamt am ehesten dem Typ III,

dem Typ IV oder dem Typ I zugeordnet werden soll. Es wurden Familien identifiziert, in denen betroffene Eltern, die OI Typ IV zugeordnet wurden, Kinder hatten, die durch ein elterliches Mosaik für die letale Form an OI Typ II litten. Eine solche Variabilität ist zwar selten, sollte jedoch bei der genetischen Beratung beachtet werden.

1.1.5 Diagnose und Differentialdiagnose

1.1.5.1 Pränatale Diagnosestellung:

1.1.5.1.1 Sonographie

Die Einführung sonographischer Screeninguntersuchungen hat zu einem deutlichen Anstieg pränatal diagnostizierter Fälle von OI geführt [61, S. 561]. Dabei können vor allem schwerere Fälle wegen des früheren Auftretens morphologischer Auffälligkeiten oft schon in frühen Schwangerschaftsabschnitten entdeckt werden, mildere Formen jedoch nur in Ausnahmefällen.

Eine sonographische Diagnose des Typs II ist meist in der 15-17 Gestationswoche möglich, Typ III kann meist in der 19-20 Gestationswoche festgestellt werden [75, S. 708; 17, S. 708], spätestens aber im zweiten Trimenon sind fast alle OI-Formen, bei denen uterine Veränderungen vorliegen, feststellbar. Auffällige sonographische Zeichen können dabei multiple Frakturen, Verkürzungen und Verbiegungen der langen Röhrenknochen, verkrümmte und deformierte Rippen, Verformungen der Wirbelkörper, verminderte Echogenität des Skelettsystems und eine verminderte Mineralisation des Schädels sein. Dabei unterscheiden sich die sonographischen Auffälligkeiten der Typen II und III lediglich im Zeitpunkt des Auftretens, nicht jedoch in den qualitativen Merkmalen [91, S. 204].

1.1.5.1.2 Molekulargenetische und Biochemische Nachweismethoden

Etwa ab der 9-10 Gestationswoche ist die Diagnosestellung durch Analyse des von Kulturen von Chorionzottenzellen produziertem Kollagen möglich. Dieses Kollagen kann quantitativ und qualitativ durch elektrophoretische Auftrennung der Fraktionen analysiert und mit normalem Kollagen verglichen werden.

Sind Mutationen vorbekannt, so ist durch Genanalysen im Vergleich zu betroffenen Familienmitgliedern eine Aussage über das Vorhandensein der betroffenen Gene möglich. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass auch das Vorhandensein von Null-Allelen, vor allem spezifisch für OI Typ I, direkt nachgewiesen werden kann.

1.1.5.1.3 Radiologische Untersuchungen

Die charakteristischen Verformungen der Rippen und die deutlich dichtegeminderten Schädelknochen sind die eindeutigsten Kennzeichen. Erfahrene Radiologen haben dann meist keine Schwierigkeiten, bei Neugeborenen die Diagnose OI zu stellen. In historischen Betrachtungen wurde auch die Diagnosestellung durch Röntgenaufnahmen in der frühen Fetalzeit berichtet, aktuell werden diese Untersuchungen durch den Einsatz moderner

bildgebender Verfahren (Kernspintomographie) ersetzt, bei denen Mutter und Kind keiner Röntgenstrahlung ausgesetzt sind.

1.1.5.2 Differentialdiagnose

OI Typ II muss von anderen Skelettdysplasien, die auch letal verlaufen können, unterschieden werden. Hierzu gehören u.a. die Thanatophore Dysplasie, die Achondrogenesie, die campomele Dysplasie und die autosomal rezessiven Form der Hypophosphatasie. Während das röntgenologische Bild der OI Typ II charakteristisch ist, kann das sonographische Bild vor allem in der Frühschwangerschaft schwer von anderen letalen Skelettdysplasien zu differenzieren sein.

Vom radiologischen Aspekt her kann eine kindliche Osteoporose, die endokrinologisch oder metabolisch bedingt sein kann, ähnlich imponieren. Hier ist zur Differenzierung die Anamnese, oder, bei unklarer Situation, eine molekularbiologische Untersuchung des Kollagens und/oder eine Abklärung der metabolischen oder endokrinologischen Ursachen der Osteoporose geeignet.

Es gibt eine Reihe seltener Erkrankungen, die mit für OI typischen Symptomen imponieren können. Dazu gehören die Gerodermia osteodyplastica hereditaria, der neonatale Hyperparathyreoidismus mit entsprechender Osteopenie, das Osteoporose-Pseudoglioma-Syndrom, die idiopathische juvenile Osteoporose, das Hajdu-Cheney-Syndrom und die isolierte DI Typ II.

Wenn bei Kindern wiederholt Frakturen auffallen, kann dies auch zur Verdachtsdiagnose der Kindsmisshandlung führen. Wenn keine klar auf OI hinweisenden Symptome vorliegen (blaue Skleren, typische Dysmorphiezeichen, Zeichen der Bindegewebsschwäche) ist bei erstem klinischen Kontakt eine Differenzierung oft nicht sicher möglich.

Die vorliegende Doktorarbeit soll nachvollziehbare und anwendbare Kriterien schaffen, mit denen es im klinischen Alltag erleichtert wird, Patienten mit OI von misshandelten Kindern zu differenzieren.

1.2 Therapieoptionen

Die Behandlung von OI-Patienten richtet sich in erster Linie nach dem Schweregrad der Erkrankung und muss der extremen klinischen Variabilität entsprechend für jeden Patienten individuell angepasst werden. Vereinfacht kann man nach Schweregrad drei unterschiedliche therapeutische Anforderungen unterscheiden:

- Patienten mit der letalen Form der OI, bei denen nach Diagnosesicherung in erster Linie palliative Aspekte eine Rolle spielen.
- Schwere bis moderate Formen (in erster Linie Typen III und IV nach Sillence), bei welchen das therapeutische Ziel ist, dem Patienten eine möglichst große Unabhängigkeit im täglichen Leben zu ermöglichen.
- Leichte Fälle (vor allem Typ I nach Sillence), denen ein weitestgehend normales Leben ermöglicht werden soll.

1.2.1 Behandlung der letalen Formen der OI (Typ II)

In vielen Fällen wird die pränatale Diagnose einer letalen Skelettdysplasie zu einem Abbruch der Schwangerschaft führen, dennoch gibt es einige Fälle, in denen aus unterschiedlichen Gründen das Kind ausgetragen wird. In der Regel wird in solchen Fällen die Prognose besprochen und meist ein palliatives Vorgehen angestrebt. Besonderen Wert sollte auf die vollständige Einbindung der Eltern in die Entscheidungsprozesse gelegt werden, und Anliegen und Wünsche sollten respektiert werden. Nach Ansicht einiger Autoren ist bei der Geburt wegen der meist zu erwartenden Komplikationen ein Kaiserschnitt einer vaginalen Geburt vorzuziehen, dabei ist jedoch keine Verminderung der Frakturrate oder eine Verbesserung der Prognose zu erwarten [23, S. 1999].

Sollte die Diagnose antenatal noch nicht gestellt worden sein, muss aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes nach Geburt oft rasch eine Entscheidung über eine invasive Therapie und Beatmung getroffen werden. Dabei ist jedoch in den meisten Fällen trotz aggressiver Therapie mit dem Tod innerhalb der ersten Tage zu rechnen, 80% der Patienten mit OI Typ II versterben innerhalb des ersten Monats.

1.2.2 Behandlung der nichtletalen Formen

Die Herausforderung bei der Behandlung der mittelschweren und schweren Fälle von OI stellt besondere Anforderungen an eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen pflegerischer und ärztlicher Seite. In der frühen Kindheit sind die Patienten wegen der oft bestehenden sowie neu auftretenden Deformierungen vor allem durch respiratorische und kardiovaskuläre Komplikationen bedroht. Daher muss schon ab dem Zeitpunkt der Geburt ein besonderes Augenmerk auf eine konsequente Behandlung von Atemwegsinfektionen

und der Vermeidung weiterer Deformierungen gelegt werden. Besonders die Wirbelsäule ist dabei gefährdet, frühzeitig eine Kyphose und/oder Skoliose zu entwickeln. Bewährt hat sich bei aufrechter Körperhaltung dabei eine halbsitzende Position in einem gepolsterten Sitz, da hierbei die Belastung der Wirbelsäule vermindert und trotzdem eine gute Belüftung der Lungen gewährleistet werden kann.

Aufgrund mangelnder kurativer Optionen besteht das therapeutische Ziel in einer möglichst weitreichenden Selbständigkeit und Mobilität des Patienten im täglichen Leben bei gleichzeitiger Reduktion der Frakturrate.

Eine kontinuierlich krankengymnastische Betreuung ist daher unabdingbar, um den Patienten altersgemäß zu beüben und Fehlhaltungen zu vermeiden oder zumindest zu verbessern. Auch können Verhaltensweisen trainiert werden, mit denen die Frakturgefahr gemindert wird. Auch die Einbindung und das Training der Eltern sind von größter Wichtigkeit, da diese in aller Regel den größten Teil der pflegerischen Tätigkeiten übernehmen und im Umgang mit dem Patienten geschult werden müssen. Die psychosoziale Begleitung ist bereits ab dem Kindesalter geboten, um trotz der in der Regel vorliegenden körperlichen Behinderung eine soziale Eingliederung zu ermöglichen und die Eltern bei der Bewältigung der vielfältigen Aufgaben zu unterstützen. Die ärztliche Betreuung gliedert sich in drei Hauptpunkte:

- Den chirurgisch-operativen Ansatz zur Behandlung der Frakturen und Deformitäten,
- den orthopädisch / krankengymnastisch / physikalischen Ansatz sowie
- die medikamentöse systemische Therapie.

1.2.2.1 Chirurgischer Ansatz

Chirurgische Maßnahmen sind bei vielen dislozierten Frakturen erforderlich. Hierbei sollte auf eine Verplattung verzichtet werden und die Stabilisierung, wenn nötig, primär mit externer Fixierung oder mit intramedullären Nagelformen erfolgen [58, S. 306]. Dabei ist beim anästhesiologischen Monitoring eine intensive Überwachung wegen des bei OI-Patienten erhöhten Risikos für maligne Hyperthermie wichtig [74, S. 399].

Bei hohen Frakturfrequenzen hat sich die Insertion von Teleskopnägeln etabliert [8, S. 168]. Diese können ab dem 2. Lebensjahr zur Korrektur der Knochenverbiegungen, zum Teil in Verbindung mit einer Begradigungsosteotomie eingesetzt werden. Dabei müssen aufgrund der Beanspruchung und der daraus resultierenden Verbiegungen und Frakturen Femur und Tibia weit häufiger operiert werden als die langen Röhrenknochen der oberen Extremitäten. Teleskopnägel, die sich entsprechend dem Knochenwachstum elongieren, können ihre Funktion über viele Jahre ausüben und müssen daher nicht so häufig ersetzt werden.

Diese Teleskopnägel bestehen aus zwei ineinander schiebbaren Teilen, die vom proximalen und distalen Ende in den Knochen eingebracht werden und so eine Stabilität auch beim

Längenwachstum des Kindes gewährleisten. Allerdings sind zur Einbringung komplexe Operationen notwendig, möglicherweise wird sogar die Entwicklung einer Osteoporose begünstigt.

Durch perkutan eingebrachte Spickdrähte lässt sich bei Patienten, die z.B. aus Altersgründen für eine derart aufwendige Operation nicht in Betracht kommen, eine vorübergehende Stabilisierung erzielen. Bei beinahe oder vollständig abgeschlossenem Größenwachstum können die bei Patienten ohne OI üblichen chirurgischen Methoden eingesetzt werden [60, S. 246].

In jedem Fall müssen die therapeutischen Methoden für jeden Einzelfall, auch im Rahmen der Erfahrung des Chirurgen, individuell angepasst werden. Bei Verwendung von Teleskopnägeln sind Komplikationen nicht selten, vor allem, wenn die Patienten jünger als 5 Jahre alt sind. Des Weiteren ist die Implantation in die Tibia mit einem höheren Komplikationsrisiko behaftet als beim Einsatz im Femur [47, S. 242]. Am häufigsten treten Migrationen des Nagels auf, zum Teil in den Gelenkspalt oder ins Bindegewebe [100, S. 188].

Natürlich kann es je nach Verletzungsmechanismus trotz implantierter Teleskopnägel weiterhin zu Frakturen kommen - allerdings wesentlich seltener - auch schützt der intramedulläre Nagel vor Dislokation und begünstigt die Heilung. Trotz der hohen Komplikationsrate bleiben die Teleskopnägel ein gut geeignetes Mittel zum Schutz vor weiteren Frakturen und zur Stabilisierung nach Begradigung. Gerade bei schwerer betroffenen Kindern kann er beim Einsatz vor dem 4. Lebensjahr die neuromotorische Entwicklung begünstigen und in einem Teil der Fälle ein freies Gehen ermöglichen.

1.2.2.2 Orthopädisch/krankengymnastisch/physikalischer Ansatz

Die Ziele der nicht-chirurgischen Therapieformen sind die Prophylaxe und Behandlung von Frakturen, die Verbesserung der Muskelkraft und der Beweglichkeit, der Verbesserung der Mobilität und Funktionalität, die Prophylaxe und Therapie von Haltungsschäden und die Entwicklung von kompensatorischen Möglichkeiten zum Ausgleich der körperlichen Behinderungen.

Die schwerer betroffenen Patienten (vor allem Typ III und teilweise Typ IV nach Sillence) weisen häufig multiple Frakturen aller Extremitätenknochen schon bei Geburt auf. Zusätzlich zur bestehenden Instabilität des Skeletts und der damit verbundenen Gefahr von frühzeitig auftretenden Fehlstellungen sind diese Kinder aufgrund ihrer Schmerzsituation schwer zu pflegen und zu ernähren. Die besonders schmerzhaften Frakturen sollten daher ausreichend stabilisiert werden, um eine Belastung auf den Frakturstellen zu vermeiden. Bei der Therapieplanung sollte zunächst ein Status erhoben werden, der die bisherige motorische Entwicklung dokumentiert und Hinweise auf verbesserungsfähige Eigenschaften

und zukünftige Entwicklungsziele gibt. Die an die aktuellen therapeutischen Optionen angepasste Prognose des jeweiligen OI-Typs ist zu berücksichtigen, um realistische Zielsetzungen abzustecken und Enttäuschungen zu vermeiden [64, S. 436; 13, S. 118; 12, S. 388].

Bei der physikalischen Therapie und der Rehabilitation müssen neben dem allgemeinen Handling vor allem auch Haltung und Körperkraft geschult werden. Das Atemtraining ist, vor allem für stärker betroffene Patienten, zur Vermeidung respiratorischer Komplikationen von großer Bedeutung. Für nicht-gehfähige Patienten eignen sich Übungen im Bewegungsbad, da hierbei das eigene Körpergewicht nicht getragen werden muss. Hierbei können Haltung und motorische Fähigkeiten verbessert werden.

Bei der Behandlung von Frakturen, die nicht chirurgisch angegangen werden, können die üblichen orthopädischen Regimes eingehalten werden. Allerdings ist es wichtig, die Immobilisationszeiten so kurz wie möglich zu halten und dabei eine kontinuierliche krankengymnastische Beübung aufrechtzuerhalten, um den Teufelskreis eines voranschreitenden Mineralverlusts des Knochens durch Immobilität mit konsekutiv erhöhter Frakturneigung zu vermindern und dem Muskelabbau entgegen zu wirken. Durch eine Verbesserung der orthopädischen Hilfsmittel in den letzten Jahrzehnten konnte ein ausreichender Schutz und eine gute Stabilisierung bei sonst mobilen Patienten im ambulanten Bereich möglich gemacht werden.

Durch den Abfall der Frakturraten gegen die Pubertät sind teilweise deutliche Verbesserungen der Mobilität bis hin zum freien Gehen bei vorher rollstuhlpflichtigen Personen möglich.

Ebenso wie eine gezielt eingesetzte chirurgische Intervention ist ein forciertes krankengymnastisches Training und der Einsatz orthopädischer Hilfsmittel von Bedeutung. Die Intensität des Trainings sollte an das Verletzungsrisiko angepasst werden, um bei vertretbarem Frakturrisiko eine möglichst gute Muskelkraft und Koordinationsfähigkeit zu erreichen.

Nur durch einen koordinierten und individuell angepassten Einsatz der Therapieoptionen der verschiedenen Disziplinen ist es bei schwerer betroffenen Patienten möglich, ein hohes Maß an körperlicher Funktionalität zu erreichen, die wiederum Auswirkungen auf die soziale Entwicklung und das psychischen Wohlbefinden hat.

Einschränkend muss gesagt werden, dass für einen Teil der Patienten trotz zeitgerechtem Einsatz aller therapeutischen Optionen das selbständige Gehen ein unerreichbares Ziel bleibt. In diesen Fällen wird man die Zielsetzung auf eine selbständige Mobilität, zum Teil innerhalb der eigenen vier Wände mit orthopädische Hilfsmitteln, und außerhalb mit Rollstühlen reduzieren müssen.

Ein großes Problem sind die bei den schwerer Betroffenen auftretenden Verformungen der Wirbelsäule. Diese können zu Schwierigkeiten beim aufrechten Sitzen bis hin zu unerträglichen Dauerschmerzen führen und stellen ein Risiko für Komplikationen vor allem im kardiopulmonalen Bereich dar.

Die Therapie der Skoliose mit starren Stützkorsetts stellt den Orthopäden oft vor nicht unerhebliche Schwierigkeiten, da durch die Weichheit des knöchernen Thorax zusätzliche Verformungen auftreten können, die ihrerseits kardiopulmonale Komplikationen verursachen können. Außerdem ist trotz Dauerversorgung bei einigen Patienten ein weiteres Fortschreiten der Skoliose zu beobachten. Nachgiebige Stützmitter können hier zumindest die Rückenschmerzen bessern und zu einer tendenziellen Verbesserung der Haltung führen. Bei schweren Verformungen, bei denen bedrohliche Komplikationen durch die Läsion des Spinalkanals zu befürchten sind, ist eine chirurgische Stabilisierung oft unumgänglich. Damit lassen sich bei den meisten Patienten zufriedenstellende Erfolge erzielen, allerdings gibt es genügend Patienten, bei denen kein langfristiger Erfolg erzielt werden kann [54, S. 44].

Bei den extraskelettalen Manifestationen der Grundkrankheit ist insbesondere die DI zu nennen, die zu Beeinträchtigungen im täglichen Leben führen kann. Hier wurden spezielle Behandlungsregimes entwickelt, die eine sonst oft eintretende frühzeitige Abnutzung und Beschädigung der Zähne verhindern oder verzögern können. Dazu gehört vor allem, die Zähne frühzeitig mit Kronen zu schützen, damit die sonst häufig auftretende Abnutzung nicht zu einem vorzeitigen Verlust der Zähne führt. Dabei sollen bereits die Prämolaren mit besonderer Umsicht behandelt werden, da sie meist stärker betroffen sind und als Platzhalter für die bleibenden Zähne fungieren müssen. Ebenso ist bei betroffenen Patienten die Mundhygiene von besonderer Wichtigkeit, wiewohl der kariöse Zahnbefall kein überdurchschnittliches Behandlungsproblem darstellt [79, S. 197].

1.2.2.3 Systemische / medikamentöse Therapie

Mögliche Ziele einer medikamentösen Therapie sind die Verringerung der Frakturfrequenz, die Erhöhung der Körperendgröße und eine Verminderung der weiteren begleitenden Symptome wie zum Beispiel Knochenschmerzen.

Da die Ursache der Erkrankung genetisch fixiert ist, könnte eine kausale Therapie nur durch gentherapeutische Ansätze erfolgen. Dabei bestehen bei OI generell Schwierigkeiten, ein valides und reliables Studienprotokoll zu erstellen, da aufgrund der geringen Fallzahlen und der großen klinischen Variabilität kaum die Möglichkeit besteht, ausreichend große Vergleichsgruppen zu finden, die gleiche Merkmale in Alter, Geschlecht, Größe, Herkunft und Umfeld aufweisen und einander in der klinischen Ausprägung der Erkrankung ähneln. Auch ethische Gesichtspunkte sind dabei nicht zu vernachlässigen.

Auf der Suche nach systemischen Therapieformen hat es viele Ansätze gegeben, die Knochenstabilität zu verbessern, die Endgröße zu erhöhen und die Rate der weiteren Komplikationen zu verringern. Dabei schienen viele verschiedene Substanzgruppen zunächst erfolgversprechend.

Schon 1897 berichtete Griffith über eine Behandlung der Osteopsathyrosis mit Lebertran, Phosphor und körperlicher Ertüchtigung an der frischen Luft. In der Folgezeit wurde über diverse Therapieversuche mit verschiedenen Hormonen (Calcitonin, Cortison, Östrogen, Androgene, Wachstumshormon, Hypophysenvorderlappenextrakt, Nebenschilddrüsen-Extrakt, Thymus, Schilddrüsenhormone), unterschiedlichen Mineralien (Aluminium, Calcium, Fluor, Magnesium, Phosphor, Strontium), Vitaminen (Vitamin A, D, C) und viele weitere Behandlungsansätze (Adrenalin, Arsen, Bluttransfusionen, Knochenmark, Salzsäure, Parotin, Bestrahlung) berichtet [3, S. 88-89, 93].

Mit initial guten Behandlungserfolgen wurde in den letzten Jahrzehnten vor allem die Therapie mit Wachstumshormonen [56, S. 262], (+)Catechin und Calcitonin eingesetzt. Die Therapie mit Calcitonin konnte trotz nachweisbarer Therapieerfolge wegen der häufigen unerwünschten Wirkungen nicht zum Therapiestandard werden [85, S. 263].

Für die Therapie mit Wachstumshormonen sprechen zwei wichtige Gründe: Einerseits stimuliert Wachstumshormon den Knochenumsatz und dabei in erster Linie den Knochenaufbau. Dies wird durch eine Stimulation von IGF-I (insuline-like growth factor) und IGFBP-3 (insuline-like growth factor binding protein) auf der Osteoblasten-Oberfläche erklärt. Diese wiederum regeln die Synthese von Typ I-Kollagen. Zum Zweiten kann damit das Größenwachstum gesteigert werden, dessen Verminderung ein führendes Merkmal aller schwereren Formen der OI ist [68, S. 63ff].

Bei der Untersuchung des Regelkreises der Wachstumshormone konnte gezeigt werden, dass bei etwa der Hälfte der untersuchten Patienten das Ansprechen auf Stimulation verzögert einsetzte und die Serumspiegel auf niedrigem Niveau lagen. In einer ersten Therapiestudie konnte schon 1975 an zwei Patienten ein positives Ansprechen gezeigt werden [51, S. 490]. In weiteren Studien zeigte sich kein Ansprechen bei Patienten, die als OI Typ III klassifiziert wurden, wohl aber eine Verbesserung der Körperendgröße, eine Erhöhung der Knochendichte und eine geringe Verminderung der Frakturrate bei Patienten mit OI Typ I oder IV. Diese Selektivität im Behandlungserfolg erklären Antoniazzi und Silience damit, dass im Gegensatz zu den Formen I und IV, bei denen der Phänotyp in erster Linie auf einer verminderten Kollagen Typ-I-Produktion beruht, bei Typ III ein strukturverändertes Protein sezerniert wird, auf dessen biologische Eigenschaften die Therapie mit Wachstumshormonen keinen Einfluss hat [6, S. 464; 84]. In der Folge zeigte sich auch eine Verbesserung der Mobilität, allerdings ist nicht geklärt, ob eine bei wenigen Patienten beobachtete Zunahme der Frakturfrequenz nur auf die

zunehmende Mobilität und Motilität zurückzuführen ist oder Ihre Ursache in der Therapie mit Wachstumshormonen liegt [50, S. 559]. Ein längerer Einsatz sollte im Rahmen kontrollierter Studien erfolgen.

Die Therapie mit Wachstumshormonen ist auch weiterhin im experimentellen Rahmen zu sehen und bedarf der Aufklärung und Zustimmung der Patienten bzw. deren Erziehungsberechtigten.

In den letzten Jahren rückt die Therapie mit Bisphosphonaten immer weiter in den Vordergrund. Bisphosphonate, die in den dreißiger Jahren als chemische Substanz zur Wasserenthärtung eingesetzt wurden, konnten zunächst im Tierversuch und später auch bei der Anwendung am Menschen eine osteoklastenhemmende Aktivität zeigen [31; 83, S. 76]. Bisphosphonate werden seit den achtziger Jahren bei erwachsenen Patienten mit schwerer Osteoporose [94, S. 326; 2, S. 318] und malignen Erkrankungen eingesetzt. Dabei zeigten sich gute Ergebnisse bei der Behandlung der Hypercalcämie, der Knochenschmerzen, der Progression bei Knochenmetastasen und der Knochendichte [45, S. 999; 33, S. 801].

Die Verabreichung kann intravenös oder oral erfolgen. Bei oraler Applikation ist die Resorptionsrate je nach Präparat mit durchschnittlich ca. 2% jedoch relativ niedrig, derzeit werden modernere Substanzen mit verbesserten Resorptionsraten entwickelt [4, S. 74].

Erste Ansätze zu einer Therapie von OI-Patienten mit Bisphosphonaten stammen schon aus dem Jahr 1987 [27, S. 360]. Erst seit 1997 jedoch wird in mehreren Studien übereinstimmend von guten Erfolgen bei der Behandlung von Kindern mit OI bei der Therapie mit Bisphosphonaten berichtet. Hier konnten als maßgebliche therapeutische Erfolge eine signifikante Zunahme der Knochendichte, eine deutliche Abnahme der häufig beschriebenen Knochenschmerzen und damit eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität gezeigt werden; auch die Frakturfrequenz nahm nach Beginn der Therapie in fast allen Studien deutlich ab [38, S. 948; 76, S. 1848; 34, S. 261; 11, S. 622]. Dabei zeigte sich auch eine deutliche Reduktion des Knochenstoffwechsels [7, S. 66]. Dieser wird durch die Osteoklastenhemmende Wirkung der Bisphosphonate erklärt.

An Nebenwirkungen zeigten sich neben einer Erniedrigung des Serum-Calciumspiegels indirekte Hinweise auf einen erniedrigten Umsatz im Knochenstoffwechsel in einer Reduktion der Alkalischen Phosphatase, des Osteocalcins. Die Ausscheidung von Desoxypyridinolin und Pyridinolin im Urin waren erniedrigt. In vielen Fällen zeigte sich als typische Nebenwirkung dieser Substanzklasse bei der ersten Infusion des Medikaments eine febrile Reaktion, die jedoch bei weiteren Applikationen nicht mehr auftrat. Weitere oder schwerere Nebenwirkungen wurden bislang nicht beobachtet [14, S. 36; 32, S. 98].

Auch die Anwendung an Kindern unter 36 Monaten war in einer Studie ohne relevante Nebenwirkungen für die Beobachtungszeit geblieben [29, S. 1041]. Byers berichtet in seiner Zusammenfassung der aktuellen Therapieoptionen, dass derzeit die Anwendung von

Bisphosphonaten und Wachstumshormonen am meisten favorisiert werde. Eine allgemeingültige Empfehlung kann jedoch wegen des Fehlens langfristiger, kontrollierter Studien mit entsprechenden Vergleichsgruppen bislang nicht ausgesprochen werden [19, S. 607]. Auch die Dosisfindung ist noch nicht abgeschlossen.

Aber auch vor möglichen Gefahren wird gewarnt. Bisphosphonate könnten durch eine artifizielle Reduktion des Knochenumsatzes die Akkumulation der abnormalen Proteine begünstigen und damit zu einem Strukturwandel des Knochengewebes führen, der langfristig zu einer statischen Schwächung führen könnte. Subsummiert wird diese Nebenwirkung, die sonst bei der renalen Osteopathie beobachtet wird, unter dem Stichwort „adynamische Osteopathie“ [82, S. 557-558].

Zudem besteht eine weitere Einschränkung der Bewertung der Therapie mit Bisphosphonaten in Bezug auf die Frakturfrequenz: Auch bei untherapierten Patienten sinkt die Frakturfrequenz mit dem zunehmendem Lebensalter. Wenn also eine Abnahme der Frakturfrequenz nach Therapiebeginn ohne Vergleich durch eine placebobehandelte Kontrollgruppe beschrieben wird, muss dies unter der Einschränkung gesehen werden, dass nicht sicher gemessen werden kann, inwieweit die Abnahme der Frakturfrequenz auch ohne Behandlung aufgetreten wäre. Auch um eine Basis zur Klärung dieser Fragestellung zu gewinnen, dient diese Arbeit.

1.2.2.4 Kausale Therapie

Alle bisher erwähnten Therapieformen beruhen auf einem symptomatischen Ansatz. Die Gentherapie könnte einen kausalen Ansatz für die den verschiedenen Formen der OI zugrundeliegende Störung darstellen. Bei rezessiv erblichen Erkrankungen mit einem fehlenden Genprodukt ist es möglich, ergänzend transfizierte Zellen zu implantieren, die das fehlende Genprodukt synthetisieren. Aufgrund der dominanten Erbllichkeit bei OI ist dieser Ansatz jedoch insuffizient, da das im Rahmen der Erkrankung veränderte Gen translatiert, transkribiert und das Genprodukt sezerniert wird, und dessen bloße Anwesenheit zu den phänotypischen Erscheinungen führt. Nach Marini et al. kommen alternativ mehrere Vorgehensweisen in Betracht:

Zum Einen könnten die Zellen, die Träger des mutierten Gens sind, durch eine Knochenmarkstransplantation ersetzt werden. Allerdings ist durch die weite Streuung der Osteoblasten ein kompletter Ersatz äußerst schwierig. So konnte selbst in Tierversuchen in ersten Studien ein maximaler Anteil von 5-10% transplantierte Zellen im Knochen nachgewiesen werden [57, S. 748]. Auch konnte nicht eindeutig verifiziert werden, worauf der in einigen Studien gezeigte positive Effekt auf die Knochendichte letztlich beruht [78, S. 4859]. Außerdem ist die therapieassoziierte Morbidität und Mortalität gegen den zu erwartenden Nutzen aufzuwiegen. Und schließlich muss auch ein geeigneter Spender vor Therapiebeginn gefunden werden.

In einer aktuellen Studie wurde eine Knochenmarkstransplantation an drei Kindern mit einer schweren Form von OI durchgeführt. Die Autoren berichten in allen Fällen von signifikanter Zunahme des Größenwachstums und der Knochendichte, ebenso von einer Abnahme der Frakturfrequenz. In einem Fall trat nach Transplantation eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation auf, auch werden die Ergebnisse kontrovers diskutiert [44, S. 310]. Zum Anderen besteht nach Auskunft der Autoren die Möglichkeit, das defekte Allel mit einer „Antisense-Therapie“ zu supprimieren. Dabei könnten in die Zelle eingebrachte kleine Moleküle, die eine gegenläufige Sequenz zu der RNA aufweisen, deren Produkt eliminiert werden soll, an die produzierte RNA binden, deren Transkription verhindern und abgebaut werden. Damit könnte ein Phänotyp, bei dem der Einbau defekter Moleküle zur schweren Ausprägung der Erkrankung führt, in einen milderen Phänotyp umgewandelt werden, bei dem die quantitativ verminderte Anwesenheit intakter Kollagenmoleküle zur Erkrankung geführt hat. Allerdings müssten die eingebrachten Moleküle Allelspezifisch sein und lediglich die irregulären RNA-Kopien eliminieren. Diesen Ansatz haben die Autoren an kultivierten Zellen einer Patientin erprobt und konnten eine Reduktion des defekten Kollagens um bis zu 50% erzielen, allerdings wurde dabei auch die gesamte Kollagenproduktion um 20% gedrosselt.

Durch die Einschleusung sogenannter Hammerhead-Ribozyme in betroffene Zellen, die durch ihre katalytische Aktivität und ihre hohe Spezifität den Abbau der irregulären RNA bewirken sollen, könnte dieses Ziel erreicht werden.

Diese Ansätze sind bislang an einzelnen Patienten erprobt worden und größtenteils im experimentellen Stadium. Und obwohl sie durch ihren kausalen Ansatz weitreichende Therapieerfolge versprechen könnten, ist eine allgemeine Umsetzung derzeit nicht in Sicht. Zu groß ist das Risiko von gravierenden Nebenwirkungen durch die bislang noch fehlende Steuerbarkeit dieser Therapieformen [44, S. 312, 65, S. 415]

1.2.3 Genetische Beratung

In den meisten Fällen beruht die Erkrankung auf einer dominant-erblichen Mutation in den für Typ I-Kollagen codierenden Genen, obwohl auch selten Fälle rezessiver Vererbung bekannt wurden. Bei einem sicher ausschließlich dominanten Vererbungsmodus ist das Wiederholungsrisiko klar definiert. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine erkrankte Person das betroffene Gen an seine Nachkommen weitergibt, liegt bei 50%.

Trotz klinischer Variabilität ist in den meisten Fällen mit einer Typgleichheit zwischen dem betroffenen Elternteil und dem Kind zu rechnen, das heißt, bei einem Elternteil mit OI Typ I kommt es auch bei den betroffenen Kindern zu derselben Form von OI. Es wurden jedoch Fälle von unterschiedlichen Ausprägungen berichtet. Dies deutet auf eine weitere Abhängigkeit der Kollagensynthese von der posttranslationalen Modifikation hin. Anders stellt sich die Situation bei zwei symptomlosen Eltern mit einem betroffenen Kind dar. Hierbei sollte die Möglichkeit eines Mosaiks der elterlichen somatischen Zellen oder der Keimzellen in Erwägung gezogen werden. Daher sollten die Eltern zunächst klinisch auf Zeichen einer milden OI untersucht werden. Dabei sollte bei Abwesenheit eindeutiger Zeichen einer erhöhten Knochenbrüchigkeit vor allem auf überdehnbare Haut oder Gelenke, graublaue Färbung der Skleren und eine verminderte Körpergröße geachtet werden. Das Vorkommen des veränderten Gens in einem Teil der elterlichen somatischen Zellen kann eine abgeschwächte Form der OI hervorrufen, kann jedoch auch eine Anwesenheit des Gens in den Keimzellen bedeuten, die zu einer vollen phänotypischen Ausprägung des Gendefekts und damit zu einer sehr viel schwereren Form bei den Nachkommen führen kann.

Wenn der zugrunde liegende Gendefekt bekannt ist und ein Mosaik vermutet wird, kann nach dieser Mutation auch in den Keimzellen des Paares gesucht werden. In vielen Fällen konnte bei elterlichem Mosaik der Gendefekt auch in Leukozyten nachgewiesen werden, so dass die Bestimmung auch aus einer Probe peripheren Blutes erfolgen kann. In Keimbahnuntersuchungen konnte ein Wiederholungsrisiko für OI Typ II, meist aufgrund von Keimbahnmosaik, von 2-7% gezeigt werden, bei Typ III und IV liegt das Risiko zum Teil höher.

1.2.4 Prognose:

Die Prognose der Erkrankung ist, wie das Krankheitsbild selbst, extrem variabel und reicht von intrauterinem Tod bis zu unbeeinflusster Lebenserwartung. In einer Studie mit 97 Patienten konnte gezeigt werden, dass bei Betroffenen mit Typ IA nach Sillence die Lebenserwartung nicht eingeschränkt ist und sich bei den Typen IB und IV (nach Sillence) nur marginal von der Vergleichspopulation unterscheidet. Bei Patienten mit OI Typ III ist die Lebenserwartung hingegen signifikant reduziert, und es kam gehäuft zum Auftreten respiratorischer und kardialer Komplikationen. Dabei spielen vor allem die Thoraxdeformitäten und die Kyphoskoliose eine entscheidende Rolle [59, S. 629-630].

2 Problemstellung

OI ist eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die als gemeinsames Merkmal eine erhöhte Knochenbrüchigkeit aufweisen. In Ermangelung einer kausalen Therapie werden neben konservativem und chirurgischem Vorgehen nach stattgehabten Frakturen in erster Linie supportive Maßnahmen eingesetzt, die eine Verbesserung von Mobilität und Fähigkeit zur Bewältigung des Alltags ermöglichen sollen. Zudem existiert durch die Therapie mit Bisphosphonaten eine medikamentöse systemische Therapie, mit der die Knochenstabilität gebessert und die Beschwerden gelindert werden können.

Eine Abnahme der Frakturrate gegen die Pubertät ist für die nichtletalen Formen der OI bekannt [6, S. 468]. Zur Planung des zeitgerechten Einsatzes der verschiedenen Therapiemodalitäten und zur Überprüfung der derzeitigen Vorgehensweise kann eine genauere Untersuchung der jeweiligen altersbezogenen Frakturhäufigkeiten dienen.

Dabei könnte bei Vorliegen valider Daten zu Frakturmaxima und Frakturverteilung der Einsatz von Bisphosphonaten zu den Zeiten geplant werden, in denen die Frakturfrequenz besonders hoch ist. Auch könnte durch gezielte Anleitung der Eltern und Pflegepersonen die Aufmerksamkeit auf besonders gefährdete Bereiche gelenkt werden und damit ein besserer Schutz erzielt werden. Ebenso könnte der Einsatz von stützenden Implantaten wie z.B. Teleskopnägeln an das individuelle Frakturrisiko angepasst werden. Die orthopädische Versorgung sowie der Hilfsmiteleinsetz lässt sich bei Kenntnis eines Risikoprofils gezielter präventiv einsetzen.

Bei Vorliegen eines für OI typischen Frakturprofils lassen sich leichter Kriterien zur Differentialdiagnose z.B. gegen Kindsmisshandlung erarbeiten, um damit schneller und zielgenauer anhand der erlittenen Frakturen eine Unterscheidung treffen zu können. Untersucht wurden daher die nichtletalen OI-Formen (Typen I, III und IV nach Silience).

Um die angestrebten Ziele zu erreichen, sollten daher im Rahmen dieser Doktorarbeit im einzelnen die folgenden Fragen beantwortet werden:

- Für alle erfassten Patienten in der Gesamtheit und jeden der untersuchten OI-Typen individuell soll jeweils ein Frakturprofil erstellt werden.
- Dabei soll zunächst untersucht werden, ob es eine Dynamik bzw. Maximum und Minimum bei den Frakturfrequenzen gibt, und in welchem Altersabschnitt diese liegen.
- Diese Untersuchung soll für die einzelnen untersuchten Extremitätenknochen differenziert werden und die jeweilige Dynamik dargestellt werden.
- Im weiteren sollen diese Frakturen nach Frakturart und Lokalisation in Bezug auf die Gesamtlänge des jeweiligen Knochens spezifiziert werden.
- Die Frakturprofile der jeweiligen OI-Typen sollen untereinander verglichen werden, um spezifische Differenzen oder Übereinstimmung festzustellen.
- Zuletzt sollen die Frakturprofile mit einem Normalkollektiv aus der Literatur verglichen werden, um festzustellen, ob es ein für OI spezifisches und vom Normalkollektiv abweichendes Frakturprofil gibt.

3 Patientenkollektiv, Datenmaterial und Methoden:

Die Untersuchung erfolgt als retrospektive Verlaufsbeobachtung. Im Einzugsgebiet der beiden an der Auswertung teilnehmenden Zentren war wegen der Seltenheit der Erkrankung nur eine geringe Anzahl an neuen Patienten zu erwarten. Am Beispiel der Stadt München bedeutete das bei ca. 10-12 Geburten pro 1000 Einwohner und Jahr [90, S. 34] und zwei großen Kinderkliniken bei einer maximalen Gesamtinzidenz für alle Formen der OI von einem betroffenen Kind pro 15.000 Geburten ca. einem Fall pro Kinderklinik und Jahr. Hinzu kommt, dass Daten aus den ersten zehn Lebensjahren verwertet werden sollten. Zudem war bei dieser Erkrankung zu erwarten, dass die Compliance bezüglich der für eine vollständige Dokumentation aller erlittenen Frakturen notwendige umfassenden Betreuung sicher nicht in jedem Fall gegeben ist.

Rechnet man für das (erst später hinzugekommene) Zentrum Ulm die gleiche Anzahl Patienten wie für das Zentrum der Kinderklinik der TU München und nimmt eine Compliance von 50% an, wäre für eine Dokumentation von 30 Patienten ein Zeitraum von 40 Jahren erforderlich. Aus diesem Grund wurde die Form einer retrospektiven Analyse der vorhandenen dokumentierten Frakturen gewählt. Als Basis wurden daher die vorhandenen klinischen und radiologischen Dokumentationen herangezogen.

Um die durch unvollständige Dokumentation auftretenden systematischen Fehler möglichst gering zu halten, wurde zudem eine Patientenbefragung durchgeführt, um von Patienten oder deren Familien eine Aufstellung der erlittenen Frakturen zu erhalten.

3.1 Patientenkollektiv und Datenmaterial:

In der Kinderklinik der Technischen Universität München-Schwabing und in der Universitäts-Kinderklinik Ulm werden stationär und im Rahmen von Ambulanzen für Stoffwechselerkrankungen schwerpunktmäßig Patienten mit OI betreut.

Als Ausgangsmaterial für diese Doktorarbeit standen die Krankenakten und, soweit vorhanden, die Röntgenbilder der Patienten zur Verfügung. In die Untersuchung einbezogen wurden alle Patienten mit nicht bereits in den ersten Lebenstagen letalen Formen (OI-Typen I, III, IV nach Sillence), bei denen frische Frakturen radiologisch dokumentiert worden waren. Zur Auswertung der Frakturen und -lokalisationen kamen nur frische und radiologisch dokumentierte Frakturen. Die Angaben in Krankengeschichten zu bereits erlittenen Frakturen waren inkonstant und oft ungenau, daher konnten sie nicht in die Auswertung miteinbezogen werden. Zur Auswertung der Frakturen wurden radiologische Befunde und das Röntgenbild direkt herangezogen. Aus den Krankenakten wurden in die Auswertung Geburtsdatum und die Zuordnung der Patienten zu den numerischen OI-Typen nach Sillence übernommen. Angaben zu Frakturen wurden berücksichtigt, wenn diese durch ein Röntgenbild dokumentiert worden waren.

Da bei vielen Patienten die Diagnose OI nicht bereits bei der Geburt gestellt wurde, war es nötig, Beobachtungszeiträume mit zu berücksichtigen. Diese wurden in beobachteten Lebensjahren angegeben. Bei Patienten, in deren Akte sich keine exakte Zeitangabe zum Zeitraum der Betreuung befand, wurde als Beobachtungszeitraum der auf volle Jahre gerundete Zeitraum zwischen erster und letzter dokumentierter Fraktur definiert. Bei Patienten mit nur einer dokumentierten Fraktur wurde das Lebensjahr dieser Fraktur als Beobachtungszeitraum gewertet.

3.2 Methoden

3.2.1 Allgemeine Frakturlehre:

Die Definition einer Fraktur ist bei verschiedenen Autoren nicht einheitlich, entscheidendes gemeinsames Merkmal ist die Kontinuitätsunterbrechung der Corticalis [67, S. 1065; 80, S. 803]. Auch die Beschreibung der Frakturtypen und Frakturformen ist nicht einheitlich. Je nach Autor werden unterschiedliche Angaben zur Zahl der Frakturmechanismen und Frakturtypen gemacht. Oestern und Dürig unterscheiden 7 verschiedene Frakturmechanismen [67, S. 1065], geben aber für diaphysäre und epiphysäre Frakturen nur jeweils vier verschiedene Frakturtypen an.

Andere Autoren unterscheiden für diaphysäre und epiphysäre Frakturen jeweils mindestens neun verschiedene Frakturtypen, schließen in die Frakturbeschreibung den Frakturmechanismus nicht ein [99]. Auch in der radiologischen Diagnostik existiert kein allgemeingültiges Klassifikationsmuster. Es sind jedoch Standards definiert, die Mindestanforderungen bei der Beurteilung von Radiographien definieren [43, S. 45].

3.2.2 Angabe der Frakturlokalisierung:

Neben der Angabe des betroffenen Knochens ist auch die Lokalisation zu bezeichnen. Diese Angabe orientiert sich bei der radiologischen Befundung in der Regel an den definierten anatomischen Strukturen. Gerade bei den langen Röhrenknochen ist jedoch die Angabe oft nur in Zusammenschau mit dem klinischen Befund oder bei gleichzeitiger Betrachtung des Röntgenbildes exakt zu definieren. Auch ist der Befundtext vom jeweiligen befunderhebenden Arzt abhängig.

Durch diese zum Teil wenig einheitlichen Angaben zu Frakturlokalisationen ist es schwierig, von unterschiedlichen Personen erstellte Beurteilungen direkt und exakt miteinander zu vergleichen. Daher bestehen Versuche, Frakturen nach allgemeingültigen Systemen zu klassifizieren, um therapeutische und prognostische Aussagen aufgrund der Frakturangabe machen zu können.

3.2.2.1 AO-Klassifikation

Müller hat 1987 die AO-Klassifikation für Frakturen langer Röhrenknochen aufgestellt. Diese versucht, durch ein einfaches System alle Frakturen zu klassifizieren und aufgrund der Unterteilung eine Aussage über Schweregrad und Prognose zutreffen.

Nach der AO-Klassifikation wird zunächst die Lokalisation beschrieben, dabei wird eine Dreiteilung in proximale Meta- und Epiphyse, Diaphyse bzw. Schaft und distale Meta- und Epiphyse vorgenommen. Den Schaftfrakturen oder Diaphysenfrakturen wird dann eine nach

Schweregrad differenzierte Frakturbeschreibung zugeordnet. Dabei unterscheidet man einfache Frakturen (Klasse A) mit Unterteilung in Spiralfraktur (A1), Schrägfraktur mit Winkel des Bruchspalts $>30^\circ$ zur Senkrechten auf die Knochenlängsachse (A2) und Querfrakturen mit Winkel des Bruchspalts $<30^\circ$ zur Senkrechten auf die Knochenlängsachse (A3). Auch Frakturen mit Biegungskeil (B) werden analog in Spiralfrakturen (B1), Schrägfrakturen (B2) und Querfrakturen (B3) unterteilt. Als Gruppe C werden Trümmerfrakturen bezeichnet, bei denen kein direkter Kontakt der Hauptfragmente zueinander mehr besteht. Diese sind unterteilt in Trümmerfraktur mit 1-3 Intermediärfragmenten (C1), Segmentfraktur (C2) und komplexe Trümmerfraktur (C3). Gelenksnahe Frakturen der proximalen und distalen Epi- und Metaphyse werden zudem je nach Ausmaß der Beteiligung des Gelenks in drei Gruppen eingeteilt.

Diese Klassifikation gewährleistet eine universelle Anwendbarkeit und eine einheitliche Nomenklatur bei allen Frakturen der langen Röhrenknochen. Darüber hinaus soll sie eine Angabe über Schweregrad, therapeutisches Regime und Prognose gewährleisten. Dieser zusätzlichen Nutzen werden jedoch in der Literatur kontrovers diskutiert.

In der praktischen Anwendung ist eine deskriptive Beschreibung weiter verbreitet, in vielen Fällen ist bei enger Zusammenarbeit des chirurgisch tätigen Arztes mit dem Radiologen eine genaue Klassifizierung für die Therapieentscheidung nicht erforderlich.

Erst in den letzten Jahren rückt mit der Notwendigkeit einer digitalen Informationsverarbeitung und Übermittlung der behandlungsspezifischen Daten die einheitliche Klassifikation in den Vordergrund. Hier ist die Verschlüsselung nach ICD die derzeitige Normvorgabe. Diese berücksichtigt bei der Klassifikation allerdings nur ungenaue Beschreibungen der jeweiligen Frakturen.

3.2.2.2 Klassifikation der untersuchten Frakturen

Bei Patienten mit OI treten bei einigen Patienten sehr viele Frakturen auf, bei schwerer Betroffenen können 30 und mehr Frakturen bis zur Pubertät auftreten [6, S. 466]. Ein grundlegendes Behandlungsziel sowohl der pflegerischen wie ärztlichen Seite ist es, weitere Frakturen zu verhindern. Dabei bedient man sich unter anderem verschiedener orthopädischer Hilfsmittel. Um deren präventiven Einsatz passend zu gestalten, ist es wichtig, das Risikoprofil einschätzen zu können.

Betroffen sind hier in erster Linie die langen Röhrenknochen der Extremitäten. Neben der konventionell getroffenen Unterscheidung von Frakturen der Dia-, Epi- und Metaphyse des jeweiligen Knochens könnte eine Analyse der Frakturverteilung entlang des Schaftes Hinweise auf mögliche Prädilektionsstellen geben und damit eine gezieltere Prävention ermöglichen.

Diese Hypothese führt zur Forderung nach einer exakteren Lokalisation der Schaftfrakturen an den langen Röhrenknochen, die eine reproduzierbare und genauere Aussage zulässt. Um eine genauere Angabe zur Lokalisation bei Schaftfrakturen zu erhalten, wird in der vorliegenden Arbeit das Hilfskonstrukt einer Prozentangabe entwickelt, bei der ein Quotient aus Gesamtlänge des Knochens und Lokalisation der Fraktur gebildet wird. Zur Angabe des Prozentwertes bei Schaftfrakturen soll ein Wert für die Gesamtlänge des Knochens und für den Abstand der proximalen Begrenzung des Knochens bis zur Frakturstelle ermittelt werden. Zu dieser Bestimmung mussten zwei Parameter gemessen werden:

- Die Gesamtlänge des Knochens
- Der Abstand des proximalen Endes des Knochens bis zu Fraktur

Voraussetzung für reproduzierbare und vergleichbare Ergebnisse sind klare Definitionen für die jeweiligen Messorte. Diese Definitionen sollen sich an im Röntgenbild erkennbaren anatomischen Strukturen orientieren, da die Messung anhand von Röntgenbildern erfolgte. Zu definieren war daher zunächst der Messpunkt der Fraktur. Dabei ist zu berücksichtigen, dass, wie oben ausgeführt, eine Fraktur eine eigene Ausdehnung haben kann, wohingegen eine Messung nur an einem Punkt erfolgen kann. In diesem Zusammenhang war der Messpunkt in Bezug auf die Ausdehnung der Fraktur zu definieren.

Zum anderen muss zur Bestimmung der Knochengesamtlänge und des Abstands der Fraktur vom der distalen Begrenzung des Knochens ein Messpunkt für die proximale und distale Begrenzung des jeweiligen Knochens definiert werden.

Bei diesen Definitionen musste berücksichtigt werden, dass auch starke Deformierungen oder eine nicht orthograde Einstellung die Längenbestimmung nicht beeinträchtigen sollen.

In dieser Arbeit werden Definitionen für folgende sechs untersuchte Knochen vorgeschlagen: Humerus, Ulna, Radius, Femur, Tibia, Fibula. Dies begründet sich auf einer vorab erfolgten Sichtung der radiologischen Befunde und der damit zu erwartenden zur Auswertung gelangenden Frakturen.

Tabelle 6: In dieser Arbeit verwendete radiologische Definition der proximalen und distalen Begrenzung der langen Röhrenknochen

Untersuchter Knochen	Definition der proximalen Begrenzung	Definition des distalen Endes
Humerus	Caput Humeri	Trochlea Humeri
Ulna	Processus Coronoideus	Caput Ulnae
Radius	Caput Radii	Facies Articularis Carpi (ohne Processus Styloideus)
Femur	Trochanter major, am weitesten proximal gelegene Begrenzung	Distales Ende der Fossa Intercondylaris
Tibia	Area Intercondylaris superior	Facies articularis inferior, mittig zwischen lateralem Rand der Incisura Fibularis und medialem Rand des malleolus medialis gemessen
Fibula	Apex Capitis Fibulae	Malleolus lateralis

Die Messlinie soll entlang der Knochenlängsachse und zentral in Bezug auf den Markraum verlaufen und dabei von beiden im Röntgenbild sichtbaren lateralen Begrenzungen den gleichen Abstand einhalten. Diese Definition berücksichtigt auch, dass die Knochenachse häufig nicht gerade verläuft, sondern auch eine Krümmung aufweisen kann. Die Messlinie folgt dabei der gekrümmten Form der Knochenachse.

Mit diesen Definitionen ließ sich bei einem Großteil der untersuchten Röntgenbilder die Länge des untersuchten Röhrenknochens sowie der Abstand zur Fraktur bestimmen. Für die damit nicht definierten Fälle wurden Regeln definiert, die eine Bestimmung der Knochenlänge auch bei nicht anhand der obenstehenden Tabelle zu identifizierenden Merkmalen möglich macht.

3.2.2.3 Ausnahmen und Ergänzungen:

Die Skelettentwicklung bei Kindern kann physiologischerweise bis in das 20. Lebensjahr hineinreichen. Dabei nimmt die Knochenentwicklung ihren Weg von den mesenchymalen Zellen über Vorknorpel und Knorpel mit Ossifikationszentren peri- und enchondral. Daraus entsteht zunächst an der Diaphyse ein Knochenmantel, der im Metaphysenbereich zu den Epiphysen hin in die Länge wächst und durch Apposition für das Dickenwachstum verantwortlich ist. Als sekundäres Ossifikationszentrum wird die beginnende Verknöcherung der Epiphyse bezeichnet, von denen pränatal normalerweise lediglich der distale

Femurepiphysenkern und der proximale Tibiaepiphysenkern angelegt sind [49, S. 82]. Daher waren bei einem Teil der kindlichen Röntgenaufnahmen die Strukturen, die als proximale und distale Messgrenze angegeben wurden, im Röntgenbild aus Mangel an schattengebenden röntgendichten Strukturen nicht zu erkennen.

Für diesen Fall wird als Ausnahme definiert, dass im Falle nicht erkennbarer Messgrenzen die proximale und distale Begrenzung des primären Ossifikationszentrums als Messgrenze verwendet werden soll. In jedem Fall soll aber sowohl für die distale wie proximale Begrenzung des Knochens eine einheitliche Definition der Knochenbegrenzung verwendet werden. Das bedeutet, dass bei der einzelnen Messung keine Mischung aus der in der Tabelle angegebenen Grenze und (für die gegenüberliegende Seite) die Begrenzung des primären Ossifikationszentrum verwendet werden durfte. Es musste, wenn auf der proximalen oder distalen Seite nur das Ossifikationszentrum als Messpunkt zur Verfügung steht, auch auf der gegenüberliegenden Seite das primäre Ossifikationszentrum als Messpunkt gewählt werden, auch wenn auf dieser Seite die in der Tabelle angegebene Struktur im Röntgenbild erkennbar gewesen wäre.

Da die Verknöcherung der sekundären Ossifikationszentren und das Wachstum der Diaphyse im wesentlichen symmetrisch verlaufen [49, S. 88], konnte davon ausgegangen werden, dass der durch die alternative Meßmethode entstehende Fehler keine relevanten Werte erreichen würde. In der Auswertung wurde diese Fehlermöglichkeit berücksichtigt. Eine Korrektur dieses potentiellen systematischen Fehlers könnte nur mit aufwendigen dreidimensionalen Meßmethoden (z.B. Kernspin- oder Computertomographie) erfolgen. Die Möglichkeit, diesen entstehenden Fehler mittels solcher Meßmethoden zu quantifizieren, bestand nicht.

Bei aus anderen Gründen im Röntgenbild nicht eindeutig festzulegendem Messpunkt sollte anhand der wahrscheinlich vorliegenden anatomischen Verhältnisse und vergleichbarer Aufnahmen der wahrscheinlichste Ort für den Messpunkt gesucht und als solcher behandelt werden. Auch diese Ergänzung verfälscht die Messgenauigkeit im Sinne eines systematischen Fehlers, der jedoch aus dem vorliegenden Material nicht verifiziert, quantifiziert oder korrigiert werden kann.

Eine weitere Fehlerquelle könnte ein nicht planparalleles Verhältnis von abzubildender Körperstruktur und Röntgenfilm sein. Dabei werden durch die Punktform der Röntgenquelle plattennähere Strukturen größer abgebildet als plattenferne Strukturen. Diese Fehlerquelle entsteht bei der Aufnahme des Röntgenbildes und ist auf einem planen Röntgenbild nicht sicher qualitativ und nicht quantitativ zu erfassen. Auch hier könnten nur spezialisierte Untersuchungsmethoden wie Kernspin- oder Computertomographie, die eine Dreidimensionalität berücksichtigen und bewerten, einen solchen Fehler vermeiden. Bei der Auswertung der Ergebnisse wurde die Möglichkeit des Auftretens solcher Fehlerquellen

miteinbezogen, da die zum Teil erheblichen Deformierungen eine nicht plattenparallele Einstellung des Knochens in einem Teil der untersuchten Frakturen wahrscheinlich machte.

3.2.2.4 Definition der Frakturstelle :

Der Verlauf des Bruchspaltes durch den Knochen wird durch Art und Richtung der Bruchbelastung und die innere Struktur des Knochens bestimmt. Daher kommt es zu unterschiedlichen Bruchlinien und Fragmentierungen des Knochens. Um stets ein sinnvolles Messergebnis zu erhalten, musste für alle Variationen ein eindeutiger Messpunkt innerhalb der Frakturzone definiert sein, der eine sinnvolle Angabe zur Lokalisation zulässt. Dieser Messpunkt wurde aus praktischen Gründen mit der Mitte der Frakturzone in Knochenlängsachse definiert. Dabei war auch eine Unterscheidung zwischen Frakturen mit einem Bruchspalt und Mehrfragmentfrakturen erforderlich.

3.2.2.4.1 Querfrakturen

Querfrakturen sind nach AO definiert als Frakturen mit Winkel der Frakturlinie zum rechten Winkel zur Knochenlängsachse $<30^\circ$. Bei einer Fraktur, die diesen Kriterien entspricht, sollte gemessen werden:

Die Distanz vom (oben definierten) proximalen Messpunkt des Knochens bis zur Kreuzung der Frakturlinie mit der in der Mitte des Schaftes verlaufenden Messlinie zur Ermittlung der Gesamtlänge des Knochens.

Bei Frakturen, deren Frakturlinie zwischen dem rechten Winkel zur Bruchachse und einer Abweichung davon bis 30° verläuft, entsteht dadurch eine Ungenauigkeit. Diese wird jedoch als vernachlässigbar angesehen.

3.2.2.4.2 Schräg- und Spiralfrakturen

Nach AO definiert als Frakturen mit Winkel der Frakturlinie zum rechten Winkel zur Knochenlängsachse $>30^\circ$. Bei schräg verlaufenden Frakturen oder Spiralfrakturen wurde gemessen:

Die Distanz vom proximalen Messpunkt zur Ermittlung der Knochenlänge bis zum proximalen Ende des Frakturspaltes und die Distanz vom proximalen Messpunkt zur Ermittlung der Knochenlänge zum distalen Ende des Frakturspaltes. Aus den ermittelten Werten wurde der Mittelwert gebildet und als Mitte des Frakturspaltes definiert. Der Messwert für das proximale oder distale Ende des Frakturspaltes wurde wie folgt ermittelt:

Am proximalen bzw. distalen Ende des Frakturspaltes (der am weitesten proximalen oder distalen Kreuzung mit der Corticalis) wurde eine gedachte Linie in rechtem Winkel zur Knochenlängsachse über das Röntgenbild gelegt. Der Schnittpunkt dieser Linie mit der

Messlinie zur Ermittlung der Knochenlänge diene als Messpunkt für das Ende des Frakturspaltes.

3.2.2.4.3 Mehrfragmentfrakturen und Frakturen mit Biegungskeil:

Gemessen wurden die Distanz vom proximalen Messpunkt zur Ermittlung der Knochenlänge bis zum proximalen Ende des am weitesten proximal liegenden Frakturspaltes und die Distanz vom proximalen Messpunkt zur Ermittlung der Knochenlänge zum distalen Ende des am weitesten distal liegenden Frakturspaltes. Aus den ermittelten Werten wurde der Mittelwert gebildet und als Mitte des Frakturspaltes definiert.

Der Messwert für das proximale oder distale Ende des Frakturspaltes wurde wie folgt ermittelt:

Am jeweiligen Ende des Frakturspaltes (der am weitesten proximalen oder distalen Kreuzung mit der Corticalis) wurde eine gedachte Linie in rechtem Winkel zur Knochenlängsachse über das Röntgenbild gelegt. Der Schnittpunkt dieser Linie mit der Messlinie zur Ermittlung der Knochenlänge diene als Messpunkt für das Ende des Frakturspaltes. Diese Messungen ergaben den Abstand des proximalen Knochenendes bis zur Mitte des Frakturspaltes.

3.2.2.5 Prozentrang als Angabe der Frakturlokalisierung:

Um einen Prozentwert zu erhalten, der die Lokalisation der Mitte des Frakturspaltes zur Gesamtlänge des Knochens angibt, mussten beide Werte ins Verhältnis zueinander gesetzt werden.

So ergibt sich als Formel für das Verhältnis des Abstandes der Fraktur vom proximalen Ende zur Gesamtlänge des Knochens:

$$\frac{\text{Distanz proximales Knochenende bis Frakturspalt}}{\text{Gesamtlänge des Knochens}}$$

Um daraus einen Prozentrang ableiten zu können, muss das Ergebnis noch mit 100 multipliziert werden.

$$\frac{\text{Distanz proximales Knochenende bis Frakturspalt}}{\text{Gesamtlänge des Knochens}} * 100$$

3.2.3 Angabe der Frakturart:

Die Fraktur wurde in Anlehnung an die AO-Klassifikation nach Zugehörigkeit zu einer der folgenden Frakturarten klassifiziert:

- Einfache Frakturen. Diese werden unterteilt in
 - Spiralfaktur
 - Schrägfraktur mit Winkel des Bruchspalts $>30^\circ$ zur Senkrechten auf die Knochenlängsachse
 - Querfrakturen mit Winkel des Bruchspalts $<30^\circ$ zur Senkrechten auf die Knochenlängsachse
- Frakturen mit Biegungskeil. Die weitere Unterteilung findet statt in
 - Spiralfrakturen mit Biegungskeil
 - Schrägfrakturen mit Biegungskeil (Winkel des Bruchspalts $>30^\circ$ zur Senkrechten auf die Knochenlängsachse)
 - Querfraktur (Winkel des Bruchspalts $<30^\circ$ zur Senkrechten auf die Knochenlängsachse) mit fragmentiertem Biegungskeil
- Trümmerfrakturen, bei denen kein direkter Kontakt der Hauptfragmente zueinander mehr besteht, unterteilt in
 - Trümmerfraktur mit 1-3 Intermediärfragmenten
 - Segmentfraktur
 - komplexe Trümmerfraktur

3.3 Weitere mögliche Fehlerquellen

Bei einer Auswertung, die nur bereits vorhandene Röntgenaufnahmen einbeziehen kann, besteht die Unsicherheit, ob die in den Krankenakten dokumentierten Frakturen auch den tatsächlich erlittenen Frakturen entsprechen, da die Betreuung der Patienten nicht ausschließlich durch die jeweils behandelnden Zentren in München und Ulm erfolgte. Die Annahme einer exklusiven Betreuung und Versorgung ist bei einer so hohen Frakturfrequenz und bei nicht regelmäßiger Diagnosestellung bei Geburt eher unwahrscheinlich.

Um die Korrelation der dokumentierten Frakturen mit den tatsächlich erlittenen zu prüfen, wurde an die in der Kinderklinik-Schwabing betreuten Kinder bzw. deren Eltern ein Fragebogen gesandt, in dem Betroffene oder Erziehungsberechtigte gebeten wurden, eine Aufstellung der bisher eingetretenen Frakturen zu dokumentieren und den ausgefüllten Fragebogen zurückzusenden. Zusätzlich wurde die Möglichkeit eingeräumt, weitere Angaben zu machen oder Fragen zu stellen.

3.4 Statistische Auswertung

Da keiner der Patienten über den gesamten ausgewerteten Lebensabschnitt (1. bis 18. Lebensjahr) beobachtet werden konnte, mussten zur Auswertung die mittleren Frakturzahlen pro beobachtetem Lebensjahr verwendet werden. Zur Auswertung wurde daher ein nichtparametrischer Test verwendet.

Als zweites Kriterium für die Auswahl des zu verwendenden Tests muss beachtet werden, dass es sich beim untersuchten Patientengut um eine unverbundene Stichprobe handelt. Zur Untersuchung unverbundener Stichproben mit zwei nichtparametrischen Variablen eignen sich der Mann-Whitney-U-Test und der Kolmogorov-Smirnov-Z-Test.

Als weitere Einschränkung der auszuwertenden Daten kommt hinzu, dass in der Datensammlung auch Frakturen dokumentiert wurden, die unmittelbar postpartal zu erkennen waren. Zu diesen Frakturen gibt es in der Literatur umfassendere Untersuchungen, die auf ein wesentlich größeres Patientengut zurückgreifen konnten und daher im Bezug auf diese Fragestellung eine bessere Aussage ermöglichen [26, S. 66ff]. Auf einer weiteren Analyse dieser Daten, die nur von drei Patienten vorliegen, wurde daher im Rahmen dieser Arbeit verzichtet.

4 Ergebnisse

4.1 Patientengut:

In der Schwabinger Kinderklinik wurden seit Einrichtung der OI-Ambulanz bis zum Jahr 1997 stationären und ambulante Aufenthalte von insgesamt 86 unterschiedlichen Patienten mit der Diagnose OI dokumentiert. Davon wurden bei 25 Patienten Frakturen radiologisch dokumentiert, die für diese Doktorarbeit ausgewertet werden konnten.

Von 45 Patienten mit der Diagnose OI, die bis zum Jahr 1996 in der Universitäts-Kinderklinik in Ulm stationär oder ambulant behandelt wurden, konnten bei 15 Patienten radiologisch dokumentierte Frakturen ausgewertet werden. Somit konnten bei insgesamt 40 Patienten mit den OI-Typen I,III und IV Frakturen ausgewertet werden.

Die Zuordnung der Patienten zu den unterschiedlichen OI-Typen wurde den Patientenakten entnommen. In drei Fällen fand sich ein Vermerk, der eine Unsicherheit bezüglich der Einordnung zu Typ I oder Typ IV besagte, jedoch mit einem Hinweis auf den jeweils wahrscheinlicheren Typ. Für die Auswertung in dieser Doktorarbeit wurde der Patient dem jeweils wahrscheinlicheren Typ zugeordnet.

Damit ergibt sich eine Zuordnung von 12 Patienten zum Typ I, 11 Patienten zum Typ III und 17 Patienten zum Typ IV (Typen jeweils nach der Sillence´schen Klassifikation).

4.2 Beobachtungszeiträume

Die Geburtenjahrgänge erstreckten sich von 1971 bis 1996, die letzte hier ausgewertete dokumentierte Fraktur ereignete sich 8/1997.

Die Beobachtungszeiträume lagen zwischen einem und 14 Jahren mit einem Mittelwert von 3,6 und einem Median von 3 Jahren.

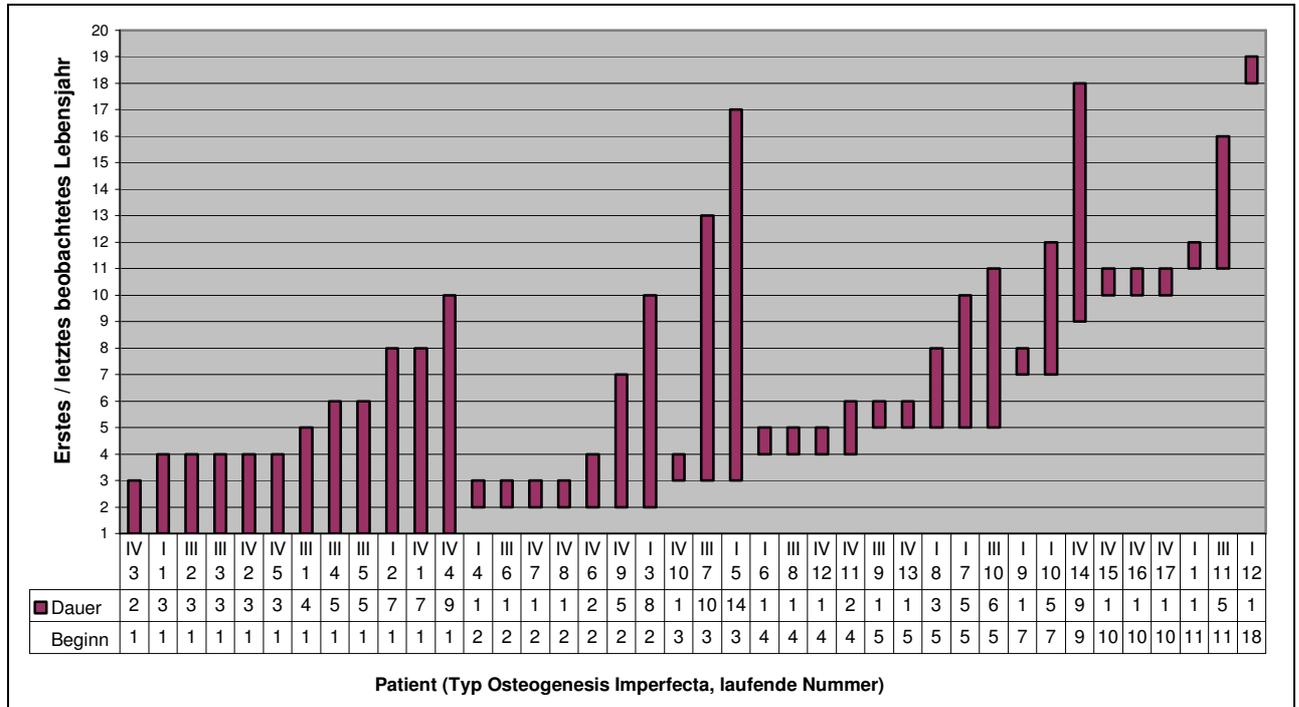


Abbildung 1: Beobachtungszeiträume Gesamtkollektiv mit Beginn des Beobachtungszeitraums ("Beginn" = Lebensjahr) und der Dauer der Beobachtung ("Dauer" in Jahren)

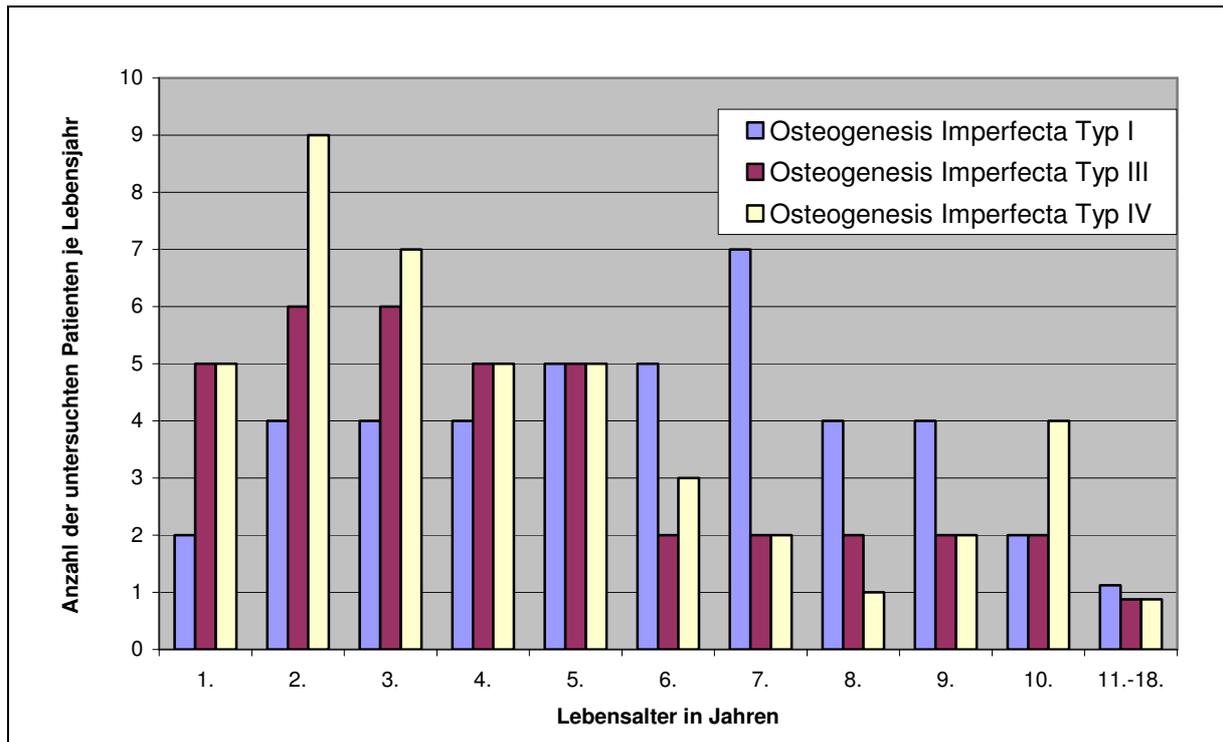


Abbildung 2: Beobachtete Patienten pro Lebensjahr

Insgesamt wurden in den ersten 10 Lebensjahren für jedes Lebensalter zwischen 7 und 19 Patienten pro Lebensjahr beobachtet werden, damit im Mittel 12,1 Patienten pro Lebensjahr. Zwischen dem 11. bis einschließlich 18. Lebensjahr wurden nur wenige Patienten und Frakturen beobachtet. Daher erfolgt die Angabe als Mittelwert dieser Lebensjahre und wird in der Auswertung getrennt betrachtet. Im 11. bis 18. Lebensjahr wurden zwischen einem und sechs Patienten pro Patientenlebensjahr beobachtet, der entsprechende Mittelwert lag bei 2,875 beobachteten Patienten pro Patientenlebensjahr.

4.3 Frakturen

Insgesamt konnten 257 Frakturen analysiert werden Dies entspricht einem Mittelwert von 6,425 Frakturen pro Patient (minimal 1, maximal 25 Frakturen pro Patient), dabei wurden im 1. bis 10. Lebensjahr pro beobachtetem Patientenjahr zwischen 0,29 und 3,21 Frakturen dokumentiert (Mittelwert 1,92, Median 2,0 Frakturen pro Patientenjahr).

Tabelle 7: Verteilung der gefundenen Frakturen auf das Lebensalter der Patienten

Lebensjahr	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	Summe: 1.-10.	Summe: 11.-18.
Beobachtete Patientenjahre	14	19	17	15	14	12	8	7	6	9	121	23
Frakturen gesamt	45	43	32	32	27	22	16	2	13	5	237	20
Mittelwert: Frakturen pro Lebensjahr	3,21	2,26	1,88	2,13	1,93	1,83	2,00	0,29	2,17	0,56	1,96	0,87

Von den analysierten Frakturen betrafen 248 die langen Röhrenknochen (13 Ulnarfrakturen, 20 Radiusfrakturen, 41 Humerusfrakturen, 47 Tibiafrakturen, 19 Fibulafrakturen und 108 Femurfrakturen). Zusätzlich konnten 6 Claviculafrakturen, 1 Fraktur des Metacarpale II und eine Sitzbeinfraktur dokumentiert werden, ebenso wurde eine intracondyläre Fraktur des distalen Femur beobachtet, die separat zu den anderen Femurfrakturen ausgewertet wurde.

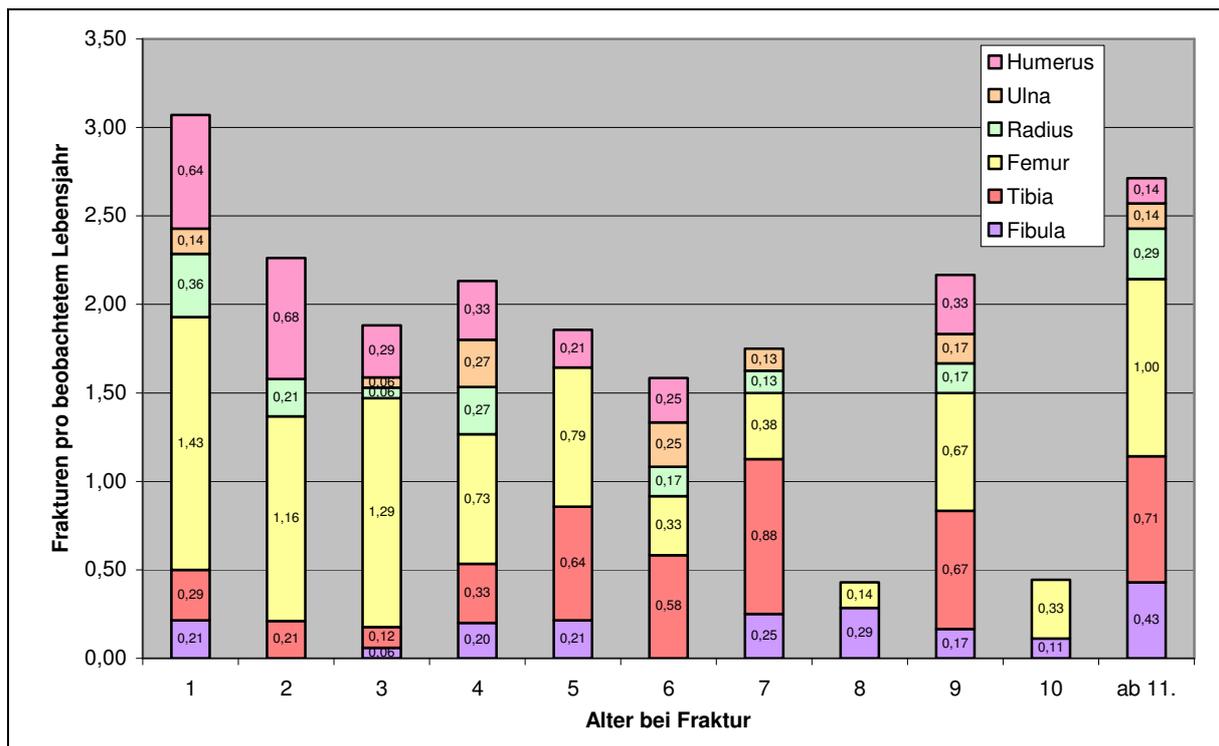


Abbildung 3: Gesamtkollektiv: Frakturen pro beobachtetem Lebensjahr differenziert nach untersuchten langen Röhrenknochen

Bei der Analyse nach Frakturtyp zeigte sich, dass es sich bei den Frakturen der langen Röhrenknochen in den meisten Fällen um Querfrakturen handelt (202 Querfrakturen entsprechend 78,6% aller untersuchter Frakturen), gefolgt von Schrägfrakturen (42 Schrägfrakturen, entsprechend 16,3%) und Spiralfrakturen (11 Spiralfrakturen, entsprechend 4,3%). Bei 11 Frakturen kam es zu einer Absprengung eines zusätzlichen Fragments (Mehrfragmentfraktur); die Zuordnung erfolgte zu den jeweiligen Frakturtypen (quer/schräg/spiralig), die Lokalisierung der Frakturstelle entsprechend der Definition. Es traten keine Frakturen mit Einbeziehung der Gelenkflächen auf. Allerdings kam es zu einer gelenksnahen Fraktur des distalen Femur bei einem Patienten mit OI Typ III im vierten Lebensjahr, dabei zeigte sich intercondylär ein Einriss des Knochens ohne komplette Absprengung eines der Condylen.

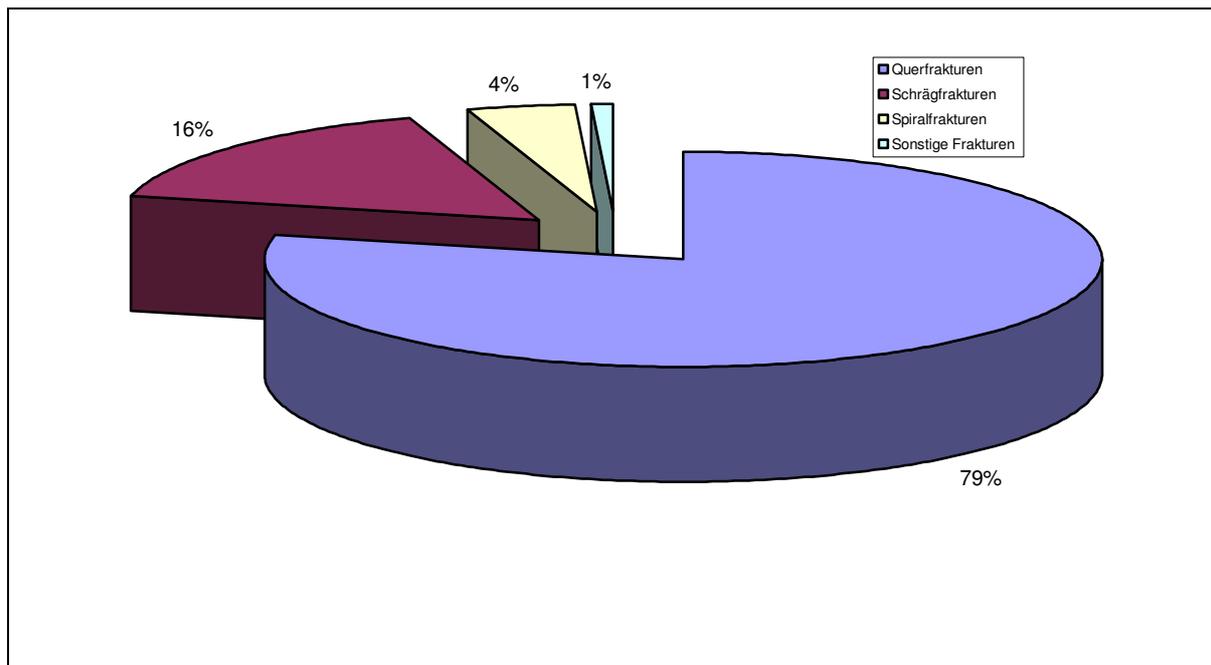


Abbildung 4: Verteilung der Frakturarten

Bei gesunden Patienten kommt es bei einer Unterschenkelfraktur, die nicht nur auf den Knöchel beschränkt ist, sehr häufig zu einer kombinierten Fraktur von Tibia und Fibula. Bei der Auswertung der Frakturen zeigte sich, dass dies nur eingeschränkt für OI-Patienten gilt, insbesondere wurden viele Tibiafrakturen ohne begleitende Fibulafraktur beobachtet. Daher wurden Tibia- und Fibulafrakturen getrennt betrachtet.

Auch bei den Unterarmfrakturen kam es nur in einem Teil der Fälle zu kombinierten Frakturen von Radius und Ulna, daher erfolgte auch hier eine getrennte Betrachtung.

4.4 Aufschlüsselung nach betroffenen Knochen

Zunächst erfolgte eine Aufschlüsselung der ermittelten Frakturen nach den betroffenen Knochen. Dabei wurden zunächst die langen Röhrenknochen betrachtet.

4.4.1 Femur:

Insgesamt wurden bei allen untersuchten Patienten 108 Femurfrakturen gefunden, entsprechend einem Mittelwert von 2,65 Femurfrakturen pro Patient und 0,84 Femurfrakturen pro beobachtetem Patientenjahr. Die höchste Frakturrate pro beobachtetem Patientenjahr wurde im ersten und zweiten Lebensjahr gesehen, die niedrigste im 8. Lebensjahr.

Der Mittelwert der Frakturlokalisationen (Angabe des Abstands vom proximalen Knochenende in Prozent der Gesamtknochenlänge) lag zwischen dem ersten und neunten Lebensjahr zwischen 48,9%, und 55,0%, der Median zwischen 44,0 und 63,6%. Im zehnten Lebensjahr lag der Mittelwert bei 58,3% (Median 55,3%) und ab dem 11. Lebensjahr bei 35,7% (Median 37,9%).

Bei den Femurfrakturen wurde, wie oben berichtet, eine gelenksnahe Fraktur beobachtet, diese wurde nicht in die Auswertung nach Lokalisation aufgenommen. Die Fraktur trat im vierten Lebensjahr in Form einer Einrissfraktur zwischen den beiden Femurcondylen auf, wobei es nicht zu einer Abspaltung eines der Condylen kam.

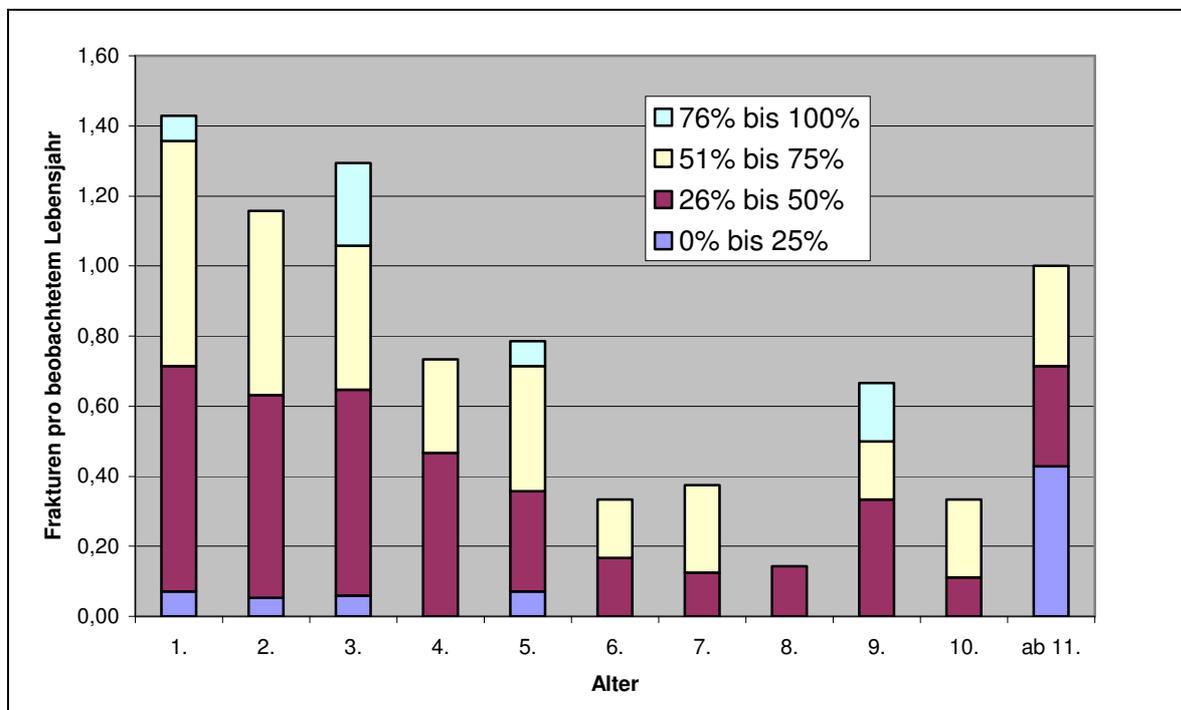


Abbildung 5: Femurfrakturen Gesamtkollektiv differenziert nach Alter bei Fraktur und Lokalisation der Fraktur im Verhältnis zur Gesamtknochenlänge

Tabelle 8: Aufschlüsselung der Femurfrakturen nach Alter bei Fraktur und Lokalisation entlang der Knochenlängsachse

Lebensjahr	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ab 11	gesamt
Anzahl Frakturen gesamt	20	22	22	11	11	4	3	1	4	3	7	108
Anzahl der Frakturen auf 0% bis 25% der Knochenlänge	1	1	1		1						3	7
Anzahl der Frakturen auf 26% bis 50% der Knochenlänge	9	11	10	7	4	2	1	1	2	1	2	50
Anzahl der Frakturen auf 51% bis 75% der Knochenlänge	9	10	7	4	5	2	2		1	2	2	44
Anzahl der Frakturen auf 76% bis 100% der Knochenlänge	1		4		1				1			7
Verteilung der Frakturen pro beobachtetem Lebensjahr												
Mittelwert Frakturen pro Patientenlebensjahr	1,43	1,16	1,29	0,73	0,79	0,33	0,38	0,14	0,67	0,33	1,00	0,83
...auf 0% bis 25% der Knochenlänge	0,07	0,05	0,06		0,07						0,43	0,05
...auf 26% bis 50% der Knochenlänge	0,64	0,58	0,59	0,47	0,29	0,17	0,13	0,14	0,33	0,11	0,29	0,39
...auf 51% bis 75% der Knochenlänge	0,64	0,53	0,41	0,27	0,36	0,17	0,25		0,17	0,22	0,29	0,34
...auf 76% bis 100% der Knochenlänge	0,07		0,24		0,07				0,17			0,05
Mittlere Lokalisation in % der Knochenlänge	53,4	49,5	53,0	48,9	55,0	53,9	54,9	50,0	54,8	58,3	35,7	51,3
Anzahl beobachteter Patientenjahre	14	19	17	15	14	12	8	7	6	9	7	128

4.4.2 Humerus:

Insgesamt wurden 41 Humerusfrakturen gefunden, entsprechend einem Mittelwert von 1,03 Humerusfrakturen pro Patient und 0,32 Frakturen pro beobachtetem Patientenjahr. Die höchste Frakturnrate pro beobachteten Patientenjahren konnte im zweiten Lebensjahr gesehen werden, im siebten, achten und zehnten Lebensjahr wurde keine Humerusfraktur dokumentiert.

Der Mittelwert der Frakturlokalisationen (Angabe des Abstands vom proximalen Knochenende in Prozent der Gesamtknochenlänge) lag im ersten und zweiten Lebensjahr bei etwa 50% (1. Lebensjahr: 50,4, zweites Lebensjahr 48,9%), im dritten bis sechsten Lebensjahr kontinuierlich steigend zwischen 57,4 und 75,8%. In den folgenden Lebensjahren sind jeweils weniger als drei Frakturen pro Lebensjahr dokumentiert, so dass eine statistische Auswertung nicht sinnvoll möglich erscheint.

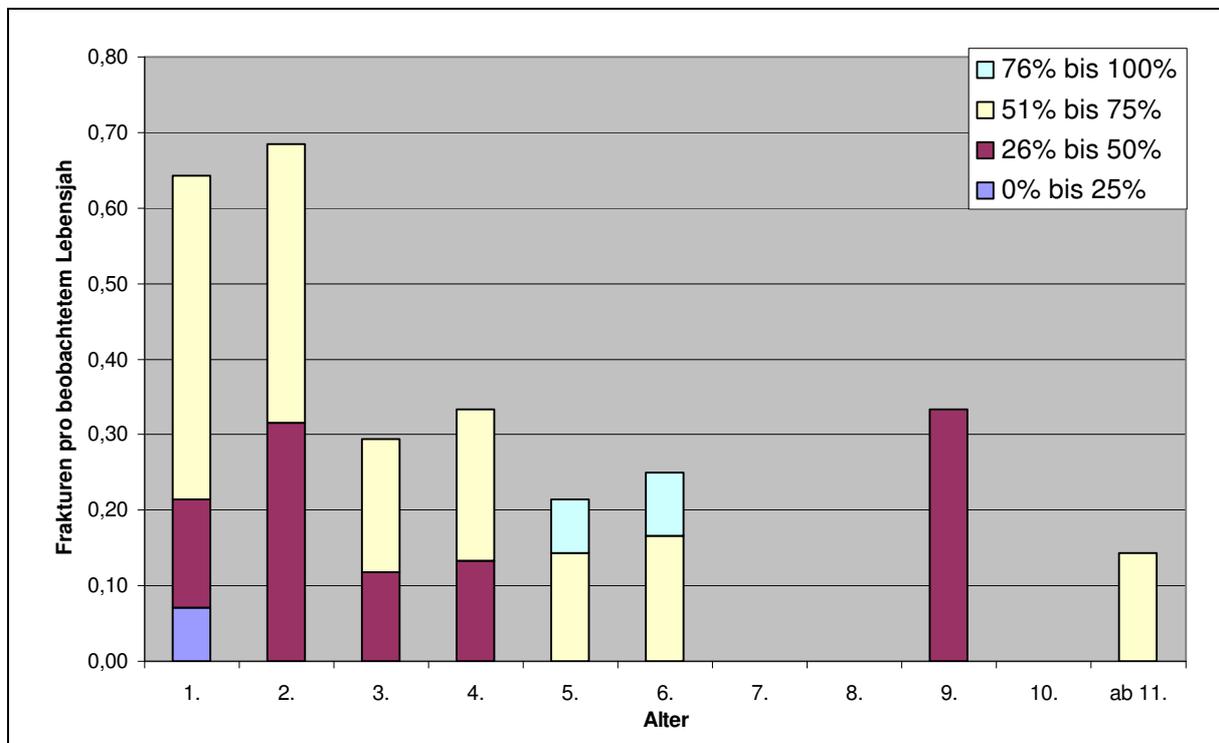


Abbildung 6: Humerusfrakturen Gesamtkollektiv differenziert nach Alter bei Fraktur und Frakturlokalisation im Verhältnis zur Gesamtknochenlänge

Tabelle 9: Aufschlüsselung der Humerusfrakturen nach Alter bei Fraktur und Lokalisation entlang der Knochenlängsachse

Lebensjahr	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ab 11	gesamt
Anzahl Frakturen gesamt	9	13	5	5	3	3			2		1	41
Anzahl der Frakturen auf 0% bis 25% der Knochenlänge	1											1
Anzahl der Frakturen auf 26% bis 50% der Knochenlänge	2	6	2	2					2			14
Anzahl der Frakturen auf 51% bis 75% der Knochenlänge	6	7	3	3	2	2					1	24
Anzahl der Frakturen auf 76% bis 100% der Knochenlänge					1	1						2
Verteilung der Frakturen pro beobachtetem Lebensjahr												
Mittelwert Frakturen pro Patientenlebensjahr	0,64	0,68	0,29	0,33	0,21	0,25			0,33		0,14	0,32
...auf 0% bis 25% der Knochenlänge	0,07											0,01
...auf 26% bis 50% der Knochenlänge	0,14	0,32	0,12	0,13					0,33			0,11
...auf 51% bis 75% der Knochenlänge	0,43	0,37	0,18	0,20	0,14	0,17					0,14	0,19
...auf 76% bis 100% der Knochenlänge					0,07	0,08						0,02
Mittlere Lokalisation in % der Knochenlänge	50,4	48,9	57,4	56,5	70,1	75,8			30,4		51,9	53,9
Anzahl beobachteter Patientenjahre	14	19	17	15	14	12	8	7	6	9	7	128

4.4.3 Tibia

Insgesamt wurden 47 Tibiafrakturen gefunden, entsprechend einem Mittelwert von 1,18 Tibiafrakturen pro Patient und 0,37 Frakturen pro beobachtetem Patientenjahr. Die höchste Frequenz an Tibiafrakturen fand sich im siebten Lebensjahr mit 0,9 Frakturen pro Patientenjahr, gefolgt vom 9. und 5. Lebensjahr (0,67 und 0,64 Frakturen pro beobachtetem Patientenjahr). Im 8. und 10. Lebensjahr wurden keine Tibiafrakturen dokumentiert. Der Mittelwert der Frakturlokalisationen (Angabe des Abstands vom proximalen Knochenende in Prozent der Gesamtknochenlänge) lag nur im zweiten Lebensjahr unter 50% (43,6%), in allen anderen Lebensjahren darüber und im 3., 4. und 7. Lebensjahr über 70%.

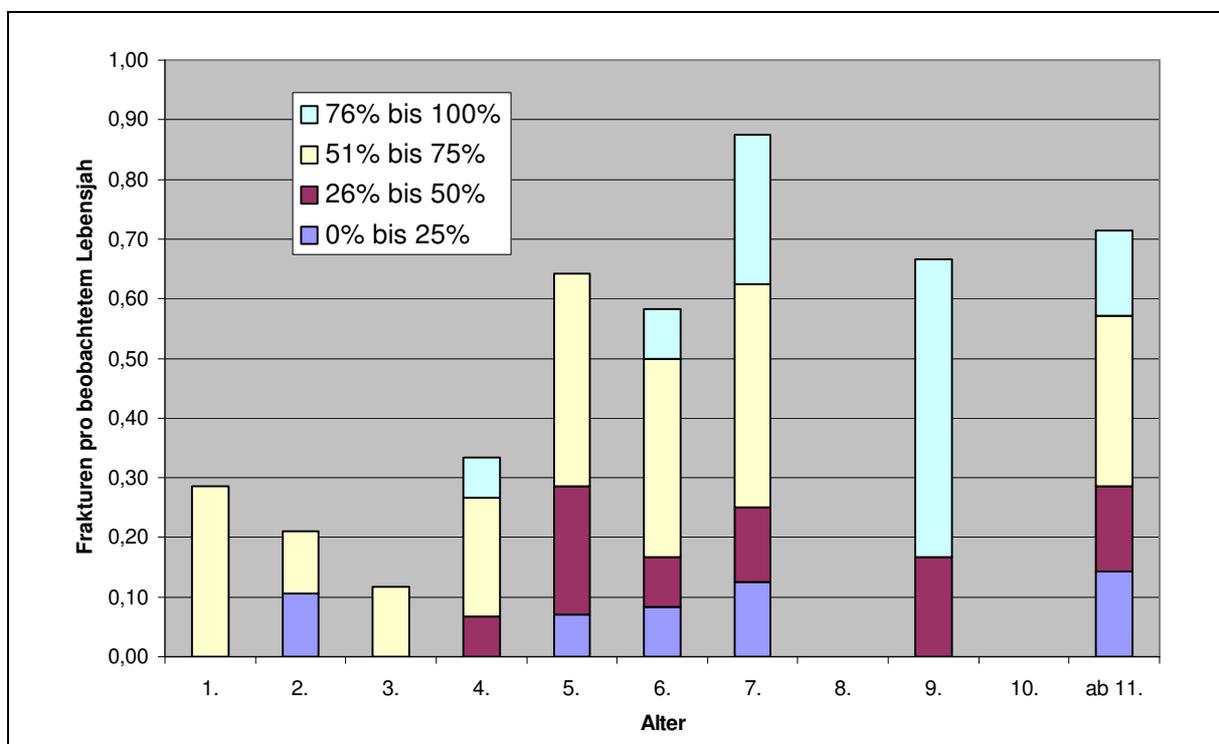


Abbildung 7: Tibiafrakturen Gesamtkollektiv, differenziert nach Alter bei Fraktur und Lokalisation im Verhältnis zu Gesamtknochenlänge

Tabelle 10: Aufschlüsselung der Tibiafrakturen nach Alter bei Fraktur und Lokalisation entlang der Knochenlängsachse

Alter	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ab 11	gesamt
Anzahl Frakturen gesamt	4	4	2	5	9	7	7		4		5	47
Anzahl der Frakturen auf 0% bis 25% der Knochenlänge		2			1	1	1				1	6
Anzahl der Frakturen auf 26% bis 50% der Knochenlänge				1	3	1	1		1		1	8
Anzahl der Frakturen auf 51% bis 75% der Knochenlänge	4	2	2	3	5	4	3				2	25
Anzahl der Frakturen auf 76% bis 100% der Knochenlänge				1		1	2		3		1	8
Verteilung der Frakturen pro beobachtetem Lebensjahr												
Mittelwert Frakturen pro Patientenlebensjahr	0,29	0,21	0,12	0,33	0,64	0,58	0,88		0,67		0,71	0,37
...auf 0% bis 25% der Knochenlänge		0,11			0,07	0,08	0,13				0,14	0,05
...auf 26% bis 50% der Knochenlänge				0,07	0,21	0,08	0,13		0,17		0,14	0,06
...auf 51% bis 75% der Knochenlänge	0,29	0,11	0,12	0,20	0,36	0,33	0,38				0,29	0,20
...auf 76% bis 100% der Knochenlänge				0,07		0,08	0,25		0,50		0,14	0,06
Mittlere Lokalisation in % der Knochenlänge	66,2	43,6	72,9	66,2	47,8	57,1	64,6		71,5		57,6	59,4
Anzahl beobachteter Patientenjahre	14	19	17	15	14	12	8	7	6	9	7	128

4.4.4 Fibula

Insgesamt wurden 19 Frakturen der Fibula gefunden, entsprechend einem Mittelwert von 0,48 Tibiafrakturen pro Patient und 0,15 Frakturen pro beobachtetem Patientenjahr. Im zweiten und sechsten Lebensjahr wurden keine Fibulafraktur dokumentiert, sonst lag die Frequenz zwischen einer und drei Frakturen pro Lebensjahr.

Der Mittelwert der Frakturlokalisationen (Angabe des Abstands vom proximalen Knochenende in Prozent der Gesamtknochenlänge) lag bei 67%, die größten Abweichungen davon fanden sich im siebten und achten Lebensjahr (47% und 43,9%) sonst lagen die Abweichungen vom Mittelwert bei maximal 10%. Insgesamt fand sich bei der Fibula der größte Wertebereich von gerundet 90% (minimaler Abstand vom proximalen Knochenende zum Frakturspalt 4,5%, maximal 94,4% der Knochengesamtlänge) im Verhältnis zu den anderen langen Röhrenknochen.

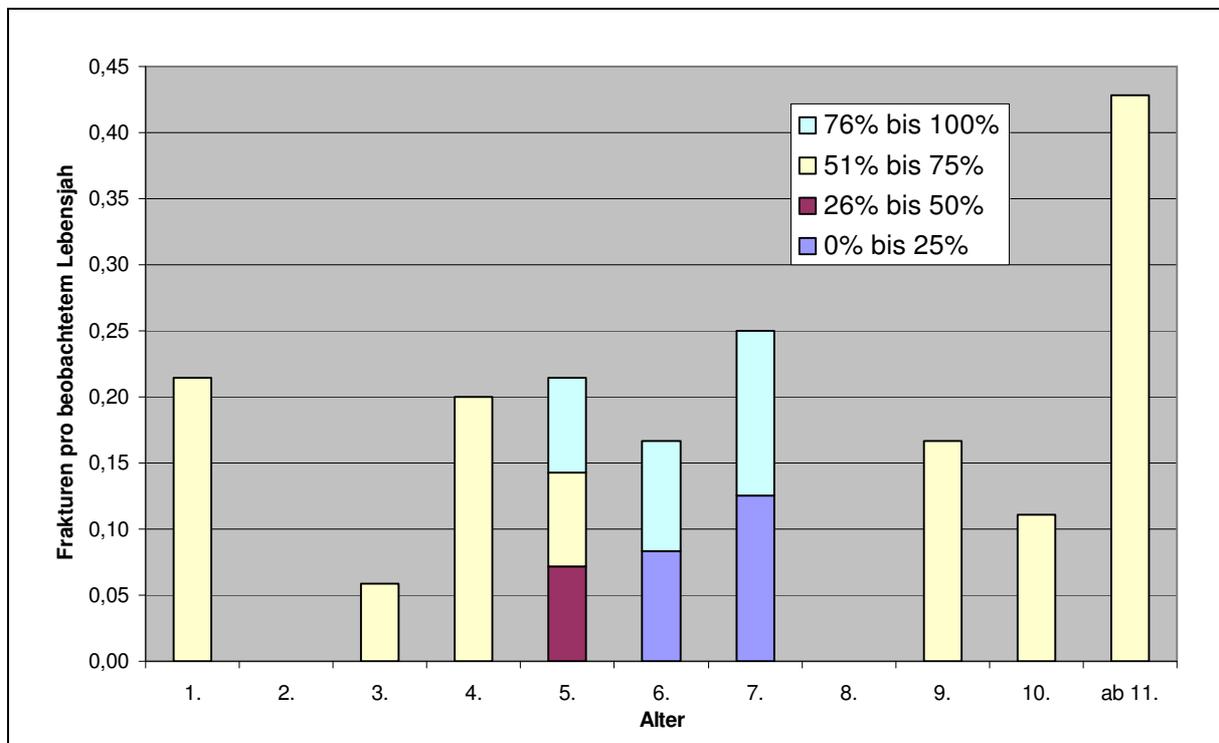


Abbildung 8: Fibulafrakturen Gesamtkollektiv, differenziert nach Alter bei Fraktur und Lokalisation im Verhältnis zur Gesamtknochenlänge

Tabelle 11: Aufschlüsselung der Fibulafrakturen nach Alter bei Fraktur und Lokalisation entlang der Knochenlängsachse

Alter	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ab 11	gesamt
Anzahl Frakturen gesamt	3		1	3	3		2	2	1	1	3	19
Anzahl der Frakturen auf 0% bis 25% der Knochenlänge							1	1				2
Anzahl der Frakturen auf 26% bis 50% der Knochenlänge					1							1
Anzahl der Frakturen auf 51% bis 75% der Knochenlänge	3		1	3	1				1	1	3	13
Anzahl der Frakturen auf 76% bis 100% der Knochenlänge					1		1	1				3
Verteilung der Frakturen pro beobachtetem Lebensjahr												
Mittelwert Frakturen pro Patientenlebensjahr	0,21		0,06	0,20	0,21		0,25	0,29	0,17	0,11	0,43	0,15
...auf 0% bis 25% der Knochenlänge							0,13	0,14				0,02
...auf 26% bis 50% der Knochenlänge					0,07							0,01
...auf 51% bis 75% der Knochenlänge	0,21		0,06	0,20	0,07				0,17	0,11	0,43	0,10
...auf 76% bis 100% der Knochenlänge					0,07		0,13	0,14				0,02
Mittlere Lokalisation in % der Knochenlänge	65,6		76,6	68,3	71,3		47,0	43,9	69,5	55,1	67,0	63,1
Anzahl beobachteter Patientenjahre	14	19	17	15	14	12	8	7	6	9	7	128

4.4.5 Radius

Insgesamt wurden 20 Radiusfrakturen gefunden, entsprechend einem Mittelwert von 0,5 Radiusfrakturen pro Patient und 0,16 Frakturen pro beobachtetem Patientenjahr. Im fünften, achten und neunten Lebensjahr konnte keine Radiusfraktur dokumentiert werden, sonst lag die Frequenz zwischen einer und fünf Frakturen pro Lebensjahr, wobei das Maximum im ersten, zweiten und vierten Lebensjahr lag.

Der Mittelwert der Frakturlokalisationen (Angabe des Abstands vom proximalen Knochenende in Prozent der Gesamtknochenlänge) lag bei 39%, das Maximum bei 70% (im dritten Lebensjahr) mit allerdings nur einer einzigen dokumentierten Fraktur.

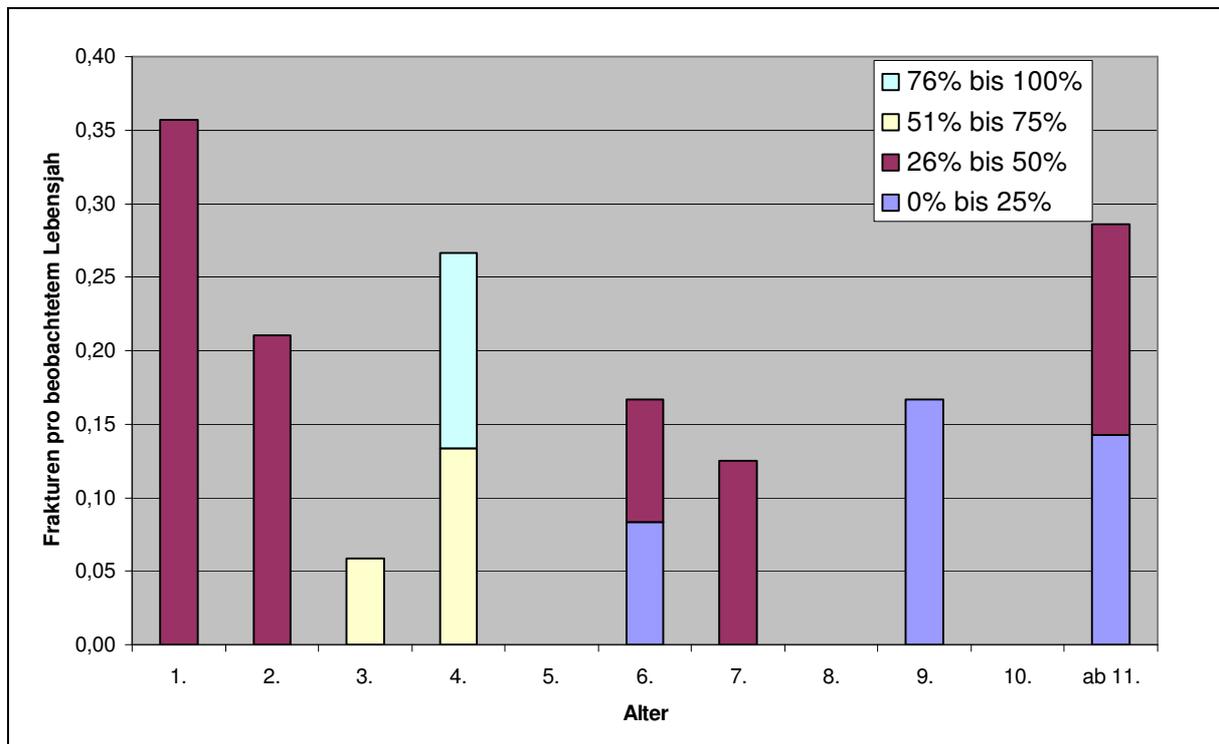


Abbildung 9: Radiusfrakturen Gesamtkollektiv differenziert nach Alter bei Fraktur und Lokalisation im Verhältnis zur Gesamtknochenlänge

Tabelle 12: Aufschlüsselung der Radiusfrakturen nach Alter bei Fraktur und Lokalisation entlang der Knochenlängsachse

Alter	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ab 11	gesamt
Anzahl Frakturen gesamt	5	4	1	4		2	1		1		2	20
Anzahl der Frakturen auf 0% bis 25% der Knochenlänge						1			1		1	3
Anzahl der Frakturen auf 26% bis 50% der Knochenlänge	5	4				1	1				1	12
Anzahl der Frakturen auf 51% bis 75% der Knochenlänge			1	2								3
Anzahl der Frakturen auf 76% bis 100% der Knochenlänge				2								2
Verteilung der Frakturen pro beobachtetem Lebensjahr												
Mittelwert Frakturen pro Patientenlebensjahr	0,36	0,21	0,06	0,27		0,17	0,13		0,17		0,29	0,16
...auf 0% bis 25% der Knochenlänge						0,08			0,17		0,14	0,02
...auf 26% bis 50% der Knochenlänge	0,36	0,21				0,08	0,13				0,14	0,09
...auf 51% bis 75% der Knochenlänge			0,06	0,13								0,02
...auf 76% bis 100% der Knochenlänge				0,13								0,02
Mittlere Lokalisation in % der Knochenlänge	41,2	32,9	70	45,8		26,7	50		25		27,7	38,7
Anzahl beobachteter Patientenjahre	14	19	17	15	14	12	8	7	6	9	7	128

4.4.6 Ulna

Insgesamt wurden bei allen untersuchten Patienten lediglich 13 Ulnafrakturen gefunden, entsprechend einem Mittelwert von 0,33 Ulnafrakturen pro Patient und 0,10 Frakturen pro beobachtetem Patientenjahr. Mehr als eine Ulnafraktur wurden lediglich im ersten, vierten und sechsten Lebensjahr gefunden.

Der Mittelwert der Frakturlokalisationen (Angabe des Abstands vom proximalen Knochenende in Prozent der Gesamtknochenlänge) lag bei 51,5%, in den Jahren mit mehr als einer dokumentierten Fraktur lag die Abweichung vom Mittelwert stets unter 10%. Insgesamt fand sich bei Frakturen der Ulna der geringste Wertebereich mit einer Streuung von 41% vom geringsten zum höchsten Wert für die Frakturlokalisation im Verhältnis zur Knochengesamtlänge.

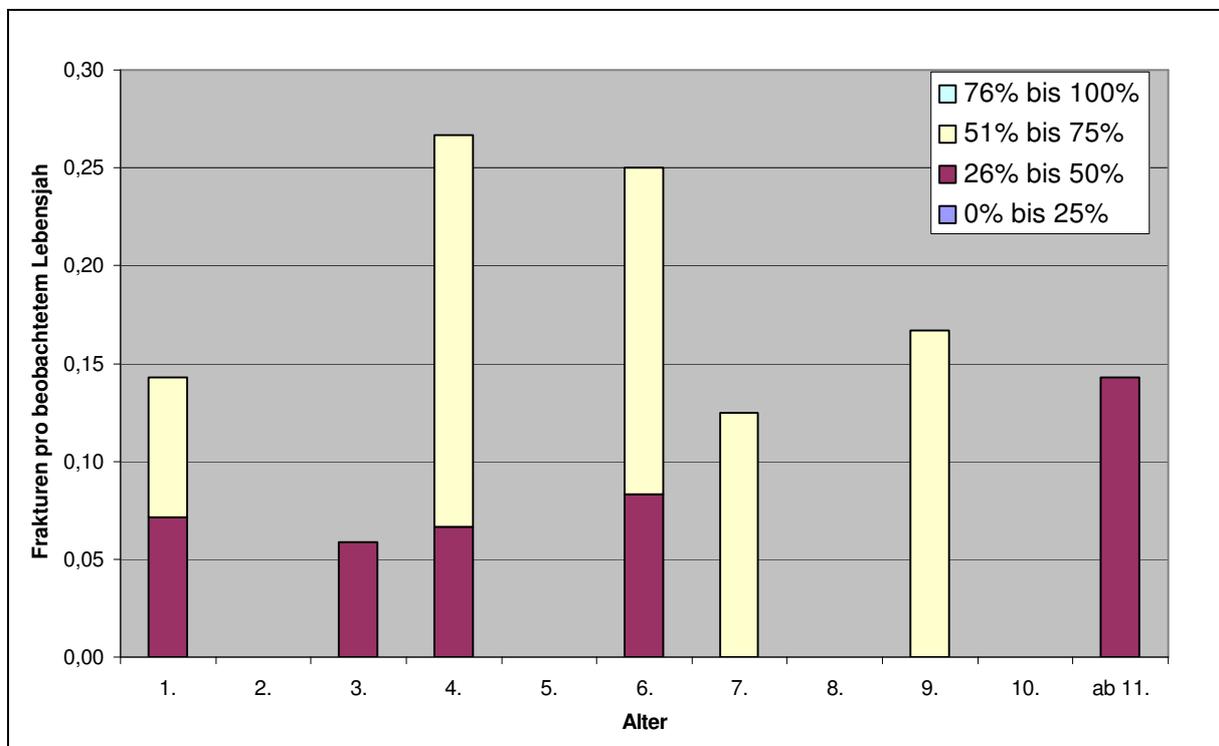


Abbildung 10: Ulnafrakturen Gesamtkollektiv differenziert nach Alter bei Fraktur und Lokalisation im Verhältnis zur Gesamtknochenlänge

Tabelle 13: Aufschlüsselung der Ulnafrakturen nach Alter bei Fraktur und Lokalisation entlang der Knochenlängsachse

Alter	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ab 11	gesamt
Anzahl Frakturen gesamt	2		1	4		3	1		1		1	13
Anzahl der Frakturen auf 0% bis 25% der Knochenlänge												
Anzahl der Frakturen auf 26% bis 50% der Knochenlänge	1		1	1		1					1	5
Anzahl der Frakturen auf 51% bis 75% der Knochenlänge	1			3		2	1		1			8
Anzahl der Frakturen auf 76% bis 100% der Knochenlänge												
Verteilung der Frakturen pro beobachtetem Lebensjahr												
Mittelwert Frakturen pro Patientenlebensjahr	0,14		0,06	0,27		0,25	0,13		0,17		0,14	0,10
...auf 0% bis 25% der Knochenlänge												
...auf 26% bis 50% der Knochenlänge	0,07		0,06	0,07		0,08					0,14	0,04
...auf 51% bis 75% der Knochenlänge	0,07			0,20		0,17	0,13		0,17			0,06
...auf 76% bis 100% der Knochenlänge												
Mittlere Lokalisation in % der Knochenlänge	51,7		31,2	59,4		53,7	64,2		29,1		42,8	51,5
Anzahl beobachteter Patientenjahre	14	19	17	15	14	12	8	7	6	9	7	128

4.4.7 Sonstige Frakturen:

Zusätzlich zu den Frakturen der langen Röhrenknochen wurden sechs Claviculafrakturen, eine Fraktur des Metacarpale II und eine Sitzbeinfraktur beobachtet.

Von den Claviculafrakturen traten zwei im ersten Lebensjahr auf, zwei im siebten, eine im neunten und eine im elften Lebensjahr. Drei davon waren bei 50% der Knochengesamtlänge lokalisiert, eine bei 40%, eine bei 35,4% und eine bei 60% der Knochengesamtlänge. Die Sitzbeinfraktur trat im elften Lebensjahr auf, diese ist bei der Subgruppenanalyse von OI Typ I genauer beschrieben, ebenso wie die im achten Lebensjahr eingetretene Fraktur des Metacarpale II.

4.4.8 Frakturlokalisationen im Vergleich:

Im direkten Vergleich der untersuchten langen Röhrenknochen zeigt sich, dass bei allen untersuchten langen Röhrenknochen das Frakturmaximum in einem der beiden mittleren Quartile liegt, dass also die meisten Frakturen im mittleren Bereich des betroffenen Knochen auftreten. Bei Tibia und Fibula ist allerdings das distale mittlere Quartil deutlich bevorzugt, beim Radius das proximale mittlere Quartil.

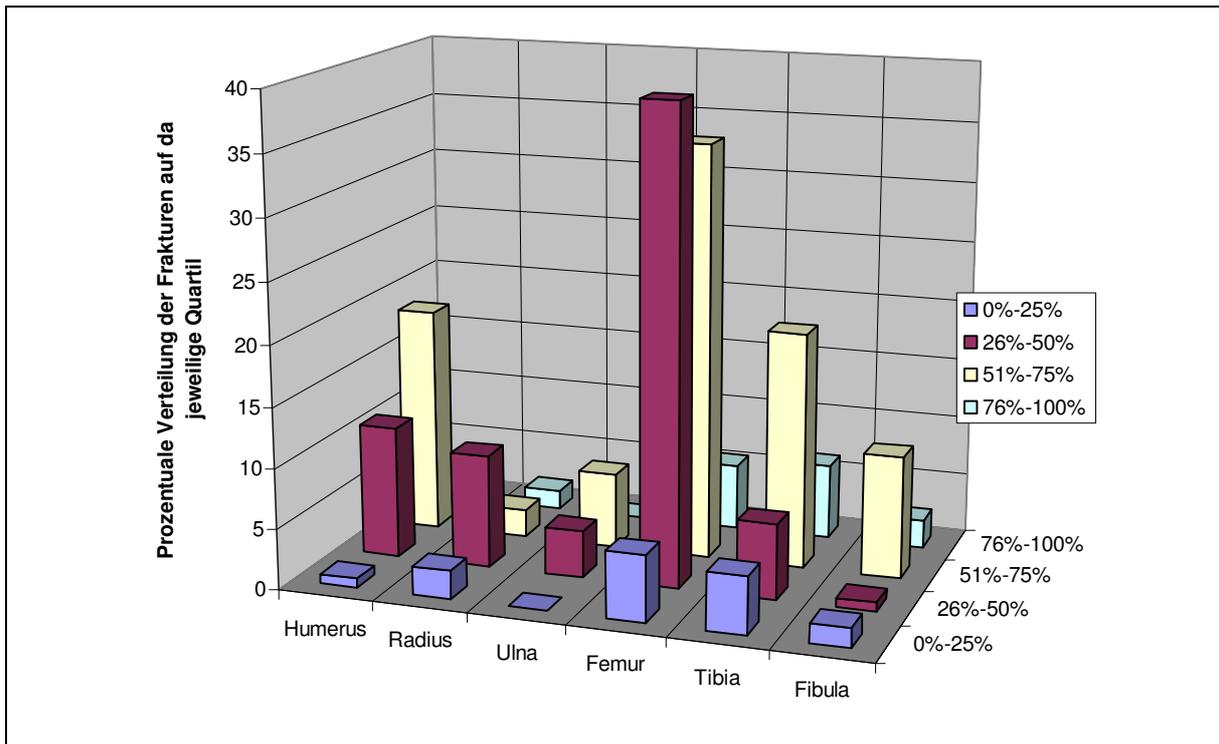


Abbildung 11: Gesamtpopulation: Vergleich der Frakturlokalisation entlang der Knochenlängsachse für die untersuchten langen Röhrenknochen

4.5 Subgruppenanalyse:

Die Sillence'sche Klassifikation beruht unter anderem auf einem unterschiedlichen Frakturmuster der verschiedenen OI-Typen. Daher soll eine Aufschlüsselung der Frakturprofile nach Typ OI erfolgen. Eine Differenzierung der Frakturen eines Röhrenknochens nach Lebensalter und Lokalisation wurde nur durchgeführt, wenn mehr als drei Frakturen im entsprechenden Alter und Typ OI dokumentiert wurden.

4.5.1 OI Typ I

Es wurden 12 Patienten dem OI-Typ I zugeordnet. Dabei lag der Beobachtungszeitraum zwischen einem und 14 Jahren, pro Patient wurden zwischen einer und 23 Frakturen dokumentiert, was einem Mittelwert von 6,0 Frakturen pro Patient entspricht. Eine Aufstellung der Beobachtungszeiträume der einzelnen Patienten findet sich in der Tabelle (Patienten mit Nummernangabe und Typ OI in anonymisierter Form).

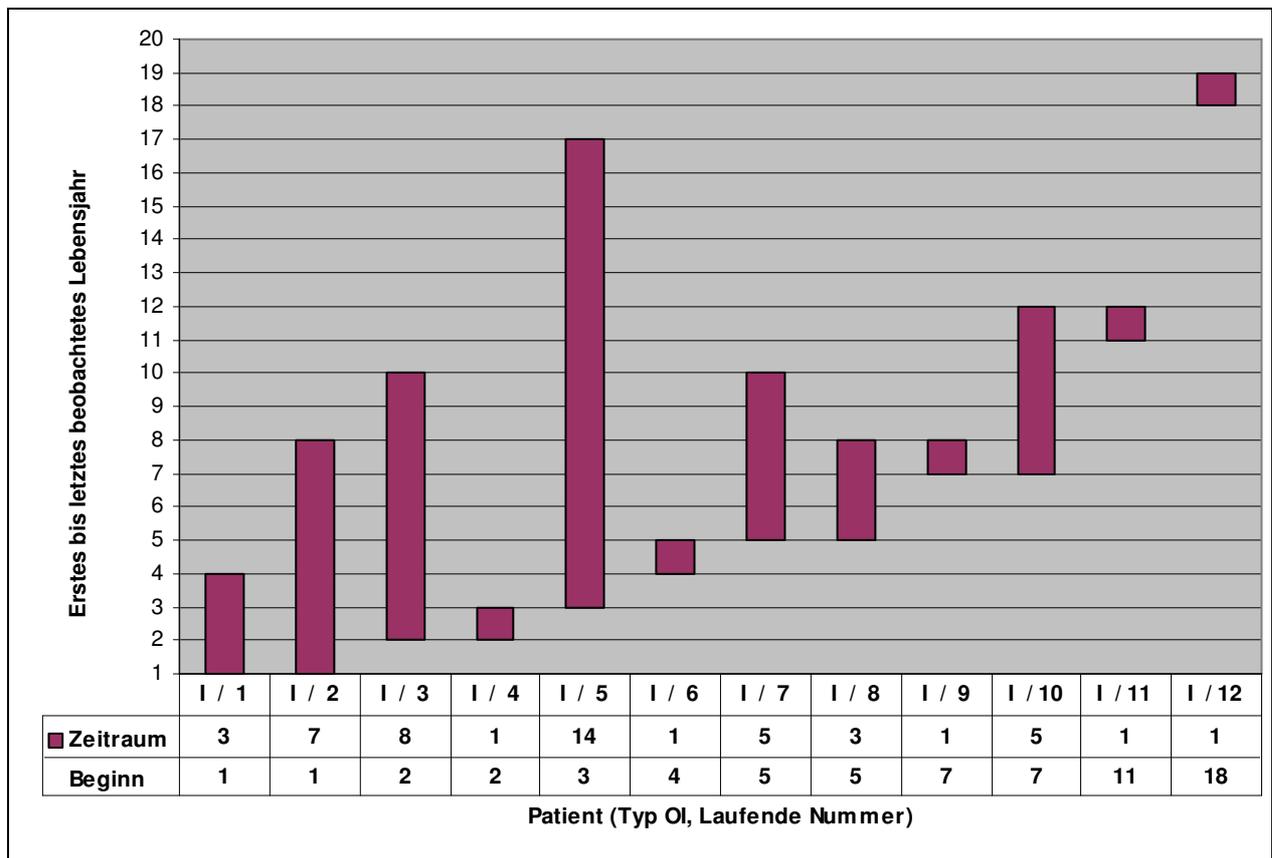


Abbildung 12: Beobachtungszeiträume Patienten OI Typ I mit erstem Beobachtungsjahr ("Beginn") und Beobachtungszeitraum ("Zeitraum")

Damit wurden im 1. bis 10. Lebensjahr pro Jahr zwischen einem und sieben Patienten beobachtet, es traten zwischen 0 und 2,6 Frakturen pro beobachtetem Lebensjahr auf

(Mittelwert: 1,63 Frakturen/Beobachtungsjahr). Das Maximum lag im 6. Lebensjahr, im 10. Lebensjahr wurde keine einzige Fraktur beobachtet.

Nach dem 10. Lebensjahr wurden insgesamt noch 6 Frakturen gesehen, dabei lag die theoretische Frakturfrequenz bei 0,75 Frakturen pro Beobachtungsjahr. Allerdings flossen nur die Daten eines einzigen Patienten in die Auswertung ein.

Bei der Betrachtung der frakturierten Knochen zeigte sich, dass die Tibia bei der Betrachtung der absoluten Frakturzahlen mit Abstand am häufigsten betroffen ist (gesamt 28 Frakturen entsprechend 0,63 Frakturen pro Beobachtungsjahr, maximal 1,2 Frakturen pro Beobachtungsjahr), gefolgt von Femur (gesamt 17 Frakturen entsprechend 0,41 Frakturen pro Beobachtungsjahr, maximal 1,25 Frakturen pro Beobachtungsjahr) und Fibula (gesamt 10 Frakturen, maximal 0,5 Frakturen pro Beobachtungsjahr). Am seltensten sind bei den langen Röhrenknochen Ulna und Radius betroffen (jeweils 4 dokumentierte Frakturen). Außerdem wurden 3 Claviculafrakturen, eine Fraktur des Metacarpale II und eine Sitzbeinfraktur dokumentiert. Bezogen auf das Lebensalter traten bei der Tibia die meisten Frakturen im fünften Lebensjahr auf (7 Frakturen, entsprechend 1,25 Frakturen pro Beobachtungsjahr), beim Femur im dritten Lebensjahr (5 Frakturen, entsprechend 1,25 Frakturen pro Beobachtungsjahr), bei den anderen langen Röhrenknochen fand sich kein entsprechendes Maximum (jeweils zwischen 0 und 2 Frakturen, entsprechend maximal 0,4 Frakturen pro beobachtetem Lebensjahr).

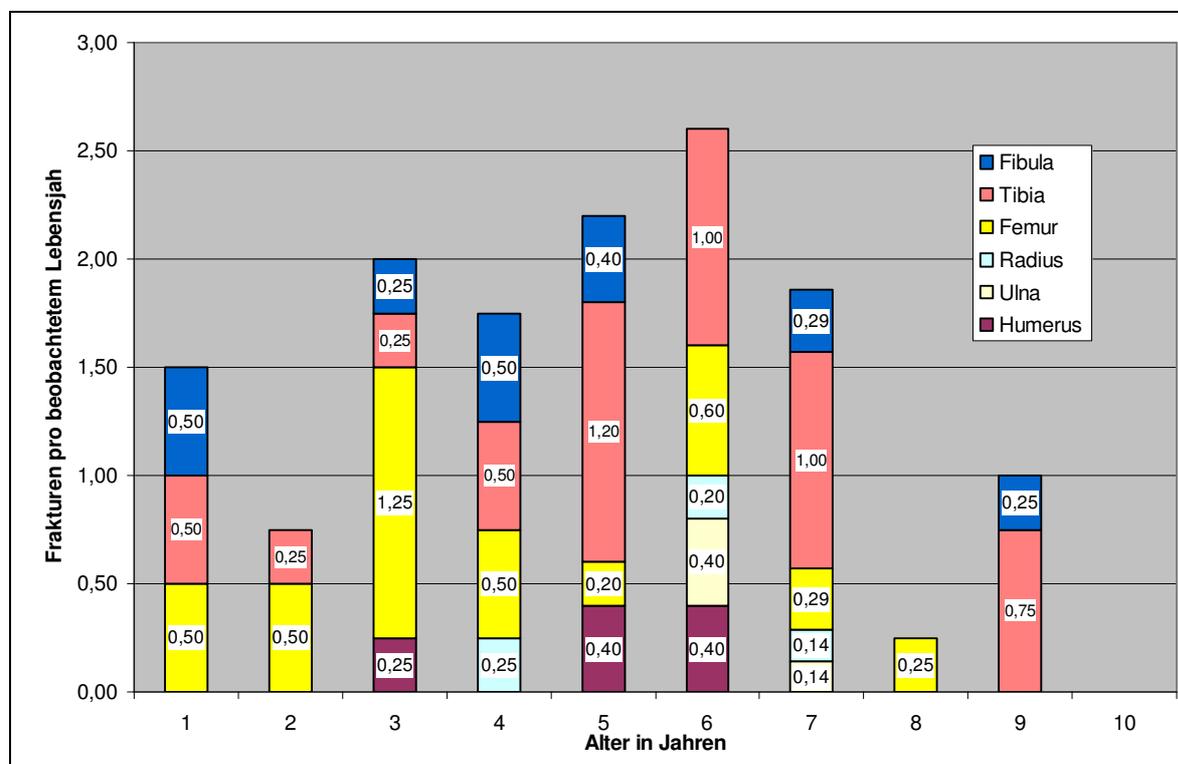


Abbildung 13: Aufteilung der Frakturen auf die langen Röhrenknochen nach Alter bei Fraktur für OI Typ I

Tabelle 14: Frakturen pro Lebensjahr bei Patienten mit OI Typ I

Lebensjahr	Beobachtete Patientenjahre	Anzahl Frakturen	Frakturen Humerus	Frakturen Ulna	Frakturen Radius	Frakturen Femur	Frakturen Tibia	Frakturen Fibula	Frakturen Sonstige	Frakturen Gesamt
	Gesamt	Gesamt	-----Angaben jeweils Mittelwert pro beobachtetem Patientenjahr-----							
1.	2	3				0,50	0,50	0,50		1,50
2.	4	3				0,50	0,25			0,75
3.	4	8	0,25			1,25	0,25	0,25		2,00
4.	4	7			0,25	0,50	0,50	0,50		1,75
5.	5	11	0,40			0,20	1,20	0,40		2,20
6.	5	13	0,40	0,40	0,20	0,60	1,00			2,60
7.	7	15		0,14	0,14	0,29	1,00	0,29	0,29	2,14
8.	4	2				0,25			0,25	0,50
9.	4	5					0,75	0,25	0,25	1,25
10.	2	0								
1.-10.	41	67	0,12	0,07	0,07	0,41	0,63	0,22	0,10	1,63
11.-18.	8	6		0,13	0,13		0,25	0,13	0,13	0,75

Bei der Analyse der Frakturen der langen Röhrenknochen wurde zusätzlich die Lokalisation der Fraktur im Verhältnis zur Gesamtlänge des Knochens bestimmt. Zur besseren Zuordnung wurden die Lokalisation in Abschnitte zu je 25% unterteilt. Dabei zeigten sich bei den analysierten langen Röhrenknochen das Maximum bei Femur, Tibia, Fibula, Humerus und Radius jeweils im Bereich zwischen 51% und 75% und damit in der distalen Hälfte mittelpunktsnah, lediglich beim Radius lag das Maximum mit 2 Frakturen bereits im Bereich zwischen 26 und 50%. Die genauen Ergebnisse sind in der Tabelle dargestellt.

Tabelle 15: OI Typ I: Frakturlokalisationen entlang der langen Röhrenknochen: Anzahl der Frakturen pro Quartil

	Humerus	Radius	Ulna	Femur	Tibia	Fibula
0 bis 25%		1			3	1
26% bis 50%	1	2	1	6	5	
51%-75%	3	1	3	7	14	6
76%-100%	1			4	6	3

Eine sinnvolle Subdifferenzierung der Frakturlokalisationen nach Lebensjahren kann nur bei der Tibia erfolgen. Hier zeigte sich in den Lebensaltern, in denen mehr als drei Frakturen ausgewertet wurden, das Maximum jeweils im Bereich zwischen 51 und 75% und damit im distalen der mittleren Quartile. Bei den übrigen Röhrenknochen lagen für eine weitere Differenzierung zu geringe Frakturzahlen vor.

Bei einem Patienten kam es im achten Lebensjahr zu einer Fraktur des Metacarpale II, diese war etwa in der Mitte der Knochengesamtlänge lokalisiert. Ein exaktes Ausmessen der Frakturlokalisierung war aus technischen Gründen nicht möglich. Bei einem Patienten trat eine Fraktur des Os ischii als einfache vordere Beckenringfraktur auf.

Der Typ der jeweiligen Fraktur der langen Röhrenknochen wurde analog zur AO-Klassifikation bestimmt, hierbei konnten Quer-, Schräg- und Spiralfrakturen gefunden werden. Mehrfragmentfrakturen kamen nicht vor, ebenso wenig gelenksnahe Frakturen. Es kam zu 7 Spiralfrakturen, 15 Schrägfrakturen und 50 Querfrakturen, von denen 3 als unvollständige Frakturen (lediglich einseitige Unterbrechung der Compacta) klassifiziert wurden.

Bei den Femurfrakturen wurden zwei Spiralfrakturen gefunden, bei der Fibula traten 3 Schrägfrakturen auf, bei der Tibia wurden 10 Schrägfrakturen und 4 Spiralfrakturen gesehen, bei den Humerusfrakturen und bei den Radiusfrakturen verliefen jeweils eine schräg, die Fraktur des Metacarpale II wurde den Spiralfrakturen zugeordnet. Alle anderen Frakturen wurden radiologisch als Querfrakturen klassifiziert.

4.5.2 OI Typ III

Insgesamt wurden 11 Patienten dem OI-Typ III nach Sillence zugeordnet. Dabei lag der Beobachtungszeitraum zwischen einem und 10 Jahren, pro Patient wurden zwischen einer und 25 Frakturen dokumentiert, was einem Mittelwert von 9,45 Frakturen pro Patient entspricht. Eine Aufstellung der Beobachtungszeiträume der einzelnen Patienten findet sich in der Abbildung 14 (Patienten mit Nummernangabe und Typ OI in anonymisierter Form).

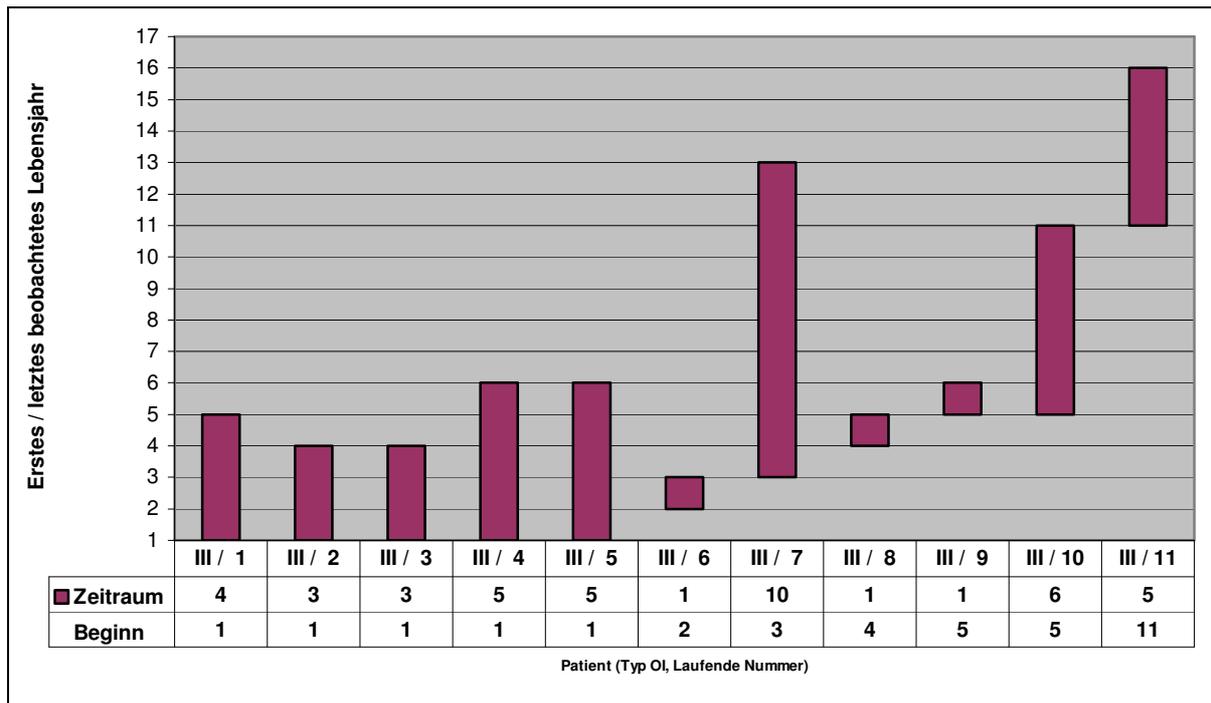


Abbildung 14: Beobachtungszeiträume von Patienten mit OI Typ III mit erstem Beobachtungsjahr ("Beginn") und Beobachtungszeitraum ("Zeitraum")

Damit wurden im 1. bis 10. Lebensjahr pro Jahr zwischen einem und sechs Patienten beobachtet, dabei traten zwischen 0 und 5 Frakturen pro beobachtetem Lebensjahr auf (Mittelwert: 2,72 Frakturen/Beobachtungsjahr). Das Maximum lag im ersten Lebensjahr, das Minimum im achten Lebensjahr, wobei die Fakturfrequenz mit Ausnahme des dritten Lebensjahres vom ersten bis zum achten Lebensjahr eine fallende Tendenz aufwies.

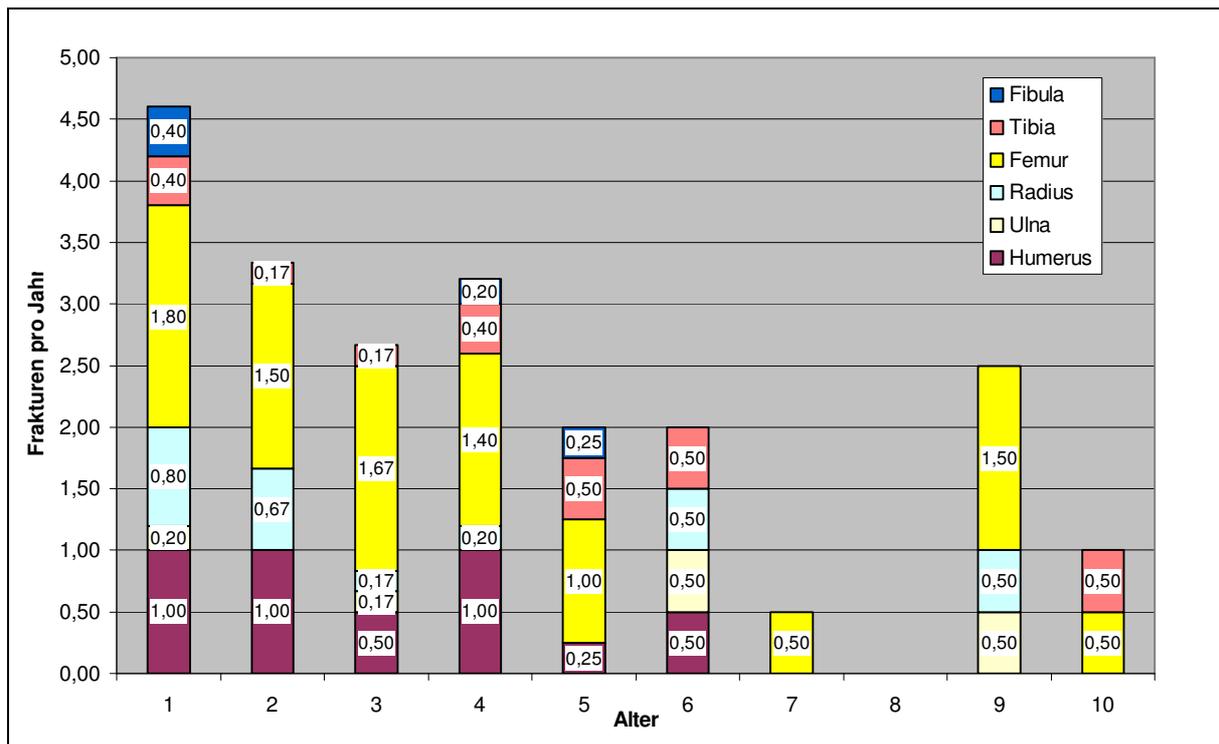


Abbildung 15: Frakturen pro beobachtetem Lebensjahr bei OI Typ III nach Alter und betroffenem Röhrenknochen

Bei der Aufschlüsselung nach frakturierten Knochen zeigte sich ein Maximum beim Femur (gesamt 47 Frakturen, 1,22 Frakturen pro Beobachtungsjahr), gefolgt vom Humerus (gesamt 22 Frakturen entsprechend 0,58 Frakturen pro Beobachtungsjahr), Radius (gesamt 13 Frakturen, entsprechend 0,33 Frakturen pro Lebensjahr) und Tibia (gesamt 11 Frakturen, 0,28 Frakturen pro Beobachtungsjahr). Am seltensten sind bei den langen Röhrenknochen Ulna und Fibula betroffen (jeweils 4 dokumentierte Frakturen entsprechend je 0,11 Frakturen pro Beobachtungsjahr). Außerdem wurden 3 Claviculafrakturen dokumentiert, davon 2 im ersten und eine im fünften Lebensjahr. Bezogen auf das Lebensalter zeigten sich bei Radius und Femur das Maximum im ersten Lebensjahr, bei den anderen langen Röhrenknochen fand sich kein eingipfeliges Maximum.

Eine Aufstellung der gefundenen Frakturen (auf die Anzahl der beobachteten Lebensjahre bezogen) ist in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: OI Typ III, Frakturen nach langen Röhrenknochen und Alter bei Fraktur

Lebens-jahr	Beobachtete Patientenjahre	Anzahl Frakturen	Frakturen Humerus	Frakturen Ulna	Frakturen Radius	Frakturen Femur	Frakturen Tibia	Frakturen Fibula	Frakturen Sonstige	Frakturen Gesamt
	Gesamt	Gesamt	-----Angaben jeweils pro beobachtetem Patientenjahr-----							
1.	5	25	1,00	0,20	0,80	1,80	0,40	0,40	0,40	5,00
2.	6	20	1,00		0,67	1,50	0,17			3,33
3.	6	16	0,50	0,17	0,17	1,67	0,17			2,67
4.	5	16	1,00		0,20	1,40	0,40	0,20		3,20
5.	4	9	0,25			1,00	0,50	0,25	0,25	2,25
6.	2	4	0,50	0,50	0,50		0,50			2,00
7.	2	1				0,50				0,50
8.	2	0								
9.	2	5		0,50	0,50	1,50				2,50
10.	2	2				0,50	0,50			1,00
1.-10.	36	98	0,58	0,11	0,33	1,22	0,28	0,11	0,08	2,72
11.-18.	7	6	0,14	0,00	0,14	0,43	0,14			0,86

Bei der Analyse der Frakturlokalisationen der langen Röhrenknochen zeigten sich die Maxima bei Radius, Ulna und Femur im Bereich von 26-50% der Knochengesamtlänge, bei Humerus, Tibia und Fibula lagen sie im Bereich von 51-75% der Knochengesamtlänge (jeweils von proximal nach distal gesehen). Die genauen Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: OI Typ III: Frakturlokalisationen entlang der langen Röhrenknochen: Anzahl der Frakturen pro Quartile

	Humerus	Radius	Ulna	Femur	Tibia	Fibula
0 bis 25%			2	2		
26% bis 50%	8	3	9	23	2	1
51%-75%	13	1	2	20	8	3
76%-100%	1			2	1	

Eine Auswertung nach Lebensjahren wurde nur für Femurfrakturen durchgeführt, da nur hier über einen längeren Zeitraum (1. bis einschließlich 5. Lebensjahr) kontinuierlich mehr als 3 Frakturen pro Jahr auftraten.

Hier zeigte sich, dass im ersten bis vierten Lebensjahr die meisten Frakturen im Bereich von 26-50% der Knochengesamtlänge auftraten, im fünften Lebensjahr traten alle vier Frakturen im Bereich von 51-75% der Knochengesamtlänge auf.

Bei der Analyse der Frakturtypen wurden 2 Spiral-, 19 Schräg- und 82 Querfrakturen gefunden, es traten keine Frakturen mit Einbeziehung der Gelenkfläche oder Mehrfragmentfrakturen auf.

Bei den Femurfrakturen wurde eine gelenksnahe Fraktur beobachtet, die nicht in die Auswertung nach Lokalisation aufgenommen wurde. Diese trat im vierten Lebensjahr in Form einer Einrissfraktur zwischen den beiden Femurkondylen auf, wobei es nicht zu einer Absprengung eines der Condylen kam.

An Humerus und Femur traten im ersten Lebensjahr je eine Spiralfaktur auf. Die Schrägfrakturen verteilten sich auf Femur (6), Radius (7), Humerus (3), Tibia (2) und Ulna (1).

Im Verhältnis zur Gesamtzahl der beobachteten Frakturen lag der Anteil der Schrägfrakturen beim Radius mit 53,85% am höchsten, gefolgt von Ulna (25%), Tibia (18,2%), Humerus (13,6%) und Femur (12,8%).

4.5.3 OI Typ IV

Insgesamt wurden 17 Patienten dem OI-Typ IV nach Sillence zugeordnet. Dabei lag der Beobachtungszeitraum zwischen einem und 9 Jahren, pro Patient wurden zwischen einer und 19 Frakturen dokumentiert, was einem Mittelwert von 4,7 Frakturen pro Patient entspricht. Eine Aufstellung der Beobachtungszeiträume der einzelnen Patienten findet sich in der Tabelle (Patienten mit Nummernangabe und Typ OI anonymisiert).

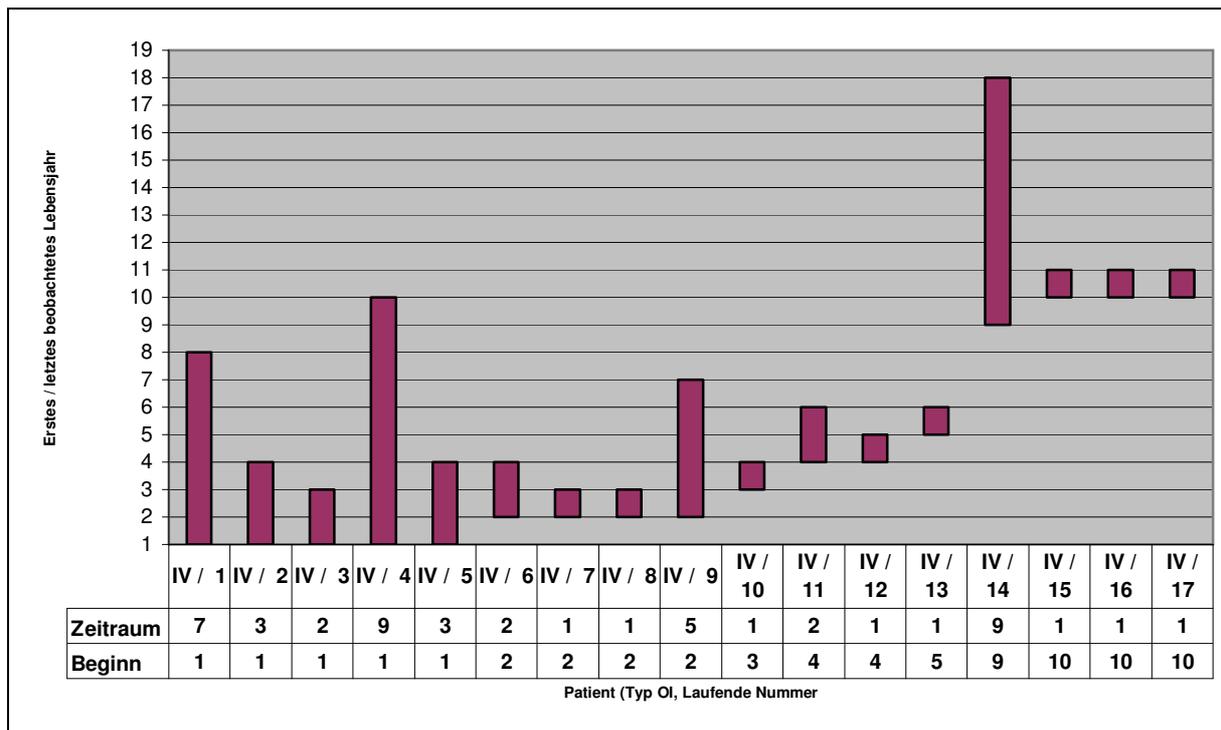


Abbildung 16: Beobachtungszeiträume von Patienten mit OI Typ IV mit erstem Beobachtungsjahr ("Beginn") und Beobachtungszeitraum ("Zeitraum")

Damit wurden im 1. bis 10. Lebensjahr pro Jahr zwischen einem und neun Patienten beobachtet, dabei traten zwischen 0 und 3,4 Frakturen pro beobachtetem Lebensjahr auf (Mittelwert: 2,67 Frakturen/Beobachtungsjahr). Das Maximum lag im ersten Lebensjahr, im siebten und achten Lebensjahr wurden keine Frakturen beobachtet.

Nach dem zehnten Lebensjahr wurden noch 8 Frakturen beobachtet (4 Femurfrakturen, 2 Tibiafrakturen und 2 Fibulafrakturen), was einer theoretischen Frakturfrequenz von 1,14 Frakturen pro Jahr entspricht. Allerdings flossen, wie bei OI Typ I, nur die Daten eines Patienten in die Auswertung ein.

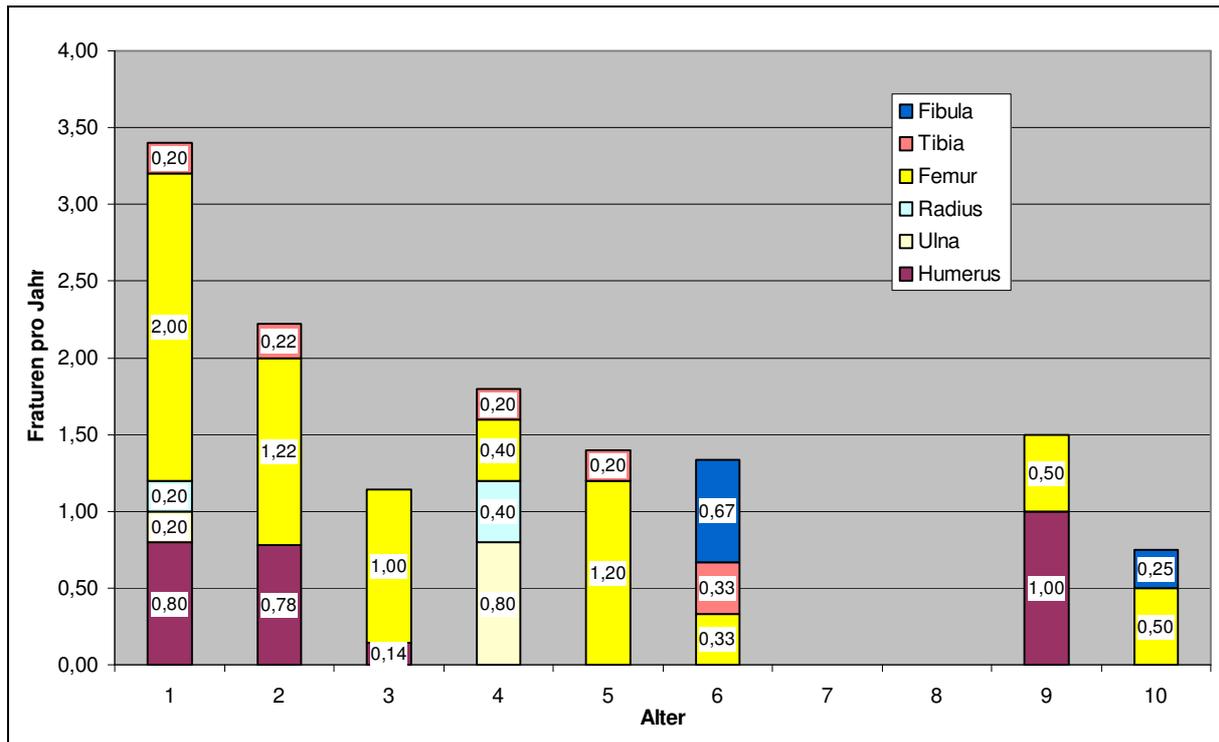


Abbildung 17: Frakturen nach langen Röhrenknochen und Alter bei Patienten mit OI Typ IV

Bei der Betrachtung der frakturierten Knochen zeigte sich, dass der Femur insgesamt am häufigsten betroffen ist (0,93 Frakturen pro Beobachtungsjahr, 40 Frakturen gesamt), gefolgt von Humerus (0,33 Frakturen pro Beobachtungsjahr, 14 Frakturen gesamt). Tibia und Ulna sind mit 0,14 und 0,12 Frakturen pro Beobachtungsjahr seltener betroffen (Tibia: 6 Frakturen, Ulna: 5 Frakturen). Am seltensten traten Frakturen der Fibula und des Radius auf (je 0,07 Frakturen pro Beobachtungsjahr, gesamt je 3 Frakturen). An sonstigen Frakturen wurde lediglich eine Claviculafraktur dokumentiert, die im 6. Lebensjahr eintrat. Bezogen auf das Lebensalter traten beim Femur die meisten Frakturen im ersten Lebensjahr auf, mit sinkender Tendenz bis zum vierten Lebensjahr. Bei den anderen langen Röhrenknochen konnte kein eindeutiges Maximum gefunden werden.

Eine Aufstellung der gefundenen Frakturen (auf die Anzahl der beobachteten Lebensjahre bezogen) ist in der Tabelle dargestellt:

Tabelle 18: Frakturen nach Alter und betroffenem Röhrenknochen für OI Typ IV

Lebens-jahr	Beobachtete Patientenjahre	Anzahl Frakturen	Frakturen Humerus	Frakturen Ulna	Frakturen Radius	Frakturen Femur	Frakturen Tibia	Frakturen Fibula	Frakturen Sonstige	Frakturen Gesamt
	Gesamt	Gesamt	-----Angaben jeweils pro beobachtetem Patientenjahr-----							
1.	5	17	0,80	0,20	0,20	2,00	0,20			3,40
2.	9	20	0,78			1,22	0,22			2,22
3.	7	8	0,14			1,00				1,14
4.	5	9		0,80	0,40	0,40	0,20			1,80
5.	5	7				1,20	0,20			1,40
6.	3	5				0,33	0,33	0,67	0,33	1,67
7.	2									
8.	1									
9.	2	3	1,00			0,50				1,50
10.	4	3				0,50		0,25		0,75
1.-10.	43	72	0,33	0,12	0,07	0,93	0,14	0,07	0,02	1,67
11.-18.	7	8				0,57	0,29	0,29		1,14

Bei der Analyse der Frakturlokalisationen der langen Röhrenknochen zeigen sich das Maximum beim Femur im Bereich von 26-50% der Knochengesamtlänge; bei Humerus, Ulna und Fibula lagen sie im Bereich von 51-75% der Knochengesamtlänge (jeweils von proximal nach distal gesehen). Beim Radius wurden nur Frakturen gefunden, die im Bereich von 26-50% der Knochengesamtlänge lagen. Die genauen Ergebnisse sind in der Tabelle 19 dargestellt.

Tabelle 19: OI Typ IV: Frakturlokalisationen entlang der langen Röhrenknochen: Anzahl der Frakturen pro Quartile

	Humerus	Ulna	Radius	Femur	Tibia	Fibula
0% bis 25%	1			5	2	1
26% bis 50%	5	2	3	21	2	
51% bis 75%	8	3		17	2	3
76% bis 100%				1	2	1

Eine Auswertung nach Lebensjahren wurde auch hier nur für Femurfrakturen durchgeführt, da in mehr als drei beobachteten Lebensjahren mehr als 3 Frakturen pro Jahr auftraten.

Hier zeigte sich im ersten und zweiten Lebensjahr kein eindeutiges Maximum bei Auswertung der Frakturen in 25%-Schritten, in den ersten beiden Lebensjahren lagen jeweils 5 Frakturen im Bereich zwischen 26 und 50% und im Bereich zwischen 51 und 75%. Damit haben alle Frakturen die mittleren beiden Quartile betroffen. Im Bereich zwischen 0 und 25% wurde nur im zweiten Lebensjahr eine einzige Fraktur dokumentiert, im Bereich von 76 bis 100% der Knochengesamtlänge konnte keine Fraktur dokumentiert werden. Im fünften

Lebensjahr wurden ebenfalls mehr als 3 Frakturen dokumentiert (insgesamt 6 Frakturen), hier lag das Maximum im Bereich zwischen 26 und 50% der Knochengesamtlänge (jeweils von proximal nach distal gesehen).

Bei der Analyse der Frakturtypen wurden 2 Spiralfrakturen, 8 Schrägfrakturen und 70 Querfrakturen gefunden, es traten keine gelenksnahen Frakturen, keine Frakturen mit Einbeziehung der Gelenkfläche oder Mehrfragmentfrakturen auf. Bei Radius, Ulna, Tibia und Fibula wurden ausschließlich Querfrakturen beobachtet, bei den Frakturen des Femur verliefen sechs schräg, eine Spiralfraktur trat auf. Bei den Humerusfrakturen konnten zwei Schrägfrakturen und ebenfalls eine Spiralfraktur beobachtet werden.

4.6 Statistische Analyse der Daten:

Einer statistischen Betrachtung ist die Frage zugänglich, ob sich die Frakturprofile der unterschiedlichen Formen der OI ähneln, und zwar im Hinblick auf absolute Frakturzahl pro Lebensjahr, sowie bei ausreichender Anzahl auch differenziert nach betroffenem Röhrenknochen. Des weiteren erscheint eine statistische Bewertung möglicher Ähnlichkeiten der betrachteten Knochen in Bezug auf die Frakturlokalisationen sinnvoll.

Mit der statistischen Auswertung soll also geklärt werden, ob die Frakturprofile von unterschiedlichen OI-Typen aus gleicher Grundgesamtheit stammen. Dies soll sowohl auf der Ebene der Frakturzahlen insgesamt als auch auf Niveau der einzelnen untersuchten langen Röhrenknochen erfolgen. Berücksichtigt werden dabei auch die zeitlichen Verläufe der Frakturinzidenzen.

Getestet wurden die Frakturverläufe (Quotient aus beobachteten Frakturen und Anzahl beobachteter Lebensjahre vom 1. bis 10. Lebensjahr) der drei OI-Typen jeweils paarweise gegeneinander und als Test aller drei Formen gegeneinander. Da es sich um unverbundene und nichtparametrische Stichproben handelt, wurde der auf Rängen basierende Mann-Whitney-U-Test angewendet. Damit wird der Tatsache Rechnung getragen, dass die Frakturverteilungen nicht normalverteilt sind.

Nullhypothese ist eine fehlende Unterscheidung zwischen den zu testenden Gruppen. Das Konfidenzniveau soll bei 95% liegen.

Die Tests wurden bei zwei OI-Typen mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, bei der Testung aller drei untersuchten OI-Typen wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Getestet wurden das Merkmal „Fraktur der langen Röhrenknochen“ (Femur, Tibia, Fibula, Humerus, Ulna, Radius) mit jeweils Subdifferenzierung nach betroffenem Knochen, Typ OI und Alter bei Fraktur.

Bei mehrfacher Testung sinkt bei einem auf jeden Test angewandtem Signifikanzniveau von 0,95 das gesamte Signifikanzniveau auf $0,95^n$, wobei n die Anzahl der Testungen darstellt.

Daher wurde nach der Bonferroni-Adjustierung bei multiplen Testungen das einzelne Signifikanzniveau durch die Anzahl der Testungen dividiert. Nicht berücksichtigt bleibt dabei, dass die einzelnen paarweisen Vergleiche nicht grundsätzlich unabhängig voneinander sind. Dafür existieren eine Vielzahl von mathematisch aufwendigen Korrekturen, deren Anwendung den Rahmen dieser Arbeit nicht sinnvoll angewandt werden können. Auch sind nur vernachlässigbare Auswirkungen auf die Aussage der Auswertung zu erwarten.

4.6.1 Auswertung der OI-Typen gegeneinander

Getestet wurde die Fragestellung der Ähnlichkeit der jeweiligen Stichproben. Als Nullhypothese dient die vorhandene Ähnlichkeit, die p-Werte für die Ablehnung der Nullhypothese sind bei einem Konfidenzintervall von 95% angegeben. In der Tabelle sind die jeweiligen p-Werte angegeben, statistisch signifikante Ähnlichkeiten des Frakturverlaufes sind unterlegt. Bei der dreifachen Testung liegt eine signifikante Ähnlichkeit der Grundgesamtheiten bei einem p-Wert von $<0,017$ vor ($1/3$ von $p<0,05$ bei einfacher Testung), bei der Testung aller drei OI-Typen ein p-Wert von $<0,05$. Felder mit statistisch signifikanten Werten sind grau unterlegt.

Verglichen wurden die Frakturrate je Patient und beobachtetem Lebensjahr der unterschiedlichen OI-Typen differenziert nach untersuchten langen Röhrenknochen. Bei den Tests mit zwei Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test mit zweiseitiger Fragestellung verwendet.

Tabelle 20: Paarweise statistische Testung der Frakturhäufigkeiten der drei untersuchten OI-Typen mit Differenzierung nach Gesamtfrakturnrate und der einzelnen untersuchten langen Röhrenknochen

Mann-Whitney-U-Test	Humerus	Ulna	Radius	Femur	Tibia	Fibula	Gesamt
Typ I gegen Typ III	0,043	0,135	0,048	0,034	0,066	0,057	0,074
Typ I gegen Typ IV	0,231	0,430	0,465	0,188	0,005	0,061	0,362
Typ III gegen Typ IV	0,186	0,265	0,031	0,161	0,093	0,465	0,082

Hier zeigt sich eine Ähnlichkeit der untersuchten Gruppen nur bei den Tibiafrakturen und nur bei Testung OI Typ I gegen OI Typ IV. Diese beiden Gruppen weisen einen zeitlichen Verlauf bei den Tibiafrakturen auf, der sich nicht statistisch signifikant unterscheidet. Alle anderen getesteten Frakturverläufe weisen keine statistisch signifikante Ähnlichkeit bei den Frakturverläufen auf. Auch bei Testung aller Frakturen zeigte sich keine statistisch signifikante Ähnlichkeit der jeweiligen Stichproben. Daraus kann geschlossen werden, dass bis auf die Ähnlichkeit bei den Tibiafrakturen jeder Typ OI sowohl in der Gesamtheit der Frakturen als auch bei den einzelnen untersuchten Röhrenknochen ein jeweils individuelles Frakturprofil aufweist.

4.6.2 Statistische Auswertung der langen Röhrenknochen untereinander

Um festzustellen, ob sich die Frakturverteilungen entlang der Knochenachse bei den untersuchten Knochen statistisch signifikant ähnlich sind, wurden die Frakturen bezüglich ihrer Lokalisation entlang der Knochenlängsachse in 25%-Schritte eingeteilt und pro Lebensjahr jeweils paarweise miteinander verglichen. Dabei wurden der exakte Test mit einseitiger Fragestellung beim Mann-Whitney-U-Test verwendet. Als Maß für die statistische Signifikanz wurde ein p-Wert von 0,0033 zugrundegelegt (insgesamt 15-fache Testung, daher $0,05/15=0,0033$).

Tabelle 21: Paarweiser Test zur Klärung einer statistisch signifikanten Ähnlichkeit der Frakturfrequenzen der einzelnen Röhrenknochen

Mann-Whitney-U	1. LJ	2. LJ	3. LJ	4. LJ	5. LJ	6. LJ	7. LJ	8. LJ	9. LJ	10. LJ	Ab 11. LJ	Gesamt
Femur/Tibia	,043	,243	,029	,457	,371	,386	,157	,500	,500	,214	,229	,329
Femur/Fibula	,043	,071	,029	,214	,143	,214	,500	,500	,186	,357	,243	,057
Femur/Humerus	,257	,243	,057	,329	,086	,500	,214	,500	,243	,214	,071	,157
Femur/Ulna	,086	,071	,029	,329	,014	,500	,357	,500	,186	,214	,071	,057
Femur/Radius	,043	,129	,029	,329	,014	,329	,357	,500	,186	,214	,100	,043
Tibia/Fibula	,85	,127	,850	,350	,353	,011	,063	,127	,405	,317	,225	,146
Tibia/Humerus	,186	,329	,357	,500	,200	,143	,014	1,00	,357	1,00	,057	,314
Tibia/Radius	,500	,214	,500	,457	,071	,143	,043	1,00	,357	1,00	,057	,057
Tibia/Ulna	,500	,500	,500	,414	,071	,143	,043	1,00	,357	1,00	,143	,114
Fibula/Humerus	,186	,214	,214	,500	,500	,214	,214	,214	,500	,500	,500	,329
Fibula/Ulna	,500	1,00	,786	,500	,071	,214	,500	,214	,786	,500	,500	,300
Fibula/Radius	,500	,500	,786	,500	,071	,214	,500	,214	,786	,500	,500	,386
Humerus/Ulna	,200	,214	,214	,500	,214	,671	,500	1,00	,500	1,00	,786	,157
Humerus/Radius	,343	,486	,486	,886	,343	,886	,686	1,00	,886	1,00	,686	,886
Ulna/Radius	,500	,500	,786	,586	1,00	,500	,786	1,00	,786	1,00	,500	,329

Hier zeigt sich für keine Paarung eine statistisch signifikante Übereinstimmung. Damit kann die Aussage getroffen werden, dass für jeden der untersuchten langen Röhrenknochen ein individuelles Frakturprofil besteht, das sich von allen anderen untersuchten Knochen signifikant unterscheidet.

4.6.3 Statistische Auswertung der langen Röhrenknochen nach Lebensalter und Typ OI

Zur Differenzierung, ob sich die altersbezogenen Frakturfrequenzen der verschiedenen OI-Typen bei Betrachtung einzelner Knochen signifikant ähnlich sind, ist es erforderlich, die Frakturverläufe altersbezogen zu vergleichen. Ein statistischer Vergleich konnte hier nur für Femurfrakturen und zwischen den OI-Typen III und IV durchgeführt werden, da nur hier ausreichende Frakturzahlen vorlagen. Bei allen anderen ausgewerteten Röhrenknochen und bei OI Typ I lagen keine ausreichenden Frakturzahlen vor, die für eine sinnvolle Testung erforderlich gewesen wären.

Bei Vorliegen der Werte in nichtparametrischer Form und unverbundenen Stichproben wurde wieder der Mann-Whitney-U-Test zur Klärung der Frage herangezogen, ob die Werte der gleichen Grundgesamtheit entstammen.

Als Grenze der statistischen Signifikanz wurde ein p-Wert von $<0,05$ angenommen.

Tabelle 22: Test zur Klärung einer statistisch signifikanten Ähnlichkeiten der altersbezogenen Frakturverläufe der Femurfrakturen bei OI Typ III und OI Typ IV

Mann-Whitney-U	1. LJ	2. LJ	3. LJ	4. LJ	5. LJ	6. LJ	7. LJ	8. LJ	9. LJ	10. LJ	Ab 11. LJ	Gesamt
Femur Typ III gegen Typ IV	,514	,586	,243	,329	,500	,500	,500	1,00	,243	,500	,214	,314

Auch hier zeigte sich für den gesamten Frakturverlauf und auch bei Testung der einzelnen Lebensjahre gegeneinander keine statistisch signifikante Ähnlichkeit. Daraus folgt, dass sich die altersbezogenen Frakturverläufe für Femurfrakturen auch zwischen den OI-Typen signifikant unterscheiden.

4.7 Patientenbefragung

Zur Verifizierung der gefundenen Frakturdaten wurde eine schriftliche Befragung von Patienten durchgeführt.

Um eine Einschätzung der Übereinstimmung der in Röntgenbildern gefundenen Frakturen mit den tatsächlich aufgetretenen zu erhalten, wurden an die in der Münchener Kinderklinik behandelten Patienten Fragebögen geschickt, mit der Bitte, die bisher erlittenen Frakturen zu dokumentieren.

Ein Beispiel für einen ausgefüllten Fragebogen findet sich in Anlage 4.

Von den 26 Patienten in München war bei 23 eine gültige Postanschrift verfügbar. Von den daraufhin ausgesandten 23 Fragebögen erreichten 3 den Empfänger nicht und wurden retourniert, 5 Fragebögen wurden ausgefüllt zurückgeschickt. Dies entspricht bei den Fragebögen, die den Empfänger mutmaßlich erreichten, einer Rücklaufquote von 25%. In den folgenden Tabellen sind die notierten Frakturen jeweils den dokumentierten bei Entsprechung gegenübergestellt

Tabelle 23: Gegenüberstellung der vom Patienten angegebenen Frakturen mit den dazu dokumentierten Frakturen für Patient IV-4

Angaben des Patienten		Dokumentierte Frakturen						
Frakturdatum laut Pat.	Extremität laut Pat	Dokumentierte . Fraktur	Lebens-jahr bei Fraktur	Betroffener Knochen	Knochen-Gesamt-länge	Abstand proximales Ende bis Mitte Fraktur	Fraktur-lokalisierung Prozentwert	Art der Fraktur
07/1989	Oberschenkel rechts	07/1989	1	Femur rechts	6,0	3,5	58,3	Schräg
11/1989	Sprunggelenk links							
11/1989	Oberschenkel links							
12/1989	Sprunggelenk rechts							
01/1990	Oberschenkel links							
12/1990	Oberschenkel rechts							
12/1990	Oberschenkel links							
01/1991	Oberschenkel rechts	02/1991	3	Femur rechts	22,0	16,0	72,7	Quer
06/1991	Oberschenkel links	06/1991	3	Femur links	22,0	13,0	59	Quer
1991	Unterschenkel							
1991	Unterschenkel							
1991	Unterschenkel							
1991	Unterschenkel							
1991	Unterschenkel							
1991	Unterschenkel							
09/1996	Oberarm links	09/1996	10	Humerus links	23,0	7,0	30,4	Spiral
09/1996	Oberarm links	10/1996	10	Humerus rechts	23,0	7,0	30,4	Quer

Tabelle 24: Gegenüberstellung der vom Patienten angegebenen Frakturen mit den dazu dokumentierten Frakturen für Patient I-8

Angaben des Patienten		Dokumentierte Frakturen						
Frakturdatum laut Pat.	Extremität laut Pat	Dokumentierte Fraktur	Lebensjahr bei Fraktur	Betroffener Knochen	Knochen-Gesamt-Länge	Abstand proximales Ende bis Mitte Fraktur	Fraktur-Lokalisation Prozentwert	Art der Fraktur
18.12.1984	Clavicula rechts.							
ca. 06/1986	Mittelfuß-Knochen rechts							
ca. 10/1987	Ellenbeuge rechts							
ca. 09/1988	Schienbein rechts	09/1988	5	Tibia rechts	27,0	25,5	94,4	Quer
11.07.1990	Unterschenkel rechts	07/1990	7	Fibula rechts	22,0	1,0	4,5	Quer
		07/1990	7	Tibia rechts	22,0	3,0	13,6	Quer
07.11.1990	Unterschenkel rechts	11/1990	7	Tibia rechts	27,0	20,0	74	Spiral
		11/1990	7	Fibula rechts	27,0	26,0	96,2	Quer

Tabelle 25: Gegenüberstellung der vom Patienten angegebenen Frakturen mit den dazu dokumentierten Frakturen für Patient I-4

Angaben des Patienten		Dokumentierte Frakturen						
Frakturdatum laut Pat.	Extremität laut Pat	Dokumentierte Fraktur	Lebensjahr bei Fraktur	Frakturiertes Knochen	Knochen-Gesamt-Länge	Abstand proximales Ende bis Mitte Fraktur	Fraktur-Lokalisation Prozentwert	Art der Fraktur
Ca 3/1996	Clavicula rechts							
Ca. 8/1997	Oberschenkel rechts.	07/1997	2	Femur rechts	13,5	7,0	51,8	Quer
Ca. 10/1999	Oberschenkel links							

Tabelle 26: Gegenüberstellung der vom Patienten angegebenen Frakturen mit den dazu dokumentierten Frakturen für Patient IV-14

Angaben des Patienten		Dokumentierte Frakturen						
Frakturdatum laut Patient	Extremität laut Patient	Dokumentierte Fraktur	Lebensjahr bei Fraktur	Betroffener Knochen	Knochen-Gesamtlänge	Abstand proximales Ende bis Mitte Fraktur	Frakturlokalisation Prozentwert	Art der Fraktur
09/1972	Oberschenkel rechts							
02/1973	Oberschenkel rechts							
08/1973	Unterschenkel links							
11/1973	Fibula rechts							
01/1974	Unterschenkel links							
05/1974	Oberschenkel rechts							
12/1974	Oberschenkel rechts							
04/1975	Unterschenkel rechts							
06/1975	Oberschenkel rechts							
05/1976	Oberschenkel rechts							
05/1977	Oberschenkel links							
07/1978	Oberschenkel rechts							
05/1979	Oberschenkel rechts	04/1979	9	Femur rechts	33,0	11,5	34,8	Quer
06/1980	Oberschenkel rechts							
09/1980	Oberschenkel rechts	09/1980	11	Femur rechts	34,0	6,0	17,6	Quer
05/1981	Oberschenkel rechts	07/1981	11	Femur rechts	34,0	7,0	20,5	Quer
10/1983	Oberschenkel rechts	10/1983	14	Femur rechts	35,0	8,0	22,8	Quer
03/1985	Oberschenkel links	05/1985	15	Femur links	37,0	19,0	51,3	Schräg
06/1987	Unterschenkel links	06/1987	17	Tibia links	33,0	22,0	66,6	Quer
		06/1987	17	Fibula links	33,0	21,0	63,6	Quer
02/1988	Unterschenkel links	02/1988	18	Tibia links	33,0	25,0	75,7	Quer
		02/1988	18	Fibula links	33,0	24,0	72,7	Quer
04/1991	Tibia links							
02/1994	Scapula links							
07/1994	Oberschenkel rechts.							

Tabelle 27: Gegenüberstellung der vom Patienten angegebenen Frakturen mit den dazu dokumentierten Frakturen für Patient III-3

Angaben des Patienten		Angaben des Patienten						
Frakturdatum laut Pat.	Extremität laut Pat	Dokumentierte Fraktur	Alter bei Fraktur	Frakturiertes Knochen	Knochen-Gesamtlänge	Abstand proximales Ende bis Mitte Fraktur	Frakturlokalisation Prozentwert	Art der Fraktur
<p>Von den Eltern des Patienten sind keine genauen Angaben erlittenen Frakturen gemacht worden:</p> <p>„Bei Verdacht eines Bruchs wurde unser Sohn nicht immer geröntgt. In den ersten zwei Jahren traten Brüche oft beim Wickeln oder Umkleiden auf. Wir gehen davon aus, dass es mind. 10 Brüche waren, die sich gleichmäßig auf Oberarme und Oberschenkel verteilten....“</p>		11/1993	1	Clavicula links.	3,0	1,5	50	Quer
		11/1993	1	Clavicula rechts.	3,0	1,5	50	Quer
		11/1993	1	Femur links	6,5	3,0	46,1	Quer
		11/1993	1	Femur rechts	6,0	3,0	50	Quer
		11/1993	1	Fibula links	6,0	4,0	66,6	Quer
		11/1993	1	Fibula rechts	5,5	3,5	63,6	Quer
		11/1993	1	Humerus links	5,5	3,0	54,5	Quer
		11/1993	1	Humerus rechts	5,5	2,0	36,3	Schräg
		11/1993	1	Radius links	5,0	2,0	40	Quer
		11/1993	1	Radius rechts	5,0	2,0	40	Schräg
		11/1993	1	Tibia links	6,0	4,0	66,6	Quer
		11/1993	1	Tibia rechts	5,5	3,5	63,6	Quer
		11/1993	1	Ulna links	5,0	3,5	70	Quer
		05/1995	3	Femur links	12,0	3,0	25	Quer
		05/1995	3	Femur links	12,0	9,0	75	Quer
		05/1995	3	Femur rechts	11,0	7,0	63,6	Quer
		01/1997	4	Humerus rechts	8,0	5,5	68,7	Quer

Bei einem Rücklauf von 5 Fragebögen enthielten 4 Fragebögen eine konkrete Auflistung erlittener Frakturen. Bei 3 Patienten bestand eine gute Übereinstimmung der in dieser Arbeit im Beobachtungszeitraum erfassten Frakturen mit den im Fragebogen angegebenen Frakturen. (Patient I-8: 5 Frakturen dokumentiert, allen angegeben, Patient I-4: eine Fraktur dokumentiert, eine Fraktur angegeben, Patient IV-14: 9 Frakturen dokumentiert, 10 angegeben, bei den berichteten Frakturen aber eine Refraktur desselben Knochens). Im Fragebogen waren stets zudem noch Frakturen angegeben, die außerhalb des Beobachtungszeitraumes lagen, und die daher nicht mit in die Auswertung einfließen konnten. Ein Patient hingegen gab im Beobachtungszeitraum 17 Frakturen an, von denen im Rahmen dieser Arbeit lediglich 5 erfasst werden konnten, ein weiterer Patient machte keine exakten Angaben über die erlittenen Frakturen, die Zahl der dokumentierten Frakturen liegt jedoch im Bereich der von den Eltern angegebenen Frakturhäufigkeit.

Damit stellen die in dieser Arbeit erhobenen Daten bei vier von fünf Patienten ein nahezu vollständiges Abbild der im Beobachtungszeitraum erlittenen Frakturen dar, in einem Fall konnte jedoch nur ein Bruchteil der Frakturen radiologisch verifiziert werden. Unklar ist, ob dies auch für das übrige Patientengut gilt.

5 Diskussion

5.1 Qualität der gesammelten Daten:

5.1.1 Vollständigkeit der erhobenen Daten

In der vorliegenden Arbeit konnten nur retrospektiv Frakturdaten von Patienten mit OI gesammelt und ausgewertet werden.

Eine vollständige Dokumentation aller erlittenen Frakturen würde bedingen, dass jeder eingeschlossene Patient im gesamten Beobachtungszeitraum bei jedem Frakturverdacht die betreuende Klinik aufsucht und eine entsprechende radiologische Diagnostik durchführen lässt. Dies stößt in der Praxis auf zwei zentrale Hindernisse:

Zum einen sind die meisten Patienten aufgrund ihrer Grunderkrankung und der damit verbundenen Komplikationen in vielen Fällen stark hospitalisiert und versuchen, eine weitgehend ambulante Versorgung zu erreichen, um ein der Normalität möglichst nahekommendes Leben zu führen. Zudem war bis zur Einführung der Bisphosphonattherapie keine allgemein anerkannt wirksame medikamentöse Behandlung verfügbar, dies führte bei vielen Patienten zu Vorbehalten gegenüber einer Behandlung im Krankenhaus. Die orthopädischen supportiven Therapiemodalitäten können zum größten Teil auch ambulant erbracht werden. Daraus folgt für viele Betroffene die Konsequenz, Krankenhausaufenthalte nach Möglichkeit zu meiden und Untersuchungen entweder gar nicht oder ambulant bei niedergelassenen Ärzten durchführen zu lassen. Demzufolge werden sicherlich nicht alle Frakturen radiologisch dokumentiert. Wird aber eine Röntgenaufnahme angefertigt, steht sie dennoch in vielen Fällen dem betreuenden Zentrum nicht zur Verfügung.

Zum anderen handelt es sich um eine seltene Erkrankung. Obwohl OI die häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung ist, liegt ihre Inzidenz für alle Formen kumuliert (je nach Autor) bei höchstens 1:10.000 bis 1:20.000 Geburten. Daher ist das einer Beobachtung theoretisch zugängliche Patientengut nicht sehr umfangreich.

Zudem ist noch zu beachten, dass der häufigste Typ, nach Sillence OI Typ I, in vielen Fällen nicht bei Geburt, sondern oft wesentlich später, zum Teil erst retrospektiv diagnostiziert wird. Dies reduziert die theoretisch einer über einen längeren Zeitraum hinweg zugängliche Patientenzahl weiter. Diese geringe Patientenzahl führt zu einer relativ geringen Patientendichte selbst in Großstädten. Aufgrund der weiten zum Teil weiten Anfahrtswege zu spezialisierten Zentren werden zwar viele Patienten z.B. auch im Rahmen der Diagnosestellung oder Diagnosesicherung sporadisch gesehen, eine eher geringe Zahl wird ausschließlich dort betreut.

Auch weitere Probleme erschweren eine vollständige Dokumentation der erlittenen Frakturen: Nicht jede Fraktur wird vom Patienten bemerkt, oft lassen sich in Röntgenbildern retrospektiv verheilte Frakturen nachweisen, die keinem exakten Frakturdatum zuzuordnen sind und damit nicht in die Auswertung einfließen konnten. Zudem kann nicht jede Grünholzfraktur oder Knocheneinriss bei der radiologischen Untersuchung erkannt und daher bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden.

Diese Voraussetzungen können zu einem systematischen Fehler führen. Zur Minimierung dieses systematischen Fehlers wurden mehrere Mechanismen eingesetzt: Für jeden Patienten wurde ein Beobachtungszeitraum definiert. Der Beobachtungszeitraum beginnt mit der ersten dokumentierten Fraktur und endet mit der letzten, es sei denn, in der Patientenakte sind andere, den Zeitraum näher definierende Angaben enthalten. Damit wird die Anzahl der beobachteten Lebensjahre deutlich und die Auswertung auf Patienten beschränkt, die tatsächlich Frakturen erlitten haben. Die Frakturrate bezieht sich hier also auf beobachtete Patienten und gibt damit die Frakturinzidenz der Patienten an, bei denen Frakturen radiologisch dokumentiert wurden.

Trotz dieser verbesserten Auswertung bleiben mögliche Fehlerquellen bestehen: Durch diese Art der Auswertung werden Patienten mit nur einer dokumentierten Fraktur behandelt, als wären sie ein ganzes Jahr lang beobachtet worden, ohne dass eine Information über mögliche weitere Frakturen im selben Lebensjahr zur Verfügung stünden. Zudem werden nur Patienten erfasst, bei denen tatsächlich Frakturen eingetreten sind. Ein Zeitraum ohne Fraktur wird nur erfasst, wenn er innerhalb des Beobachtungszeitraumes liegt. Auch kann damit nicht ausgeschlossen werden, dass die Patienten im Beobachtungszeitraum wirklich bei jeder Fraktur das jeweilige Zentrum aufgesucht haben. Die These, dass nicht bei jeder Fraktur das betreuende Zentrum oder überhaupt ein Arzt aufgesucht wird, wird von der Tatsache gestützt, dass bei den bei uns dokumentierten Frakturen beinahe ausschließlich Brüche der langen Röhrenknochen gefunden wurden. In der Literatur sind aber durchaus auch andere Frakturen wie z.B. der Mittelhand- und Fußwurzelknochen beschrieben. Eine mögliche Folgerung daraus kann sein, dass solche Frakturen teilweise vom Patienten nicht bemerkt werden bzw. kein Wunsch besteht, diese weiter abklären zu lassen. Eine eindeutige Aussage über die statistischen Effekte der hier diskutierten Mechanismen ist nicht möglich, da es sowohl zu einer künstlichen Steigerung der Frakturrate durch Ausklammerung der Patienten ohne Fraktur kommen kann, als auch eine künstliche Senkung der Frakturrate durch Beschränkung auf radiologisch dokumentierte Frakturen eintreten kann. Durch einem weiter unten in der Diskussion durchgeführten Vergleich mit aus der Literatur herangezogenen Daten wird versucht, diesen Effekte abzuschätzen.

5.1.2 Patientenbefragung

Zur näheren Eingrenzung dieser Fehlerquelle wurde zusätzlich eine Patientenbefragung durchgeführt, in denen um eine Auflistung der bislang erlittenen Frakturen gebeten wurde, um diese mit den dokumentierten Frakturen zu vergleichen und so eine Einschätzung über die Vollständigkeit zu gewinnen. Die Rücklaufquote der Sendungen, die den Empfänger mutmaßlich erreichten, betrug 25%. Für diese niedrige Quote kommen mehrere Gründe in Frage. So sind viele Patienten durch die chronische Erkrankung belastet und müssen oft ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen. Dies könnte zu einem Unwillen gegenüber einer weiteren Beschäftigung mit der Erkrankung führen. Zudem wäre es für eine Auflistung aller bisher erlittenen Frakturen erforderlich, sich erneut mit einem oft traumatischen Krankheitsverlauf auseinander zu setzen. Als weiterer Faktor kommt auch die Sprachbarriere bei nicht deutschsprachigen Patienten in Frage.

Eine weitere Einschränkung erfährt die Auswertung der Fragebögen durch eine oft unvollständige Eintragung. So machen mehrere Patienten nur vage Angaben mit ungefähre Anzahl der erlittenen Frakturen, ohne diese im Detail zu bezeichnen. Hier dürfte der Grund im wesentlichen in der auch durch den Patienten (oder Eltern) nicht durchgeführten Dokumentation liegen.

Um eine sichere Aussage über das Verhältnis der dokumentierten zu den tatsächlich erlittenen Frakturen zu erhalten, wäre eine Rücklaufquote von mindestens 60% mit einer vollständigen Angabe aller erlittenen Frakturen erforderlich gewesen. Eine solche Rücklaufquote und insbesondere eine vollständige Dokumentation aller Frakturen durch Patienten oder Angehörige ist aber in der Praxis nicht zu erreichen. Unter der Voraussetzung, dass die geringe Zahl der zurückgesandten Fragebögen einen repräsentativen Querschnitt darstellt, kann vermutet werden, dass bei einem größeren Teil der Patienten eine vollständige Abbildung der erlittenen Frakturen erfolgt ist. Damit könnten die in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse repräsentativ für die tatsächlich erlittenen Frakturen der Patienten sein und zu einer effektiven Anpassung der Diagnostik oder Therapie angewendet werden. Einschränkend muss gesagt werden, dass gerade bei dem Patienten, der nach Aussagen seiner Eltern eine sehr hohe Frakturzahl aufweist, diese nur zu einem Teil dokumentiert wurden. Hier kommt möglicherweise der Effekt zum tragen, dass bei hoher Frakturfrequenz nicht in jedem Fall der Arzt aufgesucht wird und insbesondere nicht bei jeder Fraktur ein Röntgenbild angefertigt wird.

Allerdings kann wegen der geringen Rücklaufquote nicht ausgeschlossen werden, dass die tatsächlichen Frakturfrequenzen höher oder tiefer liegen können. Um diese Frage zu klären, wäre eine prospektive Untersuchung mit exklusiver und kontinuierlicher Betreuung einer größeren Anzahl von Patienten erforderlich, die in der Praxis kaum durchführbar ist.

5.2 Frakturfrequenzen je Typ OI

In der Literatur sind Frakturfrequenzen für die OI-Typen bis zu 14 Frakturen pro Jahr mit durchschnittlichen Frequenzen von 0-1 Frakturen/Jahr für OI Typ I, 0-3 Frakturen/Jahr für OI Typ III und etwa 1 Fraktur/Jahr für OI Typ IV angegeben [15, S. 942].

In der vorliegenden Arbeit wurden in den ersten 10 Lebensjahren bei OI Typ I eine durchschnittliche Frakturfrequenz von 1,63 Frakturen pro Jahr gefunden, bei OI Typ III lag der Mittelwert bei 2,73 Frakturen pro Jahr und bei OI Typ IV bei 2,67 Frakturen pro Jahr OI.

Die in dieser Arbeit gemessenen Frakturfrequenzen liegen für OI Typ I und für OI Typ III auf dem Niveau der Angaben in der Literatur, für OI Typ IV darüber [15, S. 942].

Unklar bleibt weiterhin, wie sich die beiden Störfaktoren, die möglicherweise unvollständige Dokumentation aller Frakturen auf der einen Seite und die Einschränkung der Beobachtung auf Patienten mit Frakturen auf der anderen Seite auf das Ergebnis auswirken. Hier könnten weitere Untersuchungen Klarheit schaffen, bei denen entweder durch ausschließliche und umfassende Betreuung eine vollständige Dokumentation aller Frakturen garantiert wird oder durch eine breit angelegte Patientenbefragung, bei der durch die Zahl der Patienten der Fehler minimiert werden soll. Ganz wird dieses Ziel jedoch nicht zu erreichen sein, da vermutlich auch bei bester Betreuung nicht alle Frakturen bemerkt werden. Zudem ist eine Minimierung der Strahlenbelastung wichtig, so dass die Zahl der durchführbaren Röntgenuntersuchungen begrenzt ist und nicht durch akademisches Interesse erhöht werden sollte.

5.3 Frakturlokalisierung entlang der Knochenlängsachse:

Ein Messverfahren, das auf manueller Ausmessung von Strukturen auf Röntgenbildern beruht, kann keine exakt reproduzierbaren Ergebnisse liefern. Daher wurden zur Einschätzung der Messgenauigkeit Wiederholungsmessungen durch verschiedene Personen nach den unter Methoden angegebenen Standards durchgeführt. Hier zeigte sich eine maximale Abweichung von 9% gegenüber dem Mittelwert bei einer durchschnittlichen Abweichung von unter 5%. Diese Messungenauigkeit muss bei der Interpretation der Frakturlokalisationen berücksichtigt werden. Daher wurde statt Verwendung der exakten Prozentwerte eine Einteilung der Knochenlängsachse in Quartile vorgenommen, um der Messungenauigkeit Rechnung zu tragen und eine vergrößerte Differenzierung zu erreichen.

5.3.1 Altersverteilung der Frakturen:

5.3.1.1 Gesamtkollektiv

Bei der Betrachtung der Frakturraten aller Patienten zeigt sich das Maximum der Frakturhäufigkeiten im ersten Lebensjahr. Im anschließenden Zeitraum vom zweiten bis zum sechsten Lebensjahr bleibt die Frakturrate im wesentlichen unverändert. Da in der Klassifizierung der OI-Typen nach Silience, auf denen die vorliegende Arbeit beruht, für die unterschiedlichen Typen differente Frakturhäufigkeiten angegeben werden, wurden die Frakturmuster nach OI-Typen differenziert.

5.3.1.2 OI Typ I

Hier zeigt sich im Unterschied zur Frakturverteilung des untersuchten Gesamtkollektiv das Maximum bei der Frakturhäufigkeit im sechsten Lebensjahr. Tendenziell scheint die Frakturhäufigkeit bis zum sechsten Lebensjahr anzusteigen, um danach wieder zu sinken. Am ehesten könnte die im Vergleich zu den anderen OI-Typen in den ersten Lebensjahren geringere Frakturhäufigkeit durch eine (im Verhältnis zu den anderen OI-Typen) höhere Grundfestigkeit der Knochen bedingt sein. Möglicherweise kommt es dann erst mit Zunahme von Mobilität und Bewegungsdrang der Kinder durch die höhere Belastung vermehrt zu Frakturen. Die spätere Abnahme der Frakturfrequenz könnte auch auf Lerneffekte und Vermeidungsverhalten zurückzuführen sein. Dabei werden Eltern und die Patienten selbst durch die erlittenen Frakturen und dabei entstehenden Schmerzen und Unannehmlichkeiten vorsichtiger und entwickeln Schon- und Vermeidungsverhalten. Durch das Erreichen der unterschiedlichen Stadien der körperlichen und motorischen Entwicklung gewinnt der Patient eine zunehmende Kontrolle über die bei verschiedenen Bewegungen eintretenden Belastungen.

Zum anderen kommt auch eine erhöhte Stabilität und damit verbundene Widerstandsfähigkeit des Knochens gegen mechanische Belastung in Frage. Da bei OI Typ I eine quantitative Veränderung des Typ-I-Kollagens vorliegt, kann bei dem sich mit zunehmendem Lebensalter verringernden Knochenumsatz und damit verbundenem geringeren Bedarf an Typ-I-Kollagen ein adäquaterer Knochenaufbau ermöglicht werden.

5.3.1.3 OI Typ III

Patienten mit OI Typ III zeigen im ersten Lebensjahr die meisten Frakturen, die Frakturfrequenz sinkt mit zunehmendem Alter bis zum achten Lebensjahr. Bei der Betrachtung des folgenden Maximums im zehnten Lebensjahr muss jedoch berücksichtigt werden, dass hier nur zwei Patienten in die Auswertung einbezogen werden konnten. Aufgrund der niedrigen Patientenzahl hat die Auswertung keine statistische Relevanz. Die fallende Tendenz könnte mit den gleichen Mechanismen wie bei OI Typ I erklärt werden, in diesem Fall dürfte in den ersten drei Lebensjahren der Lerneffekt der Eltern allerdings eine wesentlich größere Rolle spielen. Hierbei erlernen die Eltern durch vorangegangene Erfahrungen, welche Situationen und Bewegungen eine Gefahr darstellen und zu Frakturen führen können. Diese Situationen werden weitestmöglich vermieden bzw. umgestaltet, um das Frakturrisiko zu minimieren.

5.3.1.4 OI Typ IV

Bei Patienten mit OI Typ IV zeigt sich ebenso wie bei Patienten mit OI Typ III die höchste Frakturrate im ersten Lebensjahr. Nach einem Minimum im dritten Lebensjahr kommt es dann jedoch zu einem erneuten Maximum um das fünfte Lebensjahr herum. Die Frakturhäufigkeiten des siebten bis zehnten Lebensjahres ist ebenso wie bei den Daten für OI Typ III statistisch wenig aussagekräftig, da auch hier nur zwei Patienten über diesen Zeitraum beobachtet werden konnten. Nach der Sillence'schen Klassifikation besteht bei diesen Patienten ein heterogenes Frakturprofil, das von leichten und eher Typ I vergleichbaren bis zu schwersten Verläufen reichen kann. Daher bestehen Bemühungen, eine weitere Differenzierung der Klassifikation einzuführen.

5.3.1.5 Vergleich der Frakturfrequenzen der OI-Typen

Bei der statistischen Auswertung konnte keine signifikante Übereinstimmung zwischen den OI-Typen gefunden werden, weder in der univariaten noch in der multivariaten Auswertung. Dies stützt die Aussage der am häufigsten angewandten Klassifikation nach Silience, dass jedem Typ von OI ein eigenes Frakturprofil zumindest in Bezug auf die Frakturfrequenzen zugeordnet werden kann. Damit wird die bisherige Klassifizierung bestätigt. Auch zeigt sich hier die Wichtigkeit einer differenzierten Behandlung der Patienten je nach ihrem Typ OI. So bedürfen Patienten mit OI Typ I eher Schulung und Unterstützung mit Erreichen des Kleinkindalters. Damit könnten Frakturnrate und Schonverhalten soweit wie möglich reduziert werden und damit die Entwicklung der Mobilität geringstmöglich eingeschränkt werden. Patienten mit anderen Typen OI hingegen müssen bereits im Säuglingsalter bestmöglich vor Frakturen geschützt werden, um zusätzliche Deformitäten zu vermeiden und das Erlangen der Mobilität überhaupt erst zu ermöglichen. Dabei muss jedoch eine weitergehende Immobilisierung soweit wie möglich vermieden werden, um die durch die Grundkrankheit bestehende Osteopenie nicht noch weiter zu verschlechtern und die Beweglichkeit nicht einzuschränken. Dies kann durch entsprechende orthopädische Hilfsmittel und eine auf den Patienten zugeschnittene krankengymnastische Beübung erreicht werden.

5.3.2 Verteilung der Frakturen auf das Skelettsystem

Bei den hier untersuchten Patienten konnten fast ausschließlich Frakturen der langen Röhrenknochen des Extremitätenskeletts gefunden werden, der Anteil lag bei über 96% aller Frakturen. Auch in der Literatur werden Frakturen der langen Röhrenknochen als häufigste Frakturform angegeben [62, S. 522-523].

Eine mögliche Erklärung ist, dass tatsächlich beinahe ausschließlich Frakturen der langen Röhrenknochen auftreten. Dem gegenüber stehen jedoch die in den Röntgenbildern sichtbaren verheilten Frakturen z.B. der Mittelhand- und Mittelfußknochen ebenso wie der Rippen. Als Grund für die fehlende Dokumentation dieser Frakturen, die nicht die langen Röhrenknochen betreffen, kommen entweder ein selektiertes Patientengut oder eine nicht adäquate Dokumentation in Frage.

Eine mögliche Ursache für eine verminderte Dokumentation der sonstigen Frakturen könnte darin gesehen werden, dass ein großes Klinikum oder Zentrum nur bei schwereren Frakturen aufgesucht wird. Wiederholt berichten Patienten, dass sie eine schmerzhafte Schwellung bemerkt hätten, die einer Fraktur entsprechen könnte. Da aber nur eine geringe Beeinträchtigung bestehe, sei keine weitere Abklärung erfolgt. Zudem werden Frakturen, die ohne Beeinträchtigung des Bewegungsapparates einhergehen, oft nicht als solche bemerkt. Lediglich retrospektiv kann aus einer Kallusbildung auf eine abgelaufene Fraktur geschlossen werden.

Zudem wird nicht bei jedem Frakturverdacht eine Röntgenaufnahme angefertigt, wenn sich aus Sicht des Patienten oder des Arztes daraus keine therapeutische Konsequenz ergeben würde. Dies wird durch die Auswertung der Kommentare der Patientenbefragung gestützt. In der Patientenbefragung wurden mehrfach Sprunggelenks- und Schulterblattfrakturen angegeben, für die keine Entsprechung in den radiologisch dokumentierten Frakturen gefunden wurde.

5.3.2.1 Verteilung der ausgewerteten Frakturen

Bei der Auswertung der Frakturfrequenzen fällt auf, dass die Femurfrakturen mit 42% aller ausgewerteten Frakturen einen dominanten Anteil einnehmen. Dem folgen die Frakturen von Tibia (18%), Humerus (16%), Radius (8%), Fibula (7%) und Ulna (5%). Der Rest besteht aus Calviculafrakturen (2%) und zwei sonstigen Frakturen (Metacarpale III, Sitzbein). Eine inkomplette intracondyläre Femurfraktur wurde separat betrachtet, da sie die einzige beobachtete gelenksnahe Fraktur ist.

5.3.2.1.1 Frakturen der unteren Extremitäten

Differenziert man die Frakturen der langen Röhrenknochen aller beobachteter Patienten nach dem Alter bei Fraktur, beschränkt sich die Dominanz der Femurfrakturen auf die ersten vier Lebensjahre. Danach kommt es mit dem Abfall der Femurfrakturen zu einem Anstieg der Tibiafrakturen, deren Maximum im siebten Lebensjahr liegt. Bei Differenzierung der Frakturen nach Typ OI kann diese Tendenz aber nur bei Patienten mit OI Typ I bestätigt werden.

Bei den OI-Typen III und IV überwiegen stets die Femurfrakturen. Eine mögliche Ursache für die häufigen Femurfrakturen könnte in der Schwere der Erkrankung und der damit verbundenen Verzögerung der körperlichen Entwicklung liegen: Während Patienten mit OI Typ I meist im Kleinkindalter das Laufen lernen können und auch sonst zum großen Teil ein beinahe normales Leben führen können, ist bei den schwerer betroffenen Formen oft beides entweder verspätet oder gar nicht möglich. Die Verlagerung des Frakturschwerpunktes wäre dann damit zu erklären, dass die Belastung der Unterschenkel mit dem Laufenlernen und dem aufrechten Gang deutlich zunimmt. Dies führt bei insuffizienter Stabilität der Knochen zu vermehrtem Auftreten von Frakturen.

Fibulafrakturen treten bei allen Typen OI und in allen Lebensjahren etwa gleich häufig auf. Bei den OI-Typen III und IV wurden nur sehr wenige Fibulafrakturen dokumentiert (Typ III: vier Frakturen, Typ IV: drei Frakturen), daher ist eine Aussage über eine Tendenz nicht möglich.

Bei OI Typ I zeigt sich ein Maximum im ersten und vierten Lebensjahr, allerdings zeigten sich wenig Schwankungen in der Frakturfrequenz.

5.3.2.1.2 Frakturen der oberen Extremitäten

Ein insgesamt geringerer Anteil der Frakturen betrifft die oberen Extremitäten. So betreffen insgesamt 31% der Frakturen Humerus, Ulna und Radius. Hier lässt sich bei den Humerusfrakturen, analog zu den Femurfrakturen, eine vom ersten Lebensjahr an eher fallende Tendenz beobachten. In der Auswertung erscheint ein weiteres Maximum im

neunten Lebensjahr, allerdings konnten nur sehr wenige Frakturen ausgewertet werden, so dass dieser Beobachtung keine statistische Relevanz zukommt.

Die Dominanz der Frakturen des proximalen Anteils der oberen Extremität wird durch das Erlangen der vertikalen Dimension und einer damit möglicherweise vermehrte Belastung durch Stürze scheinbar nicht beeinträchtigt. Eine mögliche Erklärung könnte in der unterschiedlichen Dynamik der Belastung zwischen oberer und unterer Extremität gesehen werden. Im Lebensalter vor Erlangung der vertikalen Dimension dürften sich die Belastung von oberer und unterer Extremität nicht wesentlich unterscheiden. Danach tragen jedoch nur die Knochen der unteren Extremität das Gewicht des Körpers, die obere Extremität erfährt vor allem dann eine hohe Belastung, wenn zusätzliche Haltearbeit bei der Unterstützung der aufrechten Position erforderlich ist oder wenn z.B. ein Sturz abgefangen werden muss. Bei Radius und Ulna kann keine eindeutige Tendenz gesehen werden. Die Auswertung wird dadurch erschwert, dass für das fünfte Lebensjahr keine einzige Fraktur gefunden werden konnte. Wegen der geringen Patientenzahl kann nicht geklärt werden, ob diese Auffälligkeit an einer verallgemeinerbaren Tendenz liegt oder ob die Patientenzahl nicht ausreicht, um relevante Zahlen zu erhalten. Es scheint aber nach einer bis zum dritten Lebensjahr eher fallenden Tendenz ein weiteres Maximum im vierten bis sechsten Lebensjahr zu geben. Bei der Differenzierung nach Typ OI zeigt sich wie bei den Frakturen der unteren Extremität ein inkonstantes Verhalten:

5.3.2.1.2.1 OI Typ I

Bei Patienten mit OI Typ I finden sich Humerusfrakturen nur im dritten, fünften und sechsten Lebensjahr, wobei die wenigsten Frakturen im dritten Lebensjahr gefunden wurden. Insgesamt konnten lediglich fünf Humerusfrakturen gefunden werden. Bei Ulna und Radius konnten insgesamt nur je drei Frakturen dokumentiert werden, eine Aussage über eine Tendenz ist daher nur schwer möglich.

5.3.2.1.2.2 OI Typ III

Die meisten Frakturen der oberen Extremität wurden bei Patienten mit OI Typ III gefunden. Bei den Humerusfrakturen zeigt sich, dass nach dem sechsten Lebensjahr keine weiteren Frakturen mehr gefunden wurden, insgesamt kann eine vom ersten Lebensjahr an fallende Tendenz vermutet werden. Bei den Radiusfrakturen liegt das Maximum im ersten Lebensjahr, sonst besteht ebenso wie bei der Tibia insgesamt keine eindeutige Tendenz. Die Analyse wird dadurch erschwert, dass im siebten und achten Lebensjahr ebenso wie im zehnten Lebensjahr keine Frakturen dokumentiert wurden. Dies dürfte am ehesten an der zu geringen Zahl der ausgewerteten Patientendaten liegen, eine Untersuchung an einem größeren Patientengut könnte hier zu anderen Ergebnissen führen.

5.3.2.1.2.3 OI Typ IV

Hier zeigt sich für die Humerusfrakturen eine fallende Tendenz über die ersten drei Jahre, das im neunten Lebensjahr sichtbare Maximum ist wegen nur zwei beobachteten Patienten eingeschränkt zu werten. Frakturen des Radius und der Ulna wurden lediglich im ersten und vierten Lebensjahr dokumentiert, daher ist keine Aussage über eine Tendenz möglich.

5.3.3 Frakturlokalisationen entlang der untersuchten langen Röhrenknochen

Für jede Fraktur wurde die Lokalisation entlang der Knochenlängsachse festgehalten. In der Diskussion um die Genauigkeit dieser Angaben konnte gezeigt werden, dass die Abweichungen bei Wiederholungsmessungen maximal bei 9% lagen. Daher soll zur Analyse eine Unterteilung in Quartilen erfolgen, um so eine einfachere Zuordnung der Frakturen zu ermöglichen.

5.3.3.1 Femur

Hier lag in beinahe jedem Lebensalter der Schwerpunkt in den beiden mittleren Quartilen, lediglich bei den Frakturen, die nach dem zehnten Lebensjahr dokumentiert wurden, lag das Maximum im ersten Quartil (0-25% der Knochengesamtlänge von proximal nach distal gesehen).

Als Ursache kommt in Frage, dass die Knochenstabilität in der Mitte des Knochens am geringsten ist, während sie (meist analog zum Durchmesser) zu den beiden Enden hin wieder zunimmt. Zudem ist bei fixierten Gelenken das Biegemoment in der Knochenmitte am größten. Frakturen des Schenkelhalses oder des Femurkopfes, wie sie bei älteren Patienten mit Osteoporose beobachtet werden, fanden sich im untersuchten Kollektiv nicht. Möglicherweise liegt dies an den unterschiedlichen Frakturmechanismen oder der unterschiedlichen Elastizität der Knochen oder der sie umgebenden Binde- und Stützgewebe.

5.3.3.2 Tibia

Hier liegt in fast allen beobachteten Lebensjahren das Maximum der Frakturhäufigkeit im Bereich von 50-75% der Knochengesamtlänge, also im distalen Abschnitt der Tibia. Im neunten Lebensjahr lag das Maximum im Bereich von 76%-100% der Knochengesamtlänge, auch lag die Häufigkeit von Frakturen in diesem Bereich ab dem vierten Lebensjahr meist an zweiter Stelle.

Dies zeigt, dass durch den Frakturmechanismus und die Statik der Knochenstruktur die distale Hälfte der Tibia am meisten gefährdet ist. Zudem stellen, wie oben berichtet, die Tibiafrakturen die zweitgrößte Gruppe von Frakturen bei OI dar. Eine typische Sprunggelenksfraktur, die in die Einteilung von Weber fallen würde, konnte im vorliegenden Krankengut lediglich ein einziges Mal beobachtet werden.

5.3.3.3 Fibula

Die Zahl der dokumentierten Fibulafrakturen war im Verhältnis zu denen der Tibia eher gering. Im sechsten und siebten Lebensjahr waren das proximale und distale Viertel jeweils bei gleicher Zahl an dokumentierten Frakturen am häufigsten betroffen, in allen anderen Lebensjahren, in denen dokumentierte Frakturen vorlagen, war der Bereich 51%-75% der Knochengesamtlänge am häufigsten betroffen. Durch diese Inkonstanz ist eine Aussage über eine Tendenz der Frakturhäufigkeiten schwierig, durchgängig ist jedoch das zweite proximale Viertel des Knochens selten betroffen. Da die Behandlung der Fibulafrakturen meist nur bei distaler Lage eine wesentliche Bedeutung für die Stabilität des Unterschenkels darstellen kann, steht bei der Frage nach möglichen Konsequenzen eher die Bedeutung für die Belastbarkeit des Beines und der Schmerzsymptomatik des Patienten im Vordergrund.

5.3.3.4 Humerus

Die meisten Humerusfrakturen wurden vor dem siebten Lebensjahr erfasst, danach wurden nur noch insgesamt drei Frakturen beobachtet, so dass eine sinnvolle Aussage nur über die ersten sechs Lebensjahre möglich ist. Hier zeigt sich, dass in jedem Lebensjahr das dritte Quartil (51-75% der Knochengesamtlänge) am häufigsten betroffen ist. Im ersten bis vierten Lebensjahr ist der Bereich von 26-50% der Knochengesamtlänge am zweithäufigsten betroffen, im fünften und sechsten Lebensjahr ist es das am weitesten distale Quartil. Damit besteht eine eindeutige Frakturhäufung in der distalen Hälfte des Knochens, die sich mit zunehmendem Alter weiter nach distal verlagert. Ein Zusammenhang mit veränderten Frakturmechanismen wäre zu untersuchen, um daraus möglicherweise verbesserte vorbeugende Schutzmaßnahmen abzuleiten.

5.3.3.5 Radius

Lediglich im ersten, zweiten und vierten Lebensjahr wurden mehr als drei Frakturen pro Jahr dokumentiert, so dass nur über diese Lebensjahre eine sinnvolle Aussage möglich ist. Hier zeigt sich, dass alle Frakturen des ersten und zweiten Lebensjahres im Bereich zwischen 26 und 50% der Knochengesamtlänge auftraten, im vierten Lebensjahr traten je die Hälfte der Frakturen im Bereich 51-75% und 76-100% der Knochengesamtlänge auf. Die übrigen dokumentierten Frakturen müssen als einzelne Beobachtungen gewertet werden, doch auch hier fällt auf, dass die meisten Frakturen wie in den ersten zwei Lebensjahren im zweiten proximalen Quartil aufgetreten sind. Daher scheint bei Patienten mit Ol der proximale Radiuschaft vor allem in den ersten beiden Lebensjahren anfällig für Frakturen zu sein.

5.3.3.6 Ulna

Von den langen Röhrenknochen war die Ulna am seltensten betroffen. Das distale und proximale Viertel der Knochengesamtlänge war nie betroffen, alle Frakturen betrafen den Bereich von 26%-75% der Knochengesamtlänge. Von den beiden mittleren Quartilen war das proximale bis zum dritten Lebensjahr häufiger betroffen, dann überwiegen Frakturen des distalen mittleren Quartils.

Insgesamt scheint also der mittlere Abschnitt der Ulna für Frakturen anfälliger zu sein, wobei es zu wenigen Frakturen der Ulna gekommen ist.

5.3.4 Frakturarten

Bei den Frakturarten überwiegen die Querfrakturen bei weitem, gefolgt von Schrägfrakturen. Spiralfrakturen sind ebenso wie die übrigen Frakturarten bei weitem seltener. Als Erklärung für das deutliche Überwiegen der Querfrakturen bietet sich am ehesten die verminderte Knochenelastizität durch eine qualitative und quantitative Veränderung des Kollagens an. Dies führt zu einer verminderten Biegsamkeit des Knochens und damit zu einer punktuellen Knickbelastung. Eine solche Knickbelastung führt zusammen mit einer spröderen Struktur eher zu einer einfachen Querfraktur, da die Kraftmomente nicht innerhalb des Knochens fortgeleitet werden können. Bei einem gesunden Knochen kann die Elastizität die Kraft über ein wesentlich größeres Volumen verteilen, und damit ein viel höheres Biegemoment aufnehmen, ohne dass es dabei zu einer Fraktur käme.

5.3.5 Statistik

Die Klassifikation nach Sillence bezieht in ihre Unterscheidungskriterien neben dem Vererbungsmodus und anderen Kriterien auch die Frakturhäufigkeit mit ein. Um zu überprüfen, ob sich auch in unserer Stichprobe für jeden Typ ein eigenes Frakturprofil erstellen lässt, wurde statistisch überprüft, ob die Frakturfrequenzen insgesamt sowie die einzelnen überprüften Knochen einer gemeinsamen Grundgesamtheit entstammen. Auch sollte untersucht werden, ob die unterschiedlichen betroffenen Knochen ein ähnliches Frakturprofil aufweisen.

5.3.5.1 Frakturfrequenzen

Zunächst wurde überprüft, ob die Frakturhäufigkeiten der OI-Typen insgesamt aus einer gemeinsamen Grundgesamtheit stammen, anschließend wurde eine mehrfache Testung jeweils zweier OI-Typen gegeneinander vorgenommen. In keinem der durchgeführten Tests konnte hier eine statistisch wahrscheinliche Übereinstimmung gefunden werden. Daraus kann gefolgert werden, dass jeder OI-Typ nach Sillence sein eigenes Profil bezüglich der Gesamthäufigkeit der Frakturen aufweist. In einem zweiten Schritt wurden die Häufigkeitsverteilungen der Frakturen an den einzelnen untersuchten Knochen getestet. Hier zeigte sich bei der multivariaten Testung eine signifikante Übereinstimmung lediglich bei den Tibiafrakturen mit einem p-Wert von 0,023. Bei der Testung der einzelnen OI-Typen jeweils gegeneinander zeigt sich eine signifikante Übereinstimmung der Tibiafrakturen bei OI Typ I und OI Typ IV (p-Wert 0,005). Bei Typ I gegen Typ III kann jedoch keine statistisch eindeutig signifikante Übereinstimmung gesehen werden, der p-Werte liegt jedoch nahe dem statistisch signifikanten Bereich (p=0,066 für Typ I gegen Typ III). Auch bei den anderen untersuchten langen Röhrenknochen kann bei univarianter Testung keine statistisch signifikante Übereinstimmung gefunden werden. Ein eindeutiges Modell zur Interpretation der statistischen Übereinstimmung bei den Tibiafrakturen bietet sich hier nicht an. Vorstellbar wäre, dass es unabhängig vom Typ OI meist durch ähnliche Frakturmechanismen zu einem Bruch der Tibia kommt, und die statische Stabilität bei den getesteten OI-Typen ähnlich ist.

5.3.5.2 Frakturlokalisationen

Bei der Untersuchung der Lokalisationsprofile der untersuchten langen Röhrenknochen konnte keine statistisch signifikante Übereinstimmung bei den Frakturlokalisationen gefunden werden. Einschränkend muss gesagt werden, dass für die Irrtumswahrscheinlichkeit p wegen der vielfachen univarianten Testung jeweils zweier Knochen gegeneinander ein sehr niedriger Wert angesetzt werden musste: bei 15-facher Testung: $p=0.033$ ($0,05/15$).

Zusammenfassend kann auch hier gesagt werden, dass jeder untersuchte Knochen sein eigenes Frakturprofil besitzt, das sich signifikant von den Frakturprofilen der anderen Knochen unterscheidet.

5.4 Vergleich mit einer „Normalbevölkerung“

Um abzuschätzen, ob sich die Frakturhäufigkeiten und Frakturlokalisationen signifikant von denen der Normalbevölkerung unterscheiden, wurde ein Vergleich zu Angaben in der Literatur zu Frakturen bei Kindern gezogen.

In der Literatur gibt es zwei große Untersuchungen über Frakturen bei Kindern: In einer schwedischen Studie wurden Frakturen über einen Zeitraum von 29 Jahren erfasst, dabei konnten insgesamt 8682 Frakturen ausgewertet werden [52, S. 1-3]. In der zweiten Studie aus Österreich wurden 263.166 Verletzungen aus den Jahren 1966-1976 ausgewertet, dabei wurden insgesamt 62.348 Frakturen dokumentiert [48, S. 2-3]. Im folgenden werden die Ergebnisse der beiden Studien den bei OI beobachteten Frakturen gegenübergestellt.

Um einen Vergleich zwischen den Studien ziehen zu können, mussten die Datenformate einander angeglichen werden. Als kleinster gemeinsamer Nenner wurden die Daten aller drei Untersuchungen auf Frakturen von Oberarm (Humerus), Unterarm (Ulna und Radius addiert), Oberschenkel (Femur) und Unterschenkel (Tibia und Fibula addiert) reduziert. Zudem wurden nur das 1.-10. Lebensjahr betrachtet.

Die Studie von Landin betrachtet Frakturinzidenzen bei bekannter Population „at Risk“ und gibt keine absoluten Frakturzahlen an. Bei Angabe der Frakturorte werden einige der langen Röhrenknochen mehrfach betrachtet, so werden z.B. Frakturen des Radius unterteilt in distale Radiusfrakturen und Frakturen der Radius-Diaphyse. Die Inzidenzen mehrerer denselben Knochen betreffenden Frakturorte wurden zur besseren Vergleichbarkeit addiert. Zudem musste der Mittelwert aus der Inzidenz männlicher und weiblicher Personen gebildet werden, da in der Auswertung nach Geschlecht unterschieden wurde. Auch lagen die Daten in zweijährigen Intervallen des Lebensalters vor, so dass hier für beide betrachteten Lebensalter dieselbe Frakturinzidenz angenommen wurde.

Die Studie von Jonasch und Bertel gibt absolute Frakturzahlen an. Auch hier mussten die einen Knochen betreffenden Frakturzahlen addiert werden, um eine vergleichbare Aussage zu erhalten.

Durch die Anpassung der zur Verfügung stehenden Daten zum Zwecke der Vergleichbarkeit entstehen Ungenauigkeiten, die zu geringen Verfälschungen führen können. Daher kann bei Vergleichen nur eine tendenzielle Aussage getroffen werden, und keine numerische oder statistische Auswertung erfolgen.

Bei der Verteilung der Frakturen auf die Extremitäten zeigt sich, dass bei Betrachtung aller Frakturen bis einschließlich des zehnten Lebensjahres bei den OI-Patienten Unter- und Oberschenkel mit summiert über 70% der Frakturen am häufigsten betroffen sind. Bei der österreichischen Studie sind obere und untere Extremität etwa gleich häufig betroffen,

wogegen in der schwedische Studie fast 80% der Frakturen die obere Extremität betrafen. Der im Vergleich zur schwedischen Studie extrem hohe Anteil insbesondere an Unterschenkelfrakturen, in sehr viel geringerem Maße auch an Oberschenkelfrakturen wird von den Autoren der österreichischen Studie durch den hohen Anteil an Verletzungen durch Skifahren erklärt. In der Auswertung nach Frakturmechanismus gehen über 70% der Frakturen des Unterschenkels auf Ski-Unfälle zurück.

Gemeinsam ist den beiden Untersuchungen von „Normalbevölkerungen“ jedoch ein im Vergleich zu den in dieser Arbeit erhobenen Daten sehr viel geringerer Anteil an Femurfrakturen, die bei Patienten mit OI im ersten bis vierten Lebensjahr und den Hauptteil der Frakturen ausmachen. In beiden anderen Untersuchungen liegt der Anteil jedoch stets unter 10%.

Auch der Anteil an Frakturen des Unterarms liegt in den beiden Untersuchungen mindestens doppelt so hoch wie der Anteil an Unterarmfrakturen bei OI.

Die bei OI im Vergleich sehr hohe Rate an Femurfrakturen könnte auch durch den hohen Anteil der bereits vor dem fünften Lebensjahr aufgetretenen Frakturen erklärt werden. Bis zu diesem Zeitpunkt treten in der „Normalbevölkerung“ kaum Frakturen auf, da die Knochen elastisch die auftretenden Belastungen abfangen können. Bei OI-Patienten besteht hingegen bereits in den ersten Lebensjahren eine spröde Knochenstruktur, die auch die in diesem Alter noch verhältnismäßig geringen dynamischen Belastungen nicht abzufangen vermag. In späteren Lebensjahren treten bei gesunden Kindern hohe dynamische Belastungen der Knochen insbesondere bei Stürzen auf, die meist mit den Händen abgefangen werden und dann zu Frakturen der Unterarme führen können. Diesbezüglich haben die Autoren der österreichischen Studie die bemerkenswert hohe Rate an Unterschenkelfrakturen dem Frakturmechanismus bei Unfällen beim Skifahren und den dabei auftretenden Torsionsbelastungen der Unterschenkel zugeordnet.

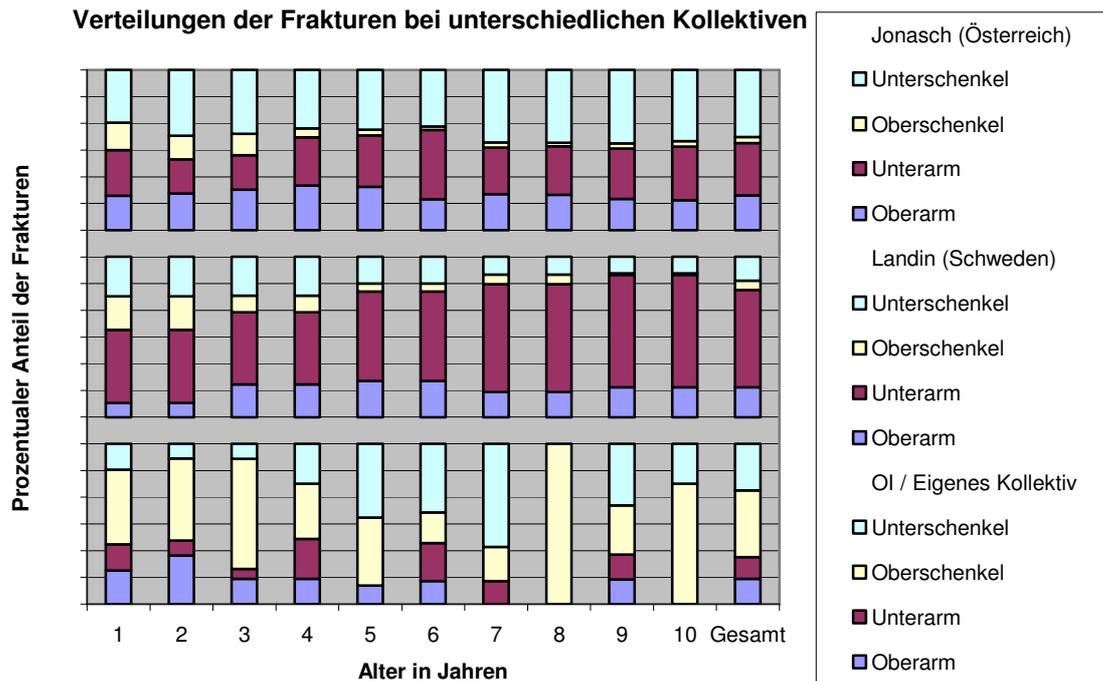
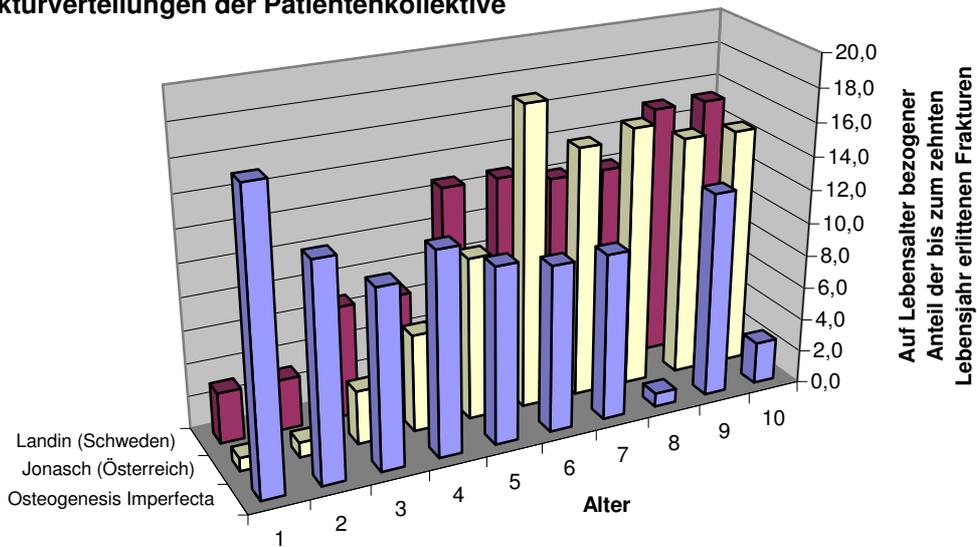


Abbildung 18: Vergleich der Frakturlokalisationen in Abhängigkeit vom Alter bei OI-Patienten und Kontrollgruppen aus Schweden und Österreich

Bei den beiden Untersuchungen an großen Patientenkollektiven zeigt sich in den ersten Jahren eine sehr niedrige Frakturrate mit dann steigender Tendenz, bei Patienten mit OI hingegen liegt die Frakturrate schon in den ersten Lebensjahren sehr hoch. Die Auswertung konnte aufgrund der in unterschiedlicher Form vorliegenden Daten nur nach den auf Lebensalter bezogenen Anteilen der bis zum zehnten Lebensjahr erlittenen Frakturen erfolgen.

Frakturverteilungen der Patientenkollektive



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
■ Osteogenesis Imperfecta	17,6	13,0	10,8	12,2	10,6	10,0	10,0	0,8	12,4	2,5
■ Jonasch (Österreich)	0,8	0,9	3,2	5,9	9,8	18,1	15,1	15,7	14,6	14,5
■ Landin (Schweden)	3,1	3,1	6,8	6,8	12,7	12,7	12,1	12,1	15,3	15,3

Abbildung 19: Vergleich des OI-Kollektivs mit den Frakturstudien aus Österreich und Schweden: Auf Lebensalter bezogener prozentualer Anteil der bis zum zehnten Lebensjahr erlittenen Frakturen

Hier zeigen sich die deutlichen Unterschiede der Frakturinzidenzen zwischen Patienten mit OI und Normalbevölkerung: Während Patienten mit OI bis zu ihrem vierten Lebensjahr bereits über 50% der bis zum zehnten Lebensjahr auftretenden Frakturen erlitten haben, sind es in der schwedischen Studie erst ca. 19%, in der österreichischen Studie sind bis zu diesem Zeitpunkt erst ca. 10% der Frakturen aufgetreten. Dieser Vergleich illuminiert insbesondere die bei OI im Vergleich zur Normalbevölkerung sehr hohe Rate an Frakturen in den ersten Lebensjahren.

Aus den Vergleichen lässt sich der Schluss ziehen, dass Patienten mit OI ein eigenes Frakturprofil aufweisen, das sie eindeutig von Patienten ohne diese Stoffwechselerkrankung unterscheidet.

5.5 Konsequenzen aus den erhobenen Daten

Die in dieser Arbeit erhobenen Daten zeigen, dass jede Form der OI ein eigenes Frakturprofil aufweist, die sie von den anderen Formen und von typischen Frakturhäufigkeiten und Frakturlokalisationen bei Kollektiv von nicht an OI erkrankten Kindern unterscheidet. Unter Inkaufnahme einer Restunsicherheit bezüglich der Validität der erhobenen Daten könnten mehrere Nutzen für zukünftige Diagnostik und Therapie entstehen:

Zur Diagnosestellung einer Form der OI kann vor allem das hervorstechende Merkmal der früh auftretenden und dann sehr häufig den Femur betreffenden Frakturen mit herangezogen werden. So ist vorstellbar, dass bei Femurfrakturen, die vor Vollendung des dritten Lebensjahres auftreten, automatisch nach weiteren Hinweisen für eine eventuell vorliegende OI gesucht werden sollte. Dazu könnten weitere, bereits bekannte häufige Merkmale herangezogen werden (siehe Tabelle 28):

Tabelle 28: Bekannte Kriterien zur Differenzierung von Frakturen bei OI vs. andere Ursachen

Typische Merkmale	Einschränkung
Blaue Skleren	graduell unterschiedlich, nicht Typ IV [85, S. 185]
mehr als 10 Wormian Bones	je nach Röntgenbild, auch bei anderen Erkrankungen möglich [25, S. 37]
DI	auch isoliert möglich [79, S. 197]
Unsichere Zeichen, auch bei anderen Erkrankungen und zum Teil bei gesunden möglich	
Osteopenie	Auch bei anderen Erkrankungen möglich
Familiäre Belastung	Kein pathognomonisches Merkmal
Erhöhte Schweißneigung	Unspezifisch
überstreckbare Gelenke	Auch bei anderen Erkrankungen und bei gesunden Kindern möglich
Hyperelastische Haut	Auch bei anderen Erkrankungen und bei gesunden Kindern möglich
Hörminderung	meist in höherem Alter

Auch zur Differentialdiagnose gegen Frakturen, die durch Kindsmisshandlung auftreten, können die hier gefundenen Frakturprofile dienen. Während vor allem bei älteren Kindern bei Kindsmisshandlung hauptsächlich Frakturen der Rippen und Arme auftreten, besteht bei OI ein hoher Anteil an Femurfrakturen. Allerdings weisen mehrere Autoren [35, S. 991, 71, S. 187; 1, S. 1035] darauf hin, dass alle bei OI gefundenen Frakturarten auch ebenso bei Kindsmisshandlung auftreten können. Zur radiologischen Differenzierung könnten hier vor allem auch das Vorliegen einer Osteopenie oder von „Wormian Bones“ dienen, zudem sind bei Frakturen, die in Zusammenhang mit OI auftreten, oft die radiologisch sichtbaren Frakturen im Verhältnis zu den an der Haut sichtbaren Verletzungen unverhältnismäßig schwer.

Wenn bereits bei Geburt eine Form der OI z.B. durch familiäre Belastung oder pränatale Diagnostik bekannt ist oder später diagnostiziert wird, kann das vorliegende Frakturprofil zur Schulung der Eltern dienlich sein. In den ersten drei Lebensjahren betrifft bei allen OI-Typen der überwiegende Teil der Frakturen die unteren Extremitäten. Dies könnte bei der Instruktion der Eltern bezüglich des Umgangs mit den Kindern und bei der Verordnung von Hilfsmitteln entsprechend berücksichtigt werden. Insbesondere bei OI Typ III und IV, wo es nach den vorliegenden Daten in den ersten drei Lebensjahren häufig zu zwei und mehr Frakturen der unteren Extremität pro Jahr kommt, könnte entsprechend mehr Augenmerk auf die Stabilisierung von Ober- und Unterschenkel bei Lagerung und Mobilisierung gelegt

werden. Dabei darf aber der Aspekt, dass der Knochen erst durch gezielte Belastung Stabilität aufbauen kann, nicht vernachlässigt werden.

Mit einem nun vorliegenden Frakturprofil, das durchweg ohne systemische Therapie erhoben wurde, kann deutlich besser eine Wirksamkeit der aktuell im Einsatz befindlichen systemischen Therapieformen beurteilt werden. Da OI eine seltene Erkrankung ist, konnten bislang nur in kleinen Fallzahlen randomisierte Therapiestudien durchgeführt werden. In vielen Fällen beschränkte sich der Nachweis der Wirksamkeit auf eine in zeitlichem Zusammenhang einer Verminderung subjektiver Symptome wie Knochenschmerzen mit dem Therapiebeginn. Anhand der nun vorliegenden Frakturprofile könnte z.B. die Wirksamkeit von Bisphosphonaten durch den Nachweis einer im Verhältnis zur vorliegenden Kontrollgruppe deutlich verminderten Frakturfrequenz erfolgen. Auch für zukünftige noch zu entwickelnde Medikamente kann die Wirksamkeit bezüglich der verminderten Frakturfrequenz durch den Vergleich mit den in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten erfolgen.

Für die zeitliche Planung des Einsatzes systemischer und chirurgisch/orthopädischer Therapieformen kann der hier aufgezeigte Krankheitsverlauf dienen. Insbesondere bei OI Typ III und IV zeigt sich eine deutliche Abnahme der Frakturfrequenz ab dem fünften Lebensjahr. Ein Einsatz von Behandlungsmodalitäten, die signifikant die Frakturfrequenz senken können, wäre also insbesondere bereits vor dem fünften Lebensjahr wünschenswert, um die zum Teil bereits im Kleinkindesalter hohe Frakturfrequenz zu reduzieren. Dabei müssen jedoch mögliche Risiken bei einem Einsatz z.B. der Bisphosphonate beachtet werden. Hier könnte der zu frühe Einsatz zu einer Reduktion des Knochenumsatzes und damit zu einem reduzierten Anreiz zum Aufbau eines stabilen Knochens führen, allerdings gibt es eine Untersuchung, bei der auch bei frühem Einsatz von Bisphosphonaten im Beobachtungszeitraum keine nachteiligen Effekte gefunden wurden [29, S. 1043].

In der statistischen Auswertung konnte kein Anhalt dafür gefunden werden, dass Patienten mit OI Typ III und IV aus einer bezüglich der Frakturfrequenzen gleichen Grundgesamtheit stammen könnten. Dennoch zeigen beide Formen eine ab dem vierten Lebensjahr fallende Frakturfrequenz. Möglicherweise könnte eine Auswertung von Frakturfrequenzen nach der Klassifikation von Cole [24, S. 239] zeigen, dass die Frakturverläufe besser mit dem Typ der Veränderung des Kollagens korrelieren. Leider bestand im Rahmen dieser Arbeit keine Möglichkeit dieser Zuordnung, da nur bei sehr drei Patienten eine molekulargenetische Untersuchung des Kollagens vorlag.

6 Zusammenfassung:

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv in den Zentren Kinderklinik der TU München-Schwabing und Klinikum der Universität Ulm radiologisch dokumentierte Frakturen der langen Röhrenknochen von Patienten mit OI Typ I, III und IV (nach Sillence) ausgewertet und bezüglich betroffenem Knochen, Art und Lokalisation der Fraktur und Typ OI klassifiziert. Frakturen, die bei und durch Geburt auftraten, wurden nicht mit ausgewertet. Zur Validierung der erhobenen Daten wurde eine Patientenbefragung durchgeführt. Damit konnte jedem der untersuchten OI-Typen ein Frakturprofil zugeordnet werden. Bei OI Typ I lag das Frakturmaximum im 6. Lebensjahr. Überwiegend waren bei annähernd gleicher Verteilung zwischen Ober- und Unterschenkel die unteren Extremitäten betroffen. Bei OI Typ III kam es am häufigsten zu Frakturen mit einem Maximum von über 4,5 Frakturen pro Jahr im ersten Lebensjahr und dann fast kontinuierlich fallender Tendenz. Am häufigsten war in nahezu jedem Alter der Femur von Frakturen betroffen. Bei OI Typ IV zeigte sich ein ähnliches Frakturprofil wie bei OI Typ III, jedoch auf einem niedrigeren Niveau (Frakturmaximum von ca. 3,5 Frakturen pro Jahr im ersten Lebensjahr); zudem bestand ein geringerer Anteil an Frakturen des Unterarms. Bei der Betrachtung der Frakturlokalisationen zeigte sich, dass lediglich bei den Tibiafrakturen eine Tendenz zu einer distalen Lokalisation besteht, bei allen anderen untersuchten langen Röhrenknochen traten Frakturen meist nahe der Mitte der Knochenlängsachse auf. Bei der statistischen Auswertung konnte kein Hinweis auf einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Frakturprofilen der untersuchten OI-Typen gefunden werden. Ein Vergleich mit Frakturen bei großen Patientenkollektiven von nicht von OI betroffenen Patienten aus der Literatur aus Schweden und Österreich zeigt, dass neben der hohen Frakturnrate insbesondere die starke Häufung von Femurfrakturen für Patienten mit OI typisch ist. Anhand der in dieser Arbeit erhobenen Daten kann die Wirkung bereits eingesetzter und neuer Therapieformen in Bezug auf die Verminderung der Frakturinzidenz überprüft werden und der zeitliche Einsatz optimiert werden.

Anhang 1: Literaturverzeichnis

1. Ablin D.S., Greenspan A., Reinhardt M., Grix A.
Differentiation of child abuse from Osteogenesis imperfecta.
American Journal of Radiology 154 (1990) 1035-1046
2. Adami S., Frijling W.B., Bijvoet O.L.
Regulation of calcium absorption by 1,25-dihydroxy-vitamin D – Studies of the effects of a bisphosphonate treatment.
Calcific Tissue International 34 (1982) 317-320
3. Albright J.A.
Systemic treatment of osteogenesis imperfecta.
Clinical Orthopedics and Related Research 159 (1981) 88-95
4. Allgrove J.
Bisphosphonates.
Archives of Disease in Childhood 76 (1997) 73-75
5. Antoniazzi F., Bertoldo F., Mottes M.
Growth hormone treatment in osteogenesis imperfecta with quantitative defect of type I collagen synthesis.
Journal of Pediatrics 129 (1996) 432-439
6. Antoniazzi F., Mottes M., Fraschini P., Brunelli P.C., Tato L.
Osteogenesis imperfecta, practical treatment guidelines.
Pediatric Drugs 6 (2000) 465-488
7. Åström E., Söderhäll S.
Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta.
Acta Paediatrica 87 (1998) 64-68
8. Bailey R.W., Dubow H.I.
Evolution of the concept of an extensible nail accommodating to normal longitudinal bone growth: clinical considerations and implications.
Clinical Orthopaedics And Related Research 159 (1981) 157-170
9. Barrack R.L., Whitecloud T.S., Skinner H.B.
Spondylolysis after spinal instrumentation in osteogenesis imperfecta.
South Medical Journal 77 (1984) 1453-1454
10. Beighton P., Versfeld G.A.
On the paradoxically high relative prevalence of osteogenesis imperfecta type III in the black population of south africa.
FASEB Journal 5 (1985) 2052-2060
11. Bembi B., Parma A., Bottega M.
Intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta.
Journal of Pediatrics 131 (1997) 622-625
12. Binder H., Conway A., Gerber L.H.
Rehabilitation approaches to children with osteogenesis imperfecta: A ten-year experience.
Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 74 (1993) 386-390
13. Bleck E.E.
Non-operative treatment of osteogenesis imperfecta: Orthotic and mobility management.
Clinical Orthopedics and Related Research 159 (1981) 111-122

14. Boonekamp P.M., van der Wee-Pals L.J., van Wijk-van Lennep M.M.
Two models of action of bisphosphonates on osteoclastic resorption of mineralized matrix.
Bone Mineralisation 1 (1986) 27-39
15. Brenner R.E., Schiller B., Pontz B.F., Lehmann H., Teller W., Spranger J., Vetter U
Osteogenesis Imperfecta in Kindheit und Adoleszenz.
Monatsschrift Kinderheilkunde 141(1993) 940-945
16. Buchanan L.
A case of congenital maldevelopment of the cornea and sclerotic.
Transactions of the Ophthalmologic Society of the United Kingdoms 23 (1903) 267
17. Bulas D.I., Stern H.J., Rosenbaum K.N., Fonda J.A., Glass R.B., Tift C.
Variable prenatal appearance of osteogenesis imperfecta.
Journal of ultrasound medicine 13 (1994) 419-427
18. Byers H.
Osteogenesis Imperfecta.
In: "Connective Tissue and its Heritable Disorders",
Royce P.M., Steinmann B. (Hrsg), Wiley-Liss, New York (1993) 321-410
19. Byers P.H.
Osteogenesis imperfecta: Perspectives and opportunities.
Current Opinion in Pediatrics 12 (2000) 603-609
20. Carty H.
Differentiation of child abuse from osteogenesis imperfecta.
American Journal of Radiology 156 (1991) 635-636
21. Castells S.
New approaches to treatment of osteogenesis imperfecta.
Clinical Orthopaedics and Related Research 93 (1973) 239-249
22. Charnas L.R., Marini J.C.
Communicating hydrocephalus, basilar invagination and other neurologic features in osteogenesis imperfecta.
Neurology 43 (1993) 2603-2608
23. Cheng M., Cubert R., Mack S.
Osteogenesis imperfecta: Pregnancy characteristics, mode of delivery, and neonatal outcome.
[Abstract 23]. 7th International Conference on Osteogenesis Imperfecta. 29.8- 1.9.1999, Montreal, Canada
24. Cole W.G.
The molecular pathology of osteogenesis imperfecta.
Clinical Orthopaedics and Related Research 343 (1997) 235-248
25. Cremin B., Goodman H., Spranger J., Beighton P.
Wormian Bones in Osteogenesis Imperfecta and other Disorders.
Skeletal Radiology 8 (1982) 35-38
26. Cubert R., Cheng E.Y., Mack S., Pepin M.G., Byers P.H.
Osteogenesis imperfecta. Mode of delivery and neonatal outcome.
Obstetrics and Gynecology 97 (2001) 66-69
27. Devogelaer J.P., Malghem J., Maldague B.
Radiological manifestations of bisphosphonate treatment with ADP in a child suffering from osteogenesis imperfecta.

Skeletal Radiology 16 (1987) 360-363

28. Di Donato C., Carapezzi C., Chesi C., Gasparini E., Marini L.
L'osteogenesis imperfecta nella patologia internistica: Presentazione di un caso clinico e revisione della letteratura.
Giornale Clinical Medicina 64 (1983) 30-44
29. DiMeglio L.A., Ford L., McClintock C., Peacock M.
Intravenous pamidronate treatment of children under 36 months of age with osteogenesis imperfecta
Bone 35 (2004) 1038-1045
30. Dollish R.
The human type I collagen mutation database.
Nucleic Acids Research 25 (1997) 181-187.
In Internet unter <http://www.le.ac.uk/genetics/collagen>
31. Fleisch H.
Bisphosphonates in bone disease. from the laboratory to the patient.
Third Edition. New York, The Parthenon Publishing Group (1997)
32. Fleisch H.
Bisphosphonates: Mechanism of action.
Endocrinology Review 19 (1998) 80-100
33. Frijlink W.B., Bijvoet O.L., te Velde J., Heynen G.
Treatment of Paget's disease with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (A.P.D.).
Lancet 14 (1979) 799-803
34. Fujiwara I., Ogawa E., Igarashi Y.
Intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta.
European Journal of Pediatrics 157 (1998) 261-262
35. Gahagan S., Rimsza M.E.
Child abuse or Osteogenesis imperfecta: How can we tell?
Pediatrics 88 (1991) 987-991
36. Garretsen T.J., Cremers C.W.
Clinical and genetic aspects in autosomal dominant osteogenesis imperfecta type I.
Annals of the New York Academy of Science 630 (1991) 240-248
37. Garretsen T.J., Cremers C.W.
Stapes surgery in osteogenesis imperfecta: analysis of postoperative hearing loss.
Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology 100 (1991) 120-130
38. Glorieux F.H., Bishop N.J., Plotkin H.
Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta .
New England Journal of Medicine 339 (1998) 947-952
39. Glorieux F.H., Rauch F., Plotkin H., Ward L.M., Travers R., Roughley P., Lalic L., Glorieux D.F., Fassier F., Bishop N.J.
Type V osteogenesis imperfecta: A new form of brittle bone disease.
Journal of Bone and Mineral Research 15 (2000) 1650-1658
40. Glorieux F.H., Ward L.M., Rauch F., Lalic L., Roughley P., Travers R.
Osteogenesis imperfecta type VI: A form of brittle bone disease with a mineralization defect.
Journal of Bone and Mineral Research 17 (2002) 30-38
41. Goldman A.B., Davidson D., Pavlov H., Bullough P.G.
Popcorn calcifications: A prognostic sign in osteogenesis imperfecta.

Radiology 136 (1980) 351-358

42. Gray P.H.K.
A case of osteogenesis imperfecta, associated with dentinogenesis imperfecta, dating from antiquity.
Clinical Radiology 21 (1970) 106
43. Greenspan, A.
Skelettradiologie in
"Orthopädie, Traumatologie, Rheumatologie, Onkologie"
VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim 1993 37-67
44. Horwitz E.M., Prockop D.J., Fitzpatrick L.A.
Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta.
Nature Medicine 5 (1999) 309-313
45. Huaux J.P., Devogelaer J.P., Brasseur J.P.
Effect of diphosphonate ADP on dual photon absorptiometry in involutional osteoporosis.
In : "Vitamin D, Chemical, Biological and Clinical Update",
Norman A.W., Schaefer K., Grigoleit H.G., Herrath D.V. (Hrsg.). Walter de Gruyter, Berlin (1985) 998-1001
46. Ishikawa S., Kumar S.J., Takahashi H.E., Homma M.
Vertebral body shape as a predictor of spinal deformity in osteogenesis imperfecta.
Journal of Bone and Joint Surgery 78 (1996) 212-219
47. Jerosch J., Mazotti M.I., Tomasevic M.
Complications after treatment of patients with osteogenesis imperfecta with a Bailey-Dubov-rod.
Archives of Orthopedic and Traumatologic Surgery 117 (1997) 240-245
48. Jonasch E., Bertel E.
Verletzungen bei Kindern bis zum 14. Lebensjahr. Medizinisch-Statistische Studie über 263.166 Verletzte.
Hefte Unfallheilkunde 150 (1981) 1-146
49. Kemperdick H.
Skelettentwicklung (Wachstum, Reifung des Skeletts, Knochenalterbestimmung und Endgrößenbestimmung).
In: "Kinderradiologie: Bildgebende Diagnostik",
Schuster W, Färber D (Hrsg.), Springer Verlag Berlin Heidelberg (1996) 79-99
50. Kodama H, Kubota K, Abe T.
Osteogenesis imperfecta: Are fractures and growth hormone treatment linked?
Journal of Pediatrics 132 (1998) 559-560
51. Kruse H.P., Kuhlencordt F.
On an attempt to treat primary and secondary osteoporosis with human growth hormone.
Hormonal and Metabolic Research 7 (1975) 488-491
52. Landin A.L.
Fracture patterns in children.
Acta Orthopaedica Scandinavica 54(Supplementum No. 202) (1983) 1-109
53. Lanting P., Borsboom P., Ten Kate L.
Decreased scattering coefficient of blue sclerae.
Clinical Genetics 27 (1985) 187-190
54. Liveley P.J., Webb P.J.
Spinal fusion in situ in osteogenesis imperfecta.

International Orthopaedics 29 (1996) 43-46

55. Marini J.C., Bordenick S., Heavner G.
Growth hormone treatment trial of children with types III and IV osteogenesis imperfecta. Sixth International Conference on Osteogenesis Imperfecta. (1996 Sept 19-21) Utrecht, The Netherlands
56. Marini J.C., Bordenick S., Heavner, G.
Evaluation of growth hormon axis and responsiveness to growth stimulation of short children with osteogenesis imperfecta
American Journal of Medical Genetics 45 (1992) 261-264
57. Marini J.C., Gerber N.L.
Osteogenesis imperfecta. Rehabilitation and prospects for gene therapy.
JAMA 277 (1997) 746-750
58. Mau H.
Bei Osteogenesis Imperfecta keine Marknagelungen und insbesondere keine Verplattung im Kindesalter.
Zeitschrift für Orthopädie 120 (1982) 297-308
59. McAllion S.J., Paterson C.R.
Causes of death in osteogenesis imperfecta.
Journal of Clinical Pathology 49 (1996) 627-630
60. McHale K.A., Tenuta J.J., Tosi L.L.
Percutaneous intramedullary fixation of long bone deformity in severe osteogenesis imperfecta.
Clinical Orthopedics 305 (1994) 242-248
61. Minch C.M., Kruse W.K.,
Osteogenesis Imperfecta: A review of basic science and diagnosis.
Orthopedics 21 (1998) 558-567
62. Moriwake T., Seino Y.
Recent progress in diagnosis and treatment of osteogenesis imperfecta.
Acta Paediatrica Japonica 39 (1997) 521-527
63. Mottes M., Gomez-Lira M.M., Valli M.
Paternal mosaicism for a COL1A1 dominant mutation (α 1 Ser-415) causes recurrent osteogenesis imperfecta.
Human Mutations 2 (1993) 196-204
64. Msall M.E., Di Gaudio K., Duffy L.C. Wee F.I.M.
Normative sample of an instrument for tracing functional independence in children.
Clinical Pediatrics of Philadelphia 33 (1994) 431-438
65. Niyibizi C., Wang Z.M., Robbins P.D.
Gene therapy approaches for Osteogenesis Imperfecta.
Gene Therapy 11 (2004) 408-416
66. O'Connell A.C., Marini J.C.
Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology.
Endod 87 (1999) 189-196
67. Oestern H.J., Dürig M.
Traumatologie.
In: "Chirurgie",
Henne-Bruns D., Dürig M., Kremer K. (Hrsg.). Thieme Verlag, Stuttgart 2001, 1065.

68. Ohlsson C., Bengtsson B., Isaksson O.G.P.
Growth Hormone and Bone.
Endocrinology Review 19 (1998) 55-79
69. Orioli I.M., Castilla E.E., Barbosa-Neto J.G.
The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias.
Journal of Medical Genetics 23 (1983) 328-332
70. Paterson C.R., McAllion S., Miller R.
Heterogeneity of Osteogenesis Imperfecta Type I.
Journal of Medical Genetics 20 (1983) 207-211
71. Paterson C.R., Burns J., McAllion S.
Osteogenesis imperfecta: The distinct from child abuse and the recognition of a variant form.
American Journal of Medical Genetics 45 (1993) 187-192
72. Pedersen U., Charles P., Hansen H.H.
Lack of effects of human calcitonin in osteogenesis imperfecta.
Acta Orthopædica Scandinavica 56 (1985) 260-264
73. Pederson U., Elbrond O.
Surgical findings and results of stapedectomy in patients with osteogenesis imperfecta.
Journal of Laryngology and Otology 93 (1979) 1229-1233
74. Peluso A., Cerullo M.
Malignant hyperthermia: Susceptibility in patients with osteogenesis imperfecta.
Paediatric Anaesthesiology 5(1995) 398-399
75. Phillips O.P., Shulman L.P., Altieri L.A., Wilroy R.S., Emerson D.S.
Prenatal counseling and diagnosis in progressively deforming Osteogenesis imperfecta: a case of autosomal transmission.
Prenatal Diagnosis 11 (1991) 705-710
76. Plotkin H., Rauch F., Bishop N.J.
Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 85 (2000) 1846-1850
77. Pontz B.F.
Angeborene Knochenerkrankungen.
In: "Therapie-Handbuch, zur Fortsetzung", Loseblatt-Werk
Domschke W., Hohenberger W., Meinertz T., Possinger K., Reinhardt D., Tölle R. (Hrsg.),
Urban & Fischer,
München – Wien - Baltimore 2002, N20-2
78. Preira R.F., Halford K.W., O'Hara M.D.
Cultured adherent cells from marrow can serve as long-lasting precursor cells from bone, cartilage and lung in irradiated mice.
Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America 92 (1995) 4857-4861
79. Ranta H., Lukinmaa P.L., Waltimo J.
Heritable dentin defects: nosology, pathology and treatment.
American Journal of Medical Genetics 45 (1993) 193-200
80. Raschke MJ, Haas NP.
Unfallheilkunde.
In „Chirurgie“,
Siewert JR (Hrsg.), Springer Verlag Berlin Heidelberg 2001, 803

81. Rauch F., Glorieux F. H.
Osteogenesis imperfecta
Lancet 363(2004) 1377-1385
82. Roldan E.J., Pasqualini T., Plantalech L.
Bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta may improve bone mineralisation but not bone strength. Report of two patients.
Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism 12 (1999) 555-559
83. Russel R.G.G., Croucher P.I., Rogers M.J.
Bisphosphonates: Pharmacology, mechanisms of action and clinical uses.
Osteoporosis International Supplement 2 (1999) 66-80
84. Sillence D., Briody J., Ault J.
Factors with influence the efficacy of growth hormone in 15 children with osteogenesis imperfecta types I and IV.
Sixth International Conference on Osteogenesis Imperfecta. 1996 Sept 19-21; Utrecht, The Netherlands
85. Sillence D., Butler B., Latham M., Barlow K.
Natural history of blue sclerae in osteogenesis imperfecta.
American Journal of Medical Genetics 45 (1993) 183-186
86. Sillence D.O., Rimoin D.L.
Classification of osteogenesis imperfecta.
Lancet 1(1978) 1041-1043
87. Sillence D.O.
Osteogenesis imperfecta: an expanding panorama of variants.
Clinical Orthopaedics and Related Research 159 (1981) 11-25
88. Sillence D.O.
Osteogenesis imperfecta – nosology and genetics.
Annals of the New York Academy of science 543 (1988), 1-15
89. Smith R., Francis M.J.O., Houghton G.R. (Hrsg).
The brittle bone syndrome, osteogenesis imperfecta.
Butterworths, Borough Green, Sevenoaks, Kent, UK (1982)
90. Statistisches Bundesamt.
Bevölkerung Deutschlands bis 2050. 10. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung.
Statistisches Bundesamt Wiesbaden (2003), 1-56
91. Steinmann B., Superti-Furga A.
Genetische Bindegewebskrankheiten. In:
Lentze M.J., Schaub J., Schulte F.J., Spranger J. (Hrsg.).
Pädiatrie.
Springer Verlag Heidelberg, Berlin (2001). 1480-1481
92. Thomson E.M.
Non-invasive prenatal diagnosis of Osteogenesis imperfecta.
American Journal of medical genetics 45 (1993) 201-206
93. Tsipouras P., Barabas G., Mathews W.S.
Neurologic correlates of osteogenesis imperfecta.
Archives of Neurology 43(1986) 150-152

94. van Breukelen F.J., Bijvoet O.L., Frijlink W.B.
Efficacy of amino-hydroxypropylidene bisphosphonate in hypercalcemia:
Observations on regulation of serum calcium.
Calcific Tissue International 34 (1982) 321-327
95. van Breukelen F.J., Bijvoet O.L., van Oosterom A.T.
Inhibition of osteolytic bone lesions by (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-Bisphosphonate
(A.P.D.).
Lancet 14 (1979) 803-805
96. Ward L.M., Rauch F., Travers R.
Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive Form of brittle bone disease.
Bone 31(2002) 12-18
97. Weil U.H.
Osteogenesis Imperfecta: Historical Background.
Clinical Orthopaedics and Related Research 159(1981) 6-10
98. Wheeler V.R., Cooley N.R. Jr., Blackburn W.R.
Cardiovascular pathology in osteogenesis imperfecta type IIA with a review of literature.
Pediatric Pathology 8 (1988) 55-64
99. Willital G.H., Lehmann R.R.
Chirurgie im Kindesalter.
Kapitel 29; Traumatologie
Spitta-Verlag Bern 1979
100. Zions L.E., Ebramzadeh E., Stott N.S.
Complications in the use of the bailey-dubov extensible nail.
Clinical Orthopedics 348(1998) 186-195

Anhang 2: Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beobachtungszeiträume Gesamtkollektiv mit Beginn des Beobachtungszeitraums ("Beginn") und der Dauer der Beobachtung ("Dauer")	55
Abbildung 2: Beobachtete Patienten pro Lebensjahr	56
Abbildung 3: Gesamtkollektiv: Frakturen pro beobachtetem Lebensjahr differenziert nach untersuchten langen Röhrenknochen	58
Abbildung 4: Verteilung der Frakturarten	59
Abbildung 5: Femurfrakturen Gesamtkollektiv differenziert nach Alter bei Fraktur und Lokalisation der Fraktur im Verhältnis zur Gesamtknochenlänge	60
Abbildung 6: Humerusfrakturen Gesamtkollektiv differenziert nach Alter bei Fraktur und Frakturlokalisation im Verhältnis zu Gesamtknochenlänge	62
Abbildung 7: Tibiafrakturen Gesamtkollektiv differenziert nach Alter bei Fraktur und Lokalisation im Verhältnis zu Gesamtknochenlänge	64
Abbildung 8: Fibulafrakturen Gesamtkollektiv, differenziert nach Alter bei Fraktur und Lokalisation im Verhältnis zur Gesamtknochenlänge	66
Abbildung 9: Radiusfrakturen Gesamtkollektiv differenziert nach Alter bei Fraktur und Lokalisation im Verhältnis zu Gesamtknochenlänge	68
Abbildung 10: Ulnafrakturen Gesamtkollektiv differenziert nach Alter bei Fraktur und Lokalisation im Verhältnis zur Gesamtknochenlänge	70
Abbildung 11: Gesamtpopulation: Vergleich der Frakturlokalisation entlang der Knochenlängsachse für die untersuchten langen Röhrenknochen	73
Abbildung 12: Beobachtungszeiträume Patienten OI Typ I mit erstem Beobachtungsjahr ("Beginn") und Beobachtungszeitraum ("Zeitraum")	74
Abbildung 13: Aufteilung der Frakturen nach Alter auf die langen Röhrenknochen für OI Typ I	75
Abbildung 14: Beobachtungszeiträume von Patienten mit OI Typ III mit erstem Beobachtungsjahr ("Beginn") und Beobachtungszeitraum ("Zeitraum")	78
Abbildung 15: Frakturen pro beobachtetem Lebensjahr bei OI Typ III nach Alter und betroffenem Röhrenknochen	79
Abbildung 16: Beobachtungszeiträume von Patienten mit OI Typ IV mit erstem Beobachtungsjahr ("Beginn") und Beobachtungszeitraum ("Zeitraum")	82
Abbildung 17: Frakturen nach langen Röhrenknochen und Alter bei Patienten mit OI Typ IV	83
Abbildung 18: Vergleich der Frakturlokalisationen in Abhängigkeit vom Alter bei OI-Patienten und Kontrollgruppen aus Schweden und Österreich	114

Abbildung 19: Vergleich des OI-Kollektivs mit den Frakturstudien aus Österreich und Schweden: Auf Lebensalter bezogener prozentualer Anteil der bis zum zehnten Lebensjahr erlittenen Frakturen..... 115

Anhang 3: Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der OI-Formen nach Sillence mit erster Modifikation 1981 nach Vorliegen DI (Subgruppen IA, IB und IVA und IVB)	11
Tabelle 2: Klassifikation nach Sillence, Modifikation 1984 mit Unterteilung des Typs II in Subtypen IIA, IIB, IIC	12
Tabelle 3: Klassifikation nach Cole, Differenzierung nach Kollagen-Veränderungen mit Zuordnung zu den numerischen Typen nach Sillence	12
Tabelle 4: Modifikation der Sillence'schen Klassifikation nach Byers, Zuordnung der Art der Mutation zu den Sillence'schen Typen	13
Tabelle 5: Erweiterung der Sillence'schen Klassifikation um die Osteogenesis-Imperfecta-Typen V-VII. [Modifiziert nach 81, S. 1378].....	14
Tabelle 6: In dieser Arbeit verwendete radiologische Definition der proximalen und distalen Begrenzung der langen Röhrenknochen	48
Tabelle 7: Verteilung der gefundenen Frakturen auf das Lebensalter der Patienten.....	57
Tabelle 8: Aufschlüsselung der Femurfrakturen nach Alter bei Fraktur und Lokalisation entlang der Knochenlängsachse	61
Tabelle 9: Aufschlüsselung der Humerusfrakturen nach Alter bei Fraktur und Lokalisation entlang der Knochenlängsachse	63
Tabelle 10: Aufschlüsselung der Tibiafrakturen nach Alter bei Fraktur und Lokalisation entlang der Knochenlängsachse	65
Tabelle 11: Aufschlüsselung der Fibulafrakturen nach Alter bei Fraktur und Lokalisation entlang der Knochenlängsachse	67
Tabelle 12: Aufschlüsselung der Radiusfrakturen nach Alter bei Fraktur und Lokalisation entlang der Knochenlängsachse	69
Tabelle 13: Aufschlüsselung der Ulnafrakturen nach Alter bei Fraktur und Lokalisation entlang der Knochenlängsachse	71
Tabelle 14: Frakturen pro Lebensjahr bei Patienten mit OI Typ I.....	76
Tabelle 15: OI Typ I: Frakturlokalisationen entlang der langen Röhrenknochen: Anzahl der Frakturen pro Quartil	76
Tabelle 16: OI Typ III, Frakturen nach langen Röhrenknochen und Alter bei Fraktur.....	80
Tabelle 17: OI Typ III: Frakturlokalisationen entlang der langen Röhrenknochen: Anzahl der Frakturen pro Quartile	80
Tabelle 18: Frakturen nach Alter und betroffenem Röhrenknochen für OI Typ IV.....	84
Tabelle 19: OI Typ IV: Frakturlokalisationen entlang der langen Röhrenknochen: Anzahl der Frakturen pro Quartile	84

Tabelle 20: Paarweise statistische Testung der Frakturhäufigkeiten der drei untersuchten OI-Typen mit Differenzierung nach Gesamtkrakturrate und der einzelnen untersuchten langen Röhrenknochen	87
Tabelle 21: Paarweiser Test zur Klärung einer statistisch signifikanten Ähnlichkeit der Frakturfrequenzen der einzelnen Röhrenknochen	88
Tabelle 22: Test zur Klärung einer statistisch signifikanten Ähnlichkeiten der altersbezogenen Frakturverläufe der Femurfrakturen bei OI Typ III und OI Typ IV	89
Tabelle 23: Gegenüberstellung der vom Patienten angegebenen Frakturen mit den dazu dokumentierten Frakturen für Patient IV-4	91
Tabelle 24: Gegenüberstellung der vom Patienten angegebenen Frakturen mit den dazu dokumentierten Frakturen für Patient I-8	92
Tabelle 25: Gegenüberstellung der vom Patienten angegebenen Frakturen mit den dazu dokumentierten Frakturen für Patient I-4	92
Tabelle 26: Gegenüberstellung der vom Patienten angegebenen Frakturen mit den dazu dokumentierten Frakturen für Patient IV-14	93
Tabelle 27: Gegenüberstellung der vom Patienten angegebenen Frakturen mit den dazu dokumentierten Frakturen für Patient III-3	94
Tabelle 28: Bekannte Kriterien zur Differenzierung von Frakturen bei OI vs. andere Ursachen	117

Anhang 4: Beispiel für einen ausgefüllten Fragebogen der Patientenbefragung

Prof. Dr. Dr. B. Pontz, Kinderklinik Schwabing, Kölner Platz 1, 80000 München

	Datum	Bruchstelle	Wie kam es dazu?
Beispiel:	ca.: März. 1989	rechter Oberarm, oberes Drittel	Sturz auf den Arm beim Spielen
1	28.09.72	rechter Oberschenkel	Sturz beim Gehen in der Wohnung
2	28.02.73	" "	" " "
3	01.08.73	linker Unterschenkel	beim Gehen umgeknickt
4	02.11.73	rechter Wadenknöchel	leichter Sturz am Türschwelle
5	06.01.74	linker Unterschenkel	
6	30.05.74	rechter Oberschenkel	
7	27.12.74	linker Oberschenkel	leichte Drehung in der Wohnung
8	16.04.75	rechter Unterschenkel	
9	04.06.75	rechter Oberschenkel	
10	29.04.76	rechter Oberschenkel	
11	13.05.77	linker Oberschenkel	Krabbeln in der Wohnung
12	19.07.78	rechter Oberschenkel	Sturz beim Gehen
13	25.05.79	rechter Oberschenkel	beim Spielen Sandkutschlaufen
14	24.06.80	" "	
15	29.09.80	" "	Krabbeln beim Spielen
16	28.05.81	" "	Öffnen der Tür beim Sitzen im Rollstuhl
17	13.10.83	" "	beim Spielen im Sandkasten
18	14.03.85	linker Oberschenkel	
19	01.06.87	linkes Schienbein	
20	13.02.88	" "	beim Treppensteigen
21	01.04.91	" "	beim Gehen in der Wohnung
22	20.02.94	linkes Schulterblatt	beim Skibobfahren
23	17.07.94	rechter Oberschenkel	beim Gehen
24	Meine Meinung ist, dass die Brüche nicht beim Sturz passiert,		
25	sondern die Beine brechen und erst dann erfolgt der Sturz.		

Danksagung:

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Professor B. Pontz, der mich stets ermuntert und tatkräftig unterstützt hat.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. Foldenauer der Universitäts-Kinderklinik Ulm für die zur Verfügung gestellten Patientendaten und Röntgenbilder

Zudem möchte ich mich herzlich bei Herrn Professor Färber, dem Leiter der Kinderradiologie des Krankenhauses München-Schwabing für die Überlassung der Röntgenbilder bedanken.

