

Kinderklinik und Poliklinik der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. St. Burdach)

# Die Wirkung von Ibandronat auf die Knochendichte und den Knochenstoffwechsel bei Patienten mit Osteogenesis imperfecta Eine retrospektive Studie

**Ingmar Ipach**

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. apl. Prof. Dr. P.B. Lupp

Die Dissertation wurde am 28.7.2006 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.1.2007 angenommen.

## **Verwendete Abkürzungen:**

**AP:** alkalische Phosphatase

**BMP:** bone morphogenetic Protein

**BRU:** Bone remodelling units

**BUA:** Schalldämpfung im Knochen

**C-Atom:** Kohlenstoffatom

**COL1A1:** Kollagen Typ 1 kodierendes Gen

**COL1A2:** Kollagen Typ 1 kodierendes Gen

**DPA:** dual-energy photo absorptiometry

**DXA:** dual-energy X-ray absorptiometry

**Gly-X-Y:** Glycinhaltiges Proteien mit variablen Aminosäuren X und Y

**H<sup>+</sup>-Ionen:** Wasserstoffionen

**IGF-1:** Insulin like growth factor 1

**IGF-2:** Insulin like growth factor 2

**IL-1:** Interleukin 1

**OI:** Osteogenesis imperfecta

**PTH:** Parathormon

**QCT:** Quantitative Computertomographie

**SPA:** single-energy photo absorptiometry

**STH:** somatotropes Hormon

**SXA:** single-energy X-ray absorptiometry

**TNF:** Tumornekrosefaktor

<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>4</b>
<b>AUFBAU DES KNOCHENGEWEBES</b> .....	<b>4</b>
<b>FUNKTION DES KNOCHENS</b> .....	<b>6</b>
<b>KNOCHENNEUBILDUNG, KNOCHENWACHSTUM UND KNOCHENUMBAU</b> .....	<b>6</b>
<i>Knochenneubildung</i> .....	6
<i>Knochenwachstum</i> .....	6
<i>Knochenumbau</i> .....	7
<i>Steuerung des Knochenumbaus</i> .....	9
<b>OSTEOGENESIS IMPERFECTA</b> .....	<b>12</b>
<i>Historischer Überblick</i> .....	12
<i>Pathophysiologie</i> .....	13
<i>Klinik</i> .....	14
<i>Einteilung der OI</i> .....	15
<i>Therapieansätze</i> .....	16
<b>BISPHOSPHONATE</b> .....	<b>18</b>
<i>Chemische Struktur der Bisphosphonate</i> .....	18
<i>Wirkung der Bisphosphonate</i> .....	19
<b>LABORPARAMETER DES KNOCHENSTOFFWECHSELS</b> .....	<b>20</b>
<i>Calcium</i> .....	20
<i>Magnesium</i> .....	20
<i>Parathormon ( PTH)</i> .....	20
<i>Vitamin D3</i> .....	21
<b>PARAMETER DER KNOCHENBILDUNG</b> .....	<b>22</b>
<i>Alkalische Phosphatase</i> .....	22
<i>Prokollagen-1-Peptid</i> .....	22
<b>PARAMETER DES KNOCHENABBAUS</b> .....	<b>22</b>
<i>Collagen Cross-Links</i> .....	22
<b>KNOCHENDICHTE</b> .....	<b>24</b>
<i>Techniken Knochendichtemessung</i> .....	24
<i>Methoden mit ionisierender Strahlung</i> .....	24
<i>Nichtionisierende Strahlung</i> .....	25
<i>Bestimmung ohne Strahlungsbelastung</i> .....	25
<b>FRAGESTELLUNG</b> .....	<b>25</b>
<b>PROBANDEN, METHODEN UND ERGEBNISSE</b> .....	<b>26</b>
<b>METHODEN</b> .....	<b>27</b>
<i>Physikalische Grundlagen des Ultraschalls</i> .....	27
<i>Gerät</i> .....	27
<i>BUA (broadband ultrasound attenuation)</i> .....	28
<i>Einstellung der Region of interest (ROI)</i> .....	30
<i>Laborparameter</i> .....	30
<i>Bondronat</i> .....	31
<b>PROBANDEN</b> .....	<b>32</b>
<i>Erfassungsmodus</i> .....	32
<i>Datenerhebung</i> .....	34
<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>34</b>
<i>BUA (broadband ultrasound attenuation)</i> .....	34
<i>Calcium-Serum</i> .....	36
<i>Anorganisches Phosphat Serum</i> .....	40
<i>Calcium Urin</i> .....	42
<i>Magnesium</i> .....	45
<i>Alkalische Phosphatase (AP)</i> .....	47
<i>Alkalische Phosphatase-Isoenzym Knochen ( Knochen-AP)</i> .....	50
<i>Parathormon, intakt ( PTH)</i> .....	52
<i>Vitamin D3</i> .....	56
<i>Prokollagen-1-Peptid</i> .....	58
<i>Kollagen-Crosslinks Deoxypyridinolin (DPD)</i> .....	60
<i>Kollagen-Crosslinks Pyridinolin ( PYD)</i> .....	62
<b>Diskussion</b> .....	<b>63</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>69</b>
<b>Anhang</b> .....	<b>78</b>

# Einleitung

## ***Bau des Knochengewebes***

Knochen besteht aus Osteozyten und Interzellulärsubstanz.

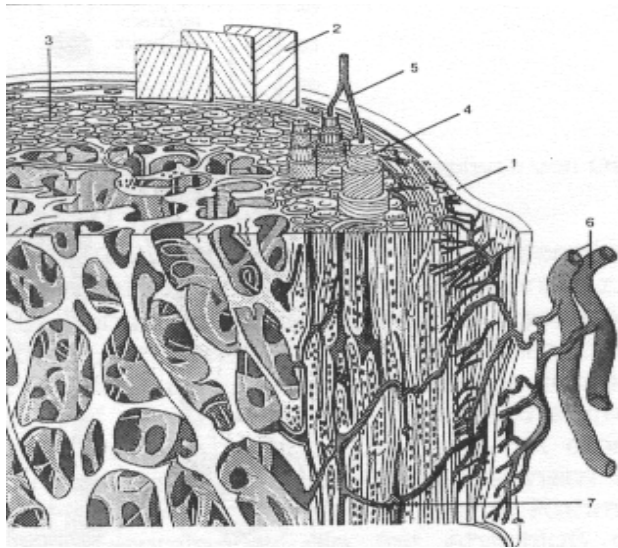
Die Interzellulärsubstanz besteht aus:

- 25% organischen Bestandteilen:
  - 95% Typ 1 Kollagen
  - 5% Glykosamidglykane und Proteoglykane
- 50% anorganische Bestandteile:
  - 50% anorganische Phosphate
  - 35% Calcium in Form von Hydroxylapatit
  - 6-7% Nitrate, Natrium, Magnesium, Fluor und andere Spurenelemente
- 25 % Hydratationswasser

(Schiebler 1991 S.190-195)

Das Knochengewebe der langen Röhrenknochen besteht aus der *Substantia compacta* einerseits, andererseits aus einem Trabekelwerk kleiner Knochenbälkchen (*Substantia spongiosa*). Die Hohlräume dieser Knochenbälkchen sind mit Knochenmark gefüllt. Die *Substantia compacta* ist aus Osteonen aufgebaut. Darunter versteht man einen zentralen Kanal (Haverssche Kanal) und die darum liegenden Speziallamellen. In diesen Lamellen verlaufen die Kollagenfasern parallel, wobei sich aber die Steigungswinkel der Fasern von Lamelle zu Lamelle ändern und in zwei aufeinander folgenden Lamellen gegenläufig sind. Zwischen den Osteonen findet man Schaltlamellen, die diese Räume ausfüllen und Reste von ehemaligen Osteonen darstellen. Zwischen den Lamellen befinden sich in länglichen Höhlen Osteozyten, die mit ihren Ausläufern in feinste Kanälchen (1 µm) eindringen, miteinander und mit Gefäßkanälen kommunizieren. Die Blutversorgung des Knochens geschieht größtenteils durch eigene Gefäße die in den Haverssche Kanälen verlaufen und Querverbindungen zu den Gefäßen im Periost und dem Mark bilden (Volkmannsche Kanäle).

Direkt unter der Knochenhaut befindet sich noch die äußere Grundlamelle, in die Fasern aus der Umgebung einstrahlen können, (Sharpeysche Fasern) welche Sehnen, Bänder und Periost an dem Knochen fixieren.(Schiebler 1999 S. 65-70/ Bucher 1992 S.183-185) In Abb. 1 wird der räumliche Aufbau eines langen Röhrenknochens, mit all seinen Elementen gezeigt.



- 1: Periost
- 2: Schaltlamellenverlauf
- 3: Substantia spongiosa
- 4: Osteon
- 5: Blutgefäß im Haverschen Kanal
- 6: peripheres Blutgefäß
- 7: Volkmannsche Kanäle

Abb.1: Dreidimensionale Darstellung des Lamellenknochens (Leonhart 1998, S.39)

Etwa 80% der Knochenmasse des Erwachsenen besteht aus kortikalem Knochen (Substantia compacta), der Rest aus spongiösem Knochen.

Die nachfolgende Tabelle 1 gibt je nach Knochen die Unterschiede im Gehalt an trabekulärem Knochen an.

Teil des Skeletts	Anteil der trabekulären Masse an gesamter Knochenmineralmasse
Radius:	
epiphysär	≈ 80%
metaphysär	≈ 25%
diaphysär	≈ 5%
Corpus vertebrae	≈ 66%
Femur:	
Collum femoris	≈ 43%
Corpus femoris	≈ 5%

Tabelle 1: Gehalt an trabekulärem Knochen je nach Skeletteil (Schlenker 1976, S. 41-50, Vogel 1988, S. 37, Bohr 1985, S. 340-341)

Für den Calcaneus, der in unserem Fall zur Bestimmung der Knochenmasse herangezogen wurde, konnten keine Angaben gefunden werden.

Aufgrund der unterschiedlichen Beanspruchung des Knochens in Form von Zug-, Druck-, Dehnungs-, und Biegekräften ergibt sich regional eine erhöhte Festigkeit, welche durch den Verlauf der Spongiosabälkchen entlang der Hauptspannungslinien erreicht wird.

## ***Funktion des Knochens***

Das menschliche Skelett macht etwa 15 % des gesamten Körpergewichtes aus.

Im Großen und Ganzen übt es im menschlichen Organismus folgende Funktionen aus

- Es hat Stützfunktion und sorgt für die aufgerichtete Körperhaltung gegen die Schwerkraft
- Es ist gemeinsam mit Muskeln und Gelenken wichtig für die Fortbewegung
- Es dient dem Schutz wichtiger Organe (z.B. schützt der Brustkorb Herz und Lunge, die Wirbelsäule das Rückenmark, die Schädelknochen das Gehirn)
- Es ist der Speicherort für Mineralien, die bei Bedarf durch adäquate Reize aus dem Knochen abgegeben werden

Das Skelett enthält, bezogen auf den gesamten Bestand des menschlichen Körpers etwa 99% des Calciums, 85% des Phosphates und 50% des Magnesiums. 1-1,5 kg Calcium sind als Hydroxylapatit in den Knochen eingebaut. Der Knochen besteht zu 50% aus anorganischem Material (Bartl 2001, S. 3)

## ***Knochenneubildung, Knochenwachstum und Knochenumbau***

### **Knochenneubildung**

Bei der Knochenneubildung unterscheidet man zwei verschiedene Möglichkeiten:

- desmale Ossifikation: Hier entwickelt sich der Knochen direkt aus dem Mesenchym. Man spricht vom so genannten Bindegewebeknochen (z.B. Schädelknochen).
- chondrale Ossifikation: Hier entwickelt sich der Knochen aus einer vorher angelegten Knorpelmatrize, welche schrittweise abgebaut wird und durch Knochen ersetzt wird.

Bei beiden Arten der Knochenbildung wird zuerst Geflechtknochen gebildet, der im späteren Verlauf durch Lamellenknochen ersetzt wird (Schiebler 1999 S.67)

### **Knochenwachstum**

Beim Wachstum des Knochens unterscheidet man ein Längenwachstum und ein Dickenwachstum.

Die Epiphysen der Röhrenknochen bestehen nach der Geburt aus einer Zone von hyalinem Knorpel. (siehe Abb. 2). Diese Zone wird als Epiphysenfuge bezeichnet. Mit der, von der Epiphyse und Diaphyse vorrückenden enchondralen Knochenbildung, wird die Epiphysenfuge immer weiter verschmälert, bleibt aber in der Regel bis zum Ende der Pubertät erhalten. Auf diese Weise werden die Enden des Knochens immer weiter voneinander entfernt und der Knochen erfährt auf diesem Weg sein Längenwachstum. Das Dickenwachstum wird durch eine weitere desmale/subperiostale Knochenablagerung erreicht. (Bucher 1992, S. 193)

Das Ende des Wachstums wird bei Frauen mit einem Durchschnittsalter von 16, bei Männern mit 18 Jahren erreicht.

Durch verschiedene Wachstumshormone ( z.B. STH ) kann aber auch im Erwachsenenalter eine erneute Stimulation des Knochenwachstums erreicht werden, der sich bevorzugt an den Akren zeigt.

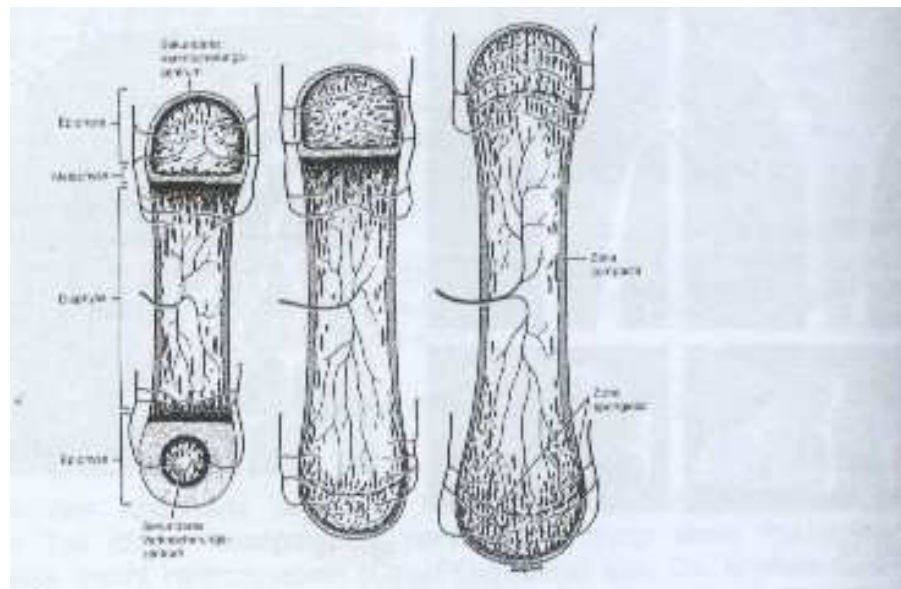


Abb.2: Chondrale Ossifikation; Darstellung gepunktet: hyaliner Knorpel, schwarz: verkalkter Knorpel, schräge Linien: Knochengewebe ( Schiebler 1991 S.205)

## Knochenumbau

Drei Arten von Zellen spielen bei Knochenwachstum und Umbau eine entscheidende Rolle:

- Osteoklasten
- Osteoblasten
- Osteozyten

Bei den Osteoklasten handelt es sich um mehrkernige Riesenzellen, welche den Knochen abbauen. Sie liegen in einer Art Lakune ( Howship-Lakunen). Charakteristisch für Osteoklasten ist die stark gefaltete Oberfläche, an der dem Knochen zugewandten Seite. Die Osteoklasten sezernieren eine Vielzahl von Enzymen und  $H^+$ -Ionen, mit welchen sie den Knochen zersetzen (siehe Abb.3)

Osteoblasten sind epithelartig in Schichten angeordnet. Die Zellkerne liegen an der dem Knochen zugewandten Seite. Ihre Aufgabe besteht in der Synthese der organischen Knochenmatrix, wie z.B. von Kollagen, und von Hormonen wie Osteocalcin, Osteonectin und BMP. Viele Hormone greifen regulierend in die Osteoblastenaktivität ein. So wirken Statine, Fluoride und PTH aktivierend, Leptin hingegen hemmend auf diese Aktivität. Einige Osteoblasten werden beim Knochenbau regelrecht in die Matrix eingemauert und entwickeln sich dannach zu Osteozyten. Diese Osteozyten stehen untereinander in Verbindung und spielen eine entscheidende Rolle im Transport von Nahrungsstoffen in das Knocheninnere.

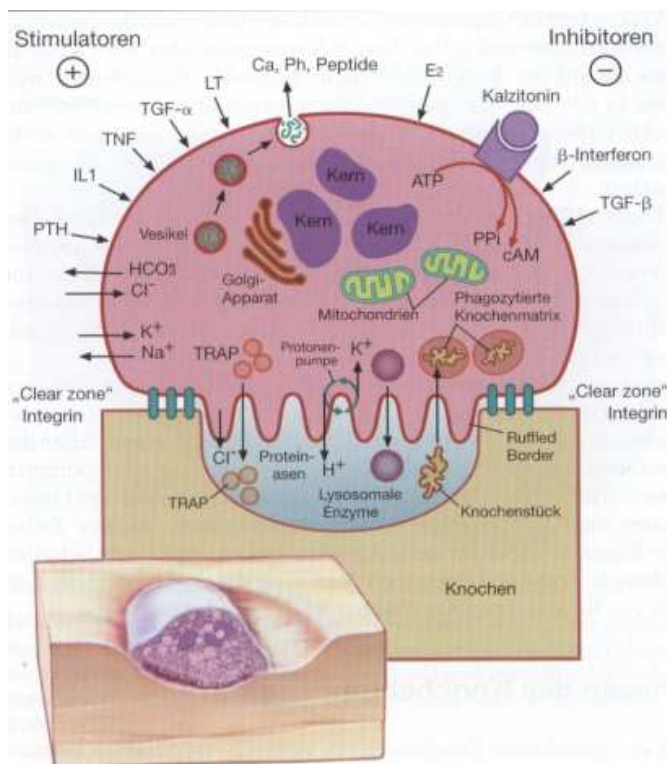


Abb.3: Osteoklast beim Knochenabbau, dargestellt wird der die hormonellen Einflussfaktoren auf die Osteoklasten die intrazellulären Vorgänge sowie der die Wirkung am Knochen. ( Bartl 2001 Seite 7)

Für den Knochenumbau stehen so genante BRU ( bone remodelling units ) zur Verfügung. Sie bestehen aus einigen Osteoklasten und vielen Osteoblasten. Der Knochenumbau läuft in verschiedenen Phasen ab. Er spiegelt sich unter anderem in der Kalzium und Kollagenausscheidung im Urin wieder. Folgende Phasen werden beim geregelten Knochenumbau unterschieden:

- Ruhephase
- Aktivierungsphase ( Aktivierung von Osteoklasten)



- Resorptionsphase
- Umschaltphase ( Apoptose der Osteoklasten, Bereitstellung von Osteoblasten)
- Anbauphase mit Osteoidproduktion
- Anbauphase mit Osteoidmineralisation
- Ruhephase

In Abb. 4 ist der Ablauf des Knochenumbaus mit der in dieser Phase aktiven Zellen dargestellt.

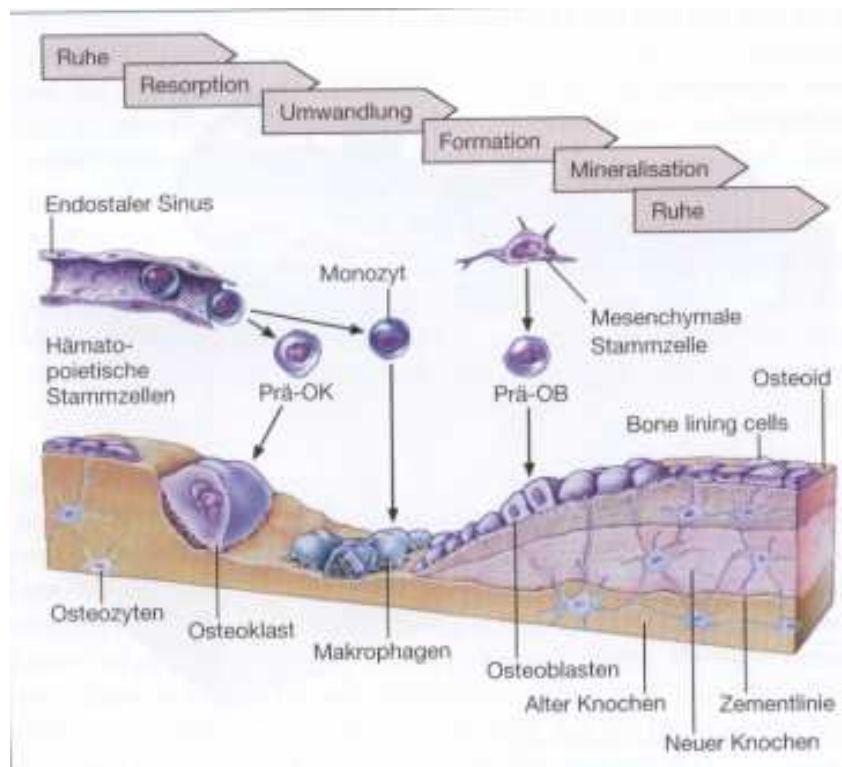


Abb.4: Stadienförmiger Ablauf des geordneten Knochenumbaus (Bartl S. 10)

## Steuerung des Knochenumbaus

Für einen geregelten Knochenumbau sind Hormone nicht unbedingt nötig. Für dieses komplex regulierte Geschehen spielen zelluläre Interaktionen, Zytokine, elektromagnetische Impulse und vor allem Mechanik in Form von Zug- und Bieungsbeanspruchung eine viel größere Rolle. Die Steuerung erfolgt über lokal und systemisch wirkenden Substanzen, wie aus Abb.5 ersichtlich wird.

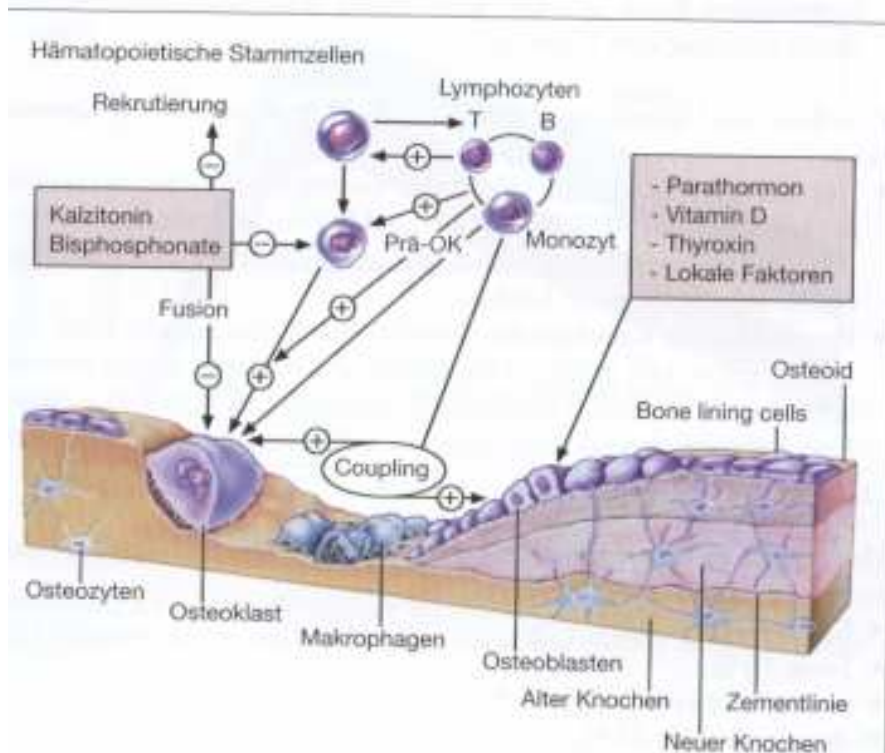


Abb.5: Regulation des Knochenbaus mit regionalen und systemischen Einflussfaktoren ( Bartl S.11)

Die wichtigsten Einflußfaktoren auf den Knochenumbau:

- Hormone: PTH, Calcitonin, Schilddrüsenhormone, Insulin, STH, Cortison und Androgene
- Vitamine: Vit. A, Vit. B6, Vit. B12, Vit. D, Vit. C, Vit. K.
- Zytokine: IGF-1, IGF-2, Beta-2-Mikroglobulin, IL-1, IL-6, TNF, Interferon,
- Prostaglandine ( Bartl 2001, S. 6-12)
  
- Mechanische Beanspruchung

Kommt es zu Störungen in diesen Regulationssystemen, kann es zu vielfältigen Erkrankungen kommen

## Endokrine Erkrankungen mit Einfluss auf den Knochenumbau

- Hypogonadismus:

Hierbei handelt es sich um eine Unterfunktion der Gonaden. Bei jeder Form von Sexualhormonmangel kann es zu einer Osteoporose kommen. Osteoblasten besitzen

spezifische Rezeptoren für Östradiol (und auch für Testosteron). Durch einen Mangel an Sexualhormonen wird verstärkt Interleukin-6 gebildet, das die Osteoklastenaktivität stimuliert. Histologisch zeigt sich, dass im üblichen Ablauf der, dem osteoklastären Knochenabbau folgenden osteoblastären Phase, eine Forcierung eintritt. Diese Beschleunigung führt zu einer negativen Knochenmassenbilanz (Pollähne 1996 S.7-9)

- Cushing-Syndrom

Durch die erhöhten Glucocorticoidwerte treten sowohl Störungen des Vitamin- D- Metabolismus auf, als auch eine unmittelbare Beeinträchtigung der Knochenzellfunktion. Osteoblasten werden gehemmt, Osteoklasten stimuliert. (Pollähne 1996 S.9)

- Hyperparathyreoidismus

Neben dem Osteokatabolem Effekt kann es unter PTH zur Ansammlung von Osteoklasten kommen, die sich in osteolytischen Arealen und spontanen Frakturen zeigen (braune Tumore). Bei Patienten mit mildem Parathormonexzeß überwiegt jedoch der osteoanabole Effekt mit Zunahme des Mineralgehalts und Trabekelvolumens (Pollähne 1996, S.9-10).

- Hämatologisch-onkologische Krankheiten

Lymphomzellen, aber auch andere Leukämieformen sind in der Lage osteoklastenaktivierende Faktoren (wahrscheinlich IL-1, IL-6, TNF) freizusetzen. (Pollähne 1996 S.10)

- Gastroenterologische Erkrankungen

Chronisch entzündliche Krankheiten des Darms wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa können mit einer Osteoporose einhergehen. Der genaue Mechanismus ist hier aber noch nicht genau geklärt. Zum einen kann eine gestörte Resorption von Calcium, Vit-C oder Vit-D verantwortlich gemacht werden, zum anderen konnte tierexperimentell gezeigt werden, dass unspezifische chronische Entzündungen die Osteoblastenfunktion inhibieren, und somit zu einer Osteopenie führen (Inflammation Mediated Osteopenia).

Bei Zöliakie werden Vitamin D und Calciumstoffwechselstörungen für die osteoporotischen Veränderungen verantwortlich gemacht. (Pollähne 1996, S.11)

## ***Osteogenesis Imperfecta***

### **Historischer Überblick**

Für die *Osteogenesis imperfecta* gab es im Laufe der Geschichte eine Menge Namen, aber keiner konnte den Character der Krankheit richtig erfassen.

Osteomalcia congenita	van der Hoeve-Syndrom	Trias der Fragilitas ossium hereditaria	Trias der Fragilitas ossium hereditaria	Trias der Fragilitas ossium hereditaria
Rachitis congenita	Osteopsathyrosis hereditaria	Spurway-Eddowes-Syndrom	Osteopsathyrosis idiopathica	Brittle-Bones-Syndrom
Hypoplasia mesenchymalis	Osteogenesis imperfecta tarda	Vrolik-Syndrom	Ekman-Lobenstein-Syndrom	Osteogenesis imperfecta congenita
Glasknochenkrankheit				

Die ersten ausführlichen Beschreibungen über das gehäufte Auftreten von OI in einer Familie mit sieben Erkrankten in 4 Generationen, findet sich durch Ekman 1788. Er war aber nicht der Erste, der mit dem Krankheitsbild Bekanntschaft machte. So wird schon im 7. Jhd in Dänemark von „Ivan the Boneless“ berichtet, dem Sohn des damaligen Königs Ragnar Lodbrog. Die Krankheit hinderte ihn aber nicht daran halb England zu erobern, auch wenn er auf einem Schild getragen werden musste.

Der Name Osteogenesis imperfecta wird erstmals von Vrolik (1849) gebraucht. Er beschreibt auch erstmals das typische Erscheinungsbild der Erkrankten mit der überschießenden Kallusbildung und der abnormen Knochenbildung an der Schädelkalotte, die auch als „Wormian Bones“ bezeichnet werden.

Bei den Beobachtungen Vrolik handelte es sich vor allem um Säuglinge, die schon während oder kurz nach der Geburt verstorben waren.

Im Gegensatz dazu, machten Axmann, Ekman und Lobstein ihre Beobachtungen an kranken Erwachsenen. 1899 weist Schmidt darauf hin, dass es sich bei beiden Krankheiten um die gleichen Krankheitsbilder handelt.

Die Vielfalt der klinischen Erscheinung führte schließlich dazu, dass Sillence et al. 1979 vorschlug, die bis dahin gebräuchliche Klassifikation in die Typen Vrolik und Lobstein zu verlassen und gemäß der genetischen Heterogenität, der unterschiedlichen Symptomatik und der Prognose die OI in vier Typen zu unterteilen. (Ulrik Pedersen: Osteogenesis Imperfecta, Clinical Features, Hearing Loss and Stapedectomy)

In den letzten Jahren erfuhr diese Einteilung eine weitere Differenzierung, sodass heute eine Unterteilung in wenigstens neun verschiedene Gruppen erfolgt.

## Pathophysiologie

Osteogenesis imperfecta ist ein autosomal dominantes Erbleiden. Es kommt zu sehr unterschiedlich genetischen Veränderungen der Kollagen-Typ1 Gene COL1A1 und COL1A2, mit den verschiedensten Phänotypen bei den betroffenen Personen. Die Inzidenz der Erkrankung in Deutschland wird mit 4-7/100000/Jahr angegeben (Duale Reihe Pädiatrie). Bei der OI liegt eine Mutation im Gen für das Kollagen Typ 1 vor, einem Matrixprotein der Haut, Sehnen und der Knochen.

Typ 1 Kollagen ist ein Heterotrimer, bestehend aus zwei  $\alpha 1$  und einer  $\alpha 2$  Kette (siehe Abb.6), deren Gene auf den Chromosomen 17 und 7 lokalisiert sind. Jede Kette besteht aus sich wiederholenden Gly-X-Y Abschnitten, wobei X und Y beliebige Aminosäuren darstellen, die letztlich zu einer Tripelhelix gefaltet werden. Die Aminosäure Glycin an jeder dritten Stelle ist wichtig, um die Struktur einer Tripelhelix auszubilden (siehe Abb.6).

Eine der wichtigsten Ursachen für die Entstehung der OI, ist ein Austausch von Glycin in dem Polypeptid durch eine andere Aminosäure wodurch die Helix aufgrund sich verändernden Interaktionen einen Knick bekommt. Diese fehlerhafte Kollagensynthese hat Auswirkung auf die perichondrale Ossifikation. Auch andere Fehler, wie Insertion und Deletion im Genom, werden für die Entstehung der OI verantwortlich gemacht.

Es ist dabei aber immer noch unklar, welche Veränderung in der Struktur und Stabilität für die klinische Manifestation der OI verantwortlich ist und weshalb es zu keiner strengen Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp kommt. (Arikoski: Intravenous pamidronat treatment in children with moderate to severe OI/ Kurznetsov : Structure, stability and interactions of typ-1-collagen)

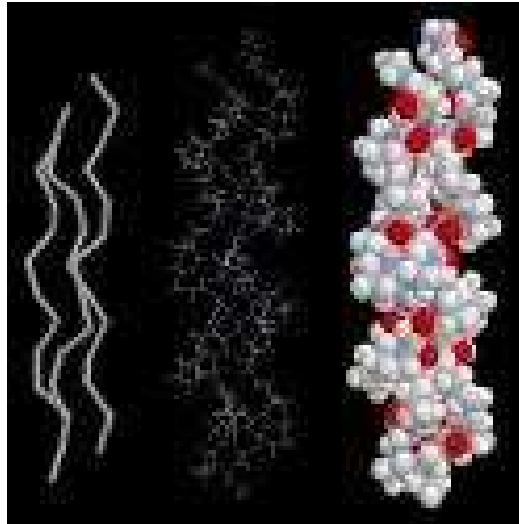


Abb. 6: Struktur von Typ-1-Kollagen ( [www.cgl.ucsf.edu](http://www.cgl.ucsf.edu))

## Klinik

Das Hauptmerkmal der OI liegt in der gehäuften Zahl spontaner Frakturen, die schon bei Minitraumata auftreten. In manchen Fällen können so im Laufe des Lebens bis zu 60 und mehr Frakturen auftreten.

Normalerweise heilen die Frakturen, wie bei Gesunden, häufig aber mit einer überschießenden Kallusbildung.

Neben der gehäuften Frakturrate sind die Skleren der Augen öfters blau gefärbt. Dies kann aber nicht als sicheres Diagnosekriterium verwendet werden, da es auch bei anderen Krankheitsbildern wie zum Beispiel beim Ehlers-Danlos Syndrom und beim Marfan-Syndrom zu einer Blaufärbung der Augen kommen kann.

Auch bei vielen gesunden Kindern kann es physiologischer Weise bis zu einem Alter von 2-3 Jahren zu dieser Färbung der Augen kommen.

Bei 20-60% der Patienten kommt es im Laufe des Lebens zu einem irreversiblen Verlust des Hörvermögens.

Abgesehen davon, können eine Vielzahl von objektiven Kriterien für die Diagnose der OI herangezogen werden, wie zum Beispiel die dreieckige Form des Gesichtes.

Teilweise kann es zu einem erheblichen Minderwuchs kommen, mit einer variabel ausgebildeten Kyphoskoliose.

Da das defekte Typ-1-Kollagen nicht nur im Knochen sondern auch in den Sehnen und der Haut vorkommt, sind die Sehnen häufig elastisch und die Haut ist sehr dünn. Die Dilatation von Gefäßen, kann zu Einblutungen unter der Haut führen. Bei den Betroffenen finden sich sehr häufig Weichteilbrüche, was ebenfalls auf eine verminderte Belastbarkeit des Gewebes zurückzuführen ist.

In seltenen Fällen werden Herzfehler beobachtet, die auf eine Insuffizienz der Klappen oder einer Dilatation der abführenden Gefäße zurückzuführen sind. (Ulrik Pedersen: Osteogenesis Imperfecta Clinical Features, Hearing Loss and Stapedectomy)

## Einteilung der OI

1979 kam es zur ersten systematischen Einteilung der OI, bei der nun vier Typen unterschieden wurden. Diese Einteilung wurde seit 1979 bereits 4mal überarbeitet und führte zu der heute gültigen Einteilung. Diese orientiert sich vor allem an den Farben der Skleren, dem Erbgang, dem Risiko für Frakturen, der Knochenverformung und der Prognose der Erkrankung.

**Typ 1** (Typ Lobstein, früher auch als Tarda-Form bezeichnet) ist vor allem durch die blauen Skleren gekennzeichnet. Frakturen treten erst im Lauf der Vertikalisierung auf. Es handelt sich, wie bei allen OI Formen um einen autosomal dominanten Erbgang. Der Körperbau ist nahezu normal und die Proportionen der einzelnen Körperabschnitte stimmen zueinander. Der Beginn der Krankheit liegt zwischen dem 1-10. Lebensjahr. Die Prognose für diese Art der OI ist gut und die Patienten sind in der Regel in der Lage selbstständig zu gehen. Sind die Zähne mit betroffen, wird von **Typ 1B** gesprochen, ansonsten von **Typ 1A**.

Beim **Typ 2** (kongenitale Form, Typ Vrolik) werden die Kinder schon mit zahlreichen Frakturen geboren. Hier sind vor allem die Rippenfrakturen während und nach der Geburt lebenslimitierend. Die Kinder werden mit stark gestauchten Röhrenknochen geboren. Der Erbgang ist autosomal dominant. Eine weitere Unterteilung in A/B/C orientiert sich an der unterschiedlichen Skelettbeteiligung.

**Typ 3** führt zu fortschreitender Deformierung der Röhrenknochen. Bei der Geburt zeigen sich schon zahlreiche Frakturen, die Skleren können blau gefärbt sein. Durch die Deformierung der Röhrenknochen kommt es zu einem erheblichen Minderwuchs mit einer mehr oder weniger starken Skoliose. Der Erbgang ist autosomal dominant, es sind aber auch Neumutationen möglich. Die Prognose für eine normale Gehfähigkeit ist schlecht. Wenn die Patienten das Jugendalter erreichen, sind sie zumeist an den Rollstuhl gebunden.

**Typ 4** hat starke Ähnlichkeit mit **Typ 1** es fehlen aber die blauen Skleren. Die Frakturrate ist gering und der Krankheitsverlauf ist sehr variabel. In Einzelfällen kommt es zu starken Verbiegungen im Bereich der langen Röhrenknochen und der Wirbelsäule.

**Typ 1,3** und **4** entwickeln oft im Erwachsenenalter eine Schwerhörigkeit, wobei aber besonders Typ 1 zur Schwerhörigkeit prädestiniert (Dr. Hartmut Stöß: Pathological Anatomy of OI).

**Typ 5** gleicht in der Symptomatik dem Typ 4, ist aber durch eine leicht erhöhte Frakturhäufigkeit und die überschießende Kallusbildung charakterisiert. Die Skleren sind weiß und die Zähne nicht betroffen. Dieser Typ hat eine gute Prognose und die Patienten sind meist gehfähig.

**Typ 6** manifestiert sich im 1. Lebensjahr. Es wird angenommen, dass eine Mutation im Bereich der Genlokalisierung 3p21-24 vorliegt. Die Klinik entspricht dem Typ 4, es kommt aber gehäuft zu Kompressionsfrakturen der Lendenwirbelsäule. Die Skleren sind weiß-bläulich. Die Prognose ist gut.

Der **Typ 7** wird auch Rhizomeler oder „Indian-Typ“ genannt und ist sehr selten. Die Mutation liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 3. Dieser Typ wird autosomal rezessiv vererbt. Die Klinik gleicht den Typen 3/4 es finden sich aber Verkürzungen von Oberarm und Oberschenkel.

**Typ 8** wird auch Bruck Syndrom genannt. Er gleicht dem Typ 4 und weist ausgeprägte Gelenkkontrakturen auf. Der Verlauf ist als schwer einzustufen.

**Typ 9** hat eine ähnliche Klinik wie Typ 3 ist aber durch das Auftreten von Craniosynostosen gekennzeichnet (Krück, Kaufmann: Therapiehandbuch)

Zum genaueren Vergleich der verschiedenen Typen siehe Tabelle 2.

## Therapieansätze

Die Therapie der OI ist äußerst unbefriedigend. Sie basiert auf drei Komponenten, welche wären: Physiotherapie, operativ und medikamentös. Es wurden schon viele verschiedene medikamentöser Ansätze getestet, ohne eine optimale Lösung zu finden, da der Basisdefekt nicht zu therapieren ist.

So wurden unter anderem Versuche mit Vitamin C (Jani und Ganz 1977), Vitamin D (Dietrich 1930), Magnesium (Salomons und Styner 1969), Natriumfluorid (Pierog et al. 1969), Anabolika und Sexualhormone (Cattel et al., 1968) und Ossein-Mineralkomplex (Davis 1983) unternommen, ohne aber eine wirkliche Besserung zu erzielen.

Einige ermutigende Ergebnisse konnten mit (+)-Catechin erzielt werden, weil dieses Pharmaka zu einer Stabilisierung der Kollagenfibrillen führt (Pontz et al., 1982)

In neueren Ansätzen konnten positive Effekte bei mildereren Formen mit Wachstumshormonen (Wright NM: Just taller or more bone?) erzielt werden.

Ebenfalls möglich ist die Gabe von Calcitonin (Castells S. Colbert C. Therapy of OI), wobei hier aber unerwünschte Nebenwirkungen im Vordergrund standen.

Die besten Ergebnisse bei dem Versuch der Therapie der OI, werden aber heute durch die Verwendung von Bisphosphaten erzielt (Anström: Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of OI).

Orthopädisch wird versucht, durch die Implantation von Teleskopnägeln eine Stabilität der langen Röhrenknochen zu erzielen.

Eine weitere Therapie erfolgt symptomatisch unter Einbezug von krankengymnastischen Übungen.



Tabelle 1 Osteogenesis imperfecta – klinische Kriterien						
Form	Genlokalisierung, Vererbung	Beginn	Knochenform, Frakturhäufigkeit	Augenbeteiligung	Dentinogenesis imperfecta	Verlauf, Prognose
I	A	COL1A1, COL1A2	nahezu normal	blaue Skleren	∅	gut, gehfähig
	B	AD	+	blaue Skleren	ja	gut, gehfähig
II	A	COL1A1, COL1A2, AD, Neumutationen	intrauterin, Geburt +++ breite, gestauchte Femura, „rosenkrantzartige“ Rippen.	blaue Skleren		letal
	B	COL1A1, COL1A2, AD, Neumutationen	dto. +++ breite, gestauchte Femura, wenig/keine Rippenfrakturen	blaue Skleren		letal
	C	COL1A1, COL1A2, AD, Neumutationen	dto. +++ schmale, frakturierte Femura, dünne „rosenkrantzartige“ Rippen.	blaue Skleren		letal
III	COL1A1, COL1A2, AD, selten AR	intrauterin, Geburt	weniger Frakturen als bei Form II; dünne, verbogene Femura, ++ bis +++	weiße oder blaßblaue Skleren	häufig	schwer, rollstuhlpflichtig
IV	A	COL1A1, COL1A2	nahezu normal,	weiße oder blaßblaue Skleren	∅	variabel, Gehhilfen
	B	AD	+ bis ++	weiße oder blaßblaue Skleren	ja	variabel, Gehhilfen
V	Nicht COL1A1, COL1A2, AD	1.–10. L.jahr	wie Form IV Hypertrophe Kallusbildung +/++	weiße Skleren	∅	gut, gehfähig
VI	3p21-24, AR?	1. L.jahr	wie Form IV Kompressionsfrakturen d. WK ++	weiß-bläuliche Skleren	∅	gut, gehfähig
VII	Chr. 3 (kurzer Arm), AR	1. L.jahr	wie Form III/IV Verkürzung von OA u. OS ++ bis +++	bläuliche Skleren	?	?
VIII	17p12, AR	1. L.jahr	wie Form III/IV Gelenkkontrakturen ++		∅	schwer
IX	?, AR	1. L.jahr	wie Form III Craniosynostose ++ bis +++	blaue Skleren, Proptosis	+/-	schwer

+, ++, +++ = abgestufte erhöhte Frakturhäufigkeit  
AD = autosomal dominant, AR = autosomal rezessiv; OA = Oberarm, OS = Oberschenkel  
COL1A1, COL1A2 = die für die α-Ketten des Typ I Kollagens codierenden Gene  
Chr. = Chromosom

Tab 2.: Die verschiedenen Typen der Osteogenesis imperfecta ((Krück,Kaufmann: Therapiehandbuch)

## ***Bisphosphonate***

### **Chemische Struktur der Bisphosphonate**

Die Wirkung der Bisphosphonate erklärt sich aus ihrer Struktur. Das Kernstück des Bisphosphonat-Molekül ist ein zentrales Kohlenstoffatom, an dem in Position 2 und 4 zwei Phosphatome hängen. Die anderen beiden Positionen des Kohlenstoffatoms sind durch variable Reste besetzt, die letztendlich die unterschiedlichen auf dem Markt befindlichen Bisphosphonate ausmachen. Aus diesem Grund sind sie mit dem Pyrophosphat verwandt, bei dem sich anstelle des C-Atoms ein Sauerstoff Atom befindet (siehe Abb. 7)

Jedes der verschiedenen Bisphosphonate verfügt auf Grund seiner eigenen Struktur über andere pharmakologische, biologische und physiologische Eigenschaften. So ist es unmöglich, sie hinsichtlich Wirkung und Toxizität zu vergleichen. Die P-C-P Bindung ist völlig stabil gegenüber enzymatischer Spaltung durch die AP. Anfangs nur in der Industrie verwendet, wurde man sich bald der Wirkung der Bisphosphonate auf das Skelettsystem bewusst (Fleisch S.30).

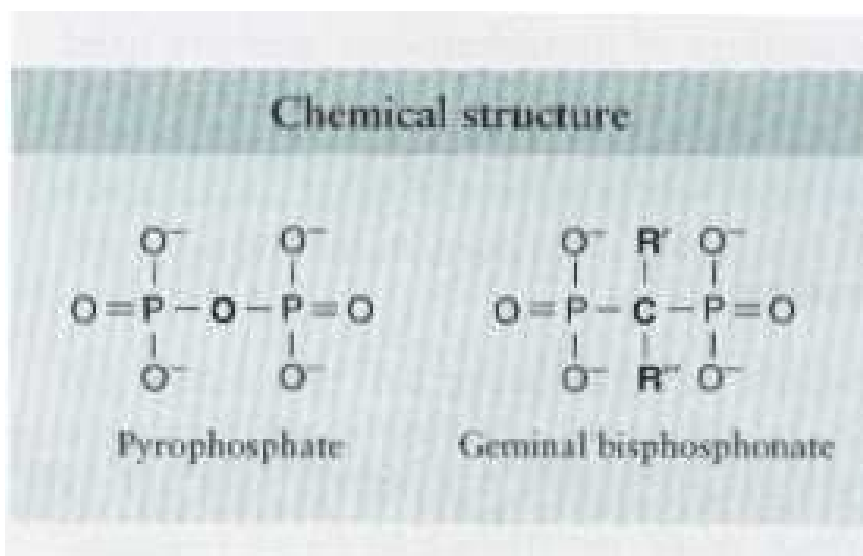


Abb.7: Chemische Struktur der Bisphosphonate ( H. Fleisch: Bisphosphonates in Bone Disease S. 30)

## Wirkung der Bisphosphonate

Bisphosphate binden an die Calcium-Phosphatkomplexe. Durch diese sehr starke Bindung verhindern sie eine weitere Anlagerung, eine Neubildung aber gleichzeitig auch ein Auflösen dieser Komplexe.

Der Haupteffekt auf den Knochenstoffwechseln besteht jedoch in einer Hemmung der Knochenresorption zum einen, zum anderen auf einen direkten Effekt auf die Osteoklasten. Vier Punkte scheinen hier auf zellulärer Ebene eine Rolle zu spielen. Es werden weniger Osteoklasten aktiviert, ein Anheften der Osteoklasten an den Knochen wird verhindert, die Lebenszeit der Osteoklasten ist verringert und die Osteoklasten werden inaktiviert. Bei Versuchstieren wurde mit Bisphosphonaten nicht nur der Abbau des Trabekelsystems verhindert, die Knochen nahmen auch an Mineralgehalt und Knochenmasse zu.

Der Haupteffekt besteht aber in der Hemmung des Knochenabbaus.

Bisphosphonate verhindern nicht nur einen durch PTH, Vit D3 und Retinoide induzierten Knochenabbau, sie verhindern auch einen durch Immobilisation, Kortikosteroiden und Fehlernährung bedingten Knochenabbau. (Bartl 2001, S. 33-40)

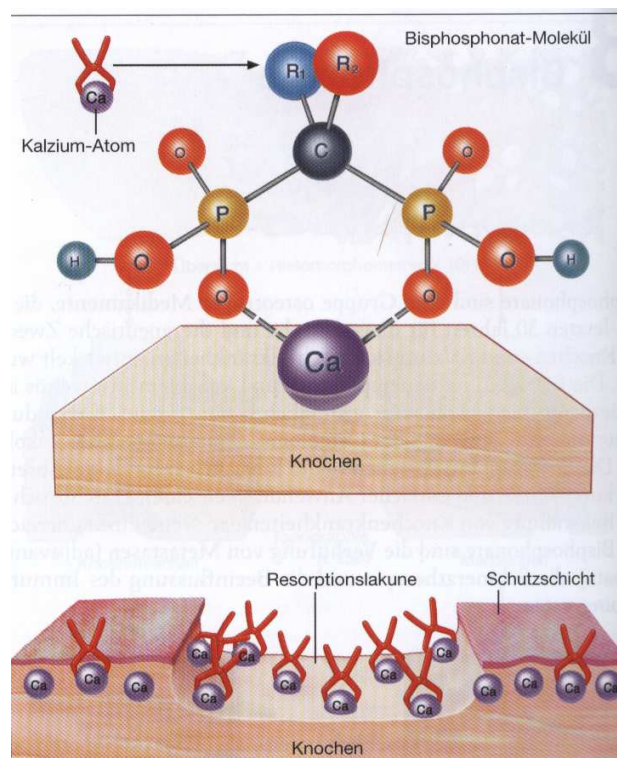


Abb. 8: Molekulare Struktur der Bisphosphonate. Die Bisphosphonate, hier als kleine Klammern dargestellt, lagern sich bevorzugt in den Resorptionslakunen ab. Dort werden sie von Osteoklasten phagozytiert oder von Osteoblasten in den Knochen eingebaut. (Bartl S. 28)

## **Laborparameter des Knochenstoffwechsels**

### **Calcium**

99% des Calciums ist im Knochen eingebaut, nur 1% befindet sich extrazellulär.

Normale Serum-Calciumspiegel bewegen sich zwischen 2,2-2,6 mmol/l

40% des Serum Calciums sind an Proteine wie Albumin gebunden und weitere 5% an Phosphat, Citrat oder Laktat. Dieses gebundene Calcium ist biologisch inaktiv.

55% liegen in Form von Ionen vor und ist somit biologisch aktiv.

Calcium spielt eine entscheidende Rolle im Bereich von Signalwegen und bei der Erregungsbildung von Nerven. Parathormon, Vit D3 und Calcitonin spielen eine entscheidende Rolle für die Konstanzhaltung des Serum-Calciumspiegels.

### **Magnesium**

Magnesium ist wie Calcium ein zweiwertiges Ion. Es spielt bei der Kontraktion von Muskeln eine entscheidende Rolle und wird vom Organismus im Serum konstant gehalten. Sein Hauptspeicherort liegt wie bei Calcium im Knochen, wo es am Aufbau der mineralischen Struktur beteiligt ist.

### **Parathormon ( PTH)**

PTH wird von den vier Epithelkörperchen der Nebenschilddrüse gebildet und von diesen auch abgegeben.

Intaktes PTH besteht aus 84 AS und enthält keine Disulfidbrücken. Das N-terminale Ende mit den Aminosäuren 1-34 enthält die biologische Aktivität.

Die Konzentration von Calcium im Blut oder in der extrazellulären Flüssigkeit stellt den Reiz für die Sekretion von PTH da. Freies Calcium bindet an Rezeptoren der Nebenschilddrüse. Unterschreitet ionisiertes Calcium eine Grenze von 1,25 mmol/l kommt es zu einer Ausschüttung von Parathormon.

PTH beeinflusst das Calcium- genauso wie das Phosphatgleichgewicht in dem es regulierend an Knochen und Niere angreift. In der Niere, hier vor allem im distalen Tubulus, wird Phosphat vermehrt ausgeschieden und Calcium zurückresorbiert. Durch den abfallenden Phosphatspiegel kommt es zur vermehrten Bildung und Abgabe von Vit D3, wodurch nun auch vermehrt Calcium im

Darm resorbiert wird. Am Knochen entfaltet PTH seine Wirkung durch Interaktion mit Osteoblasten und Osteoklasten. So kommt es zu einer Hemmung der Osteoblasten und einer leichten Aktivierung von Osteoklasten. PTH wird mit einer Halbwertszeit von 5 min durch Leber und Niere inaktiviert.

## Vitamin D3

Vitamin D3 wird in der Haut unter dem Einfluss von Sonnenlicht gebildet. Der UVB-Anteil des Sonnenlichts wandelt 7-Dehydrocholesterol in Cholecalciferol (Vit D3) um (siehe Abb. 7).

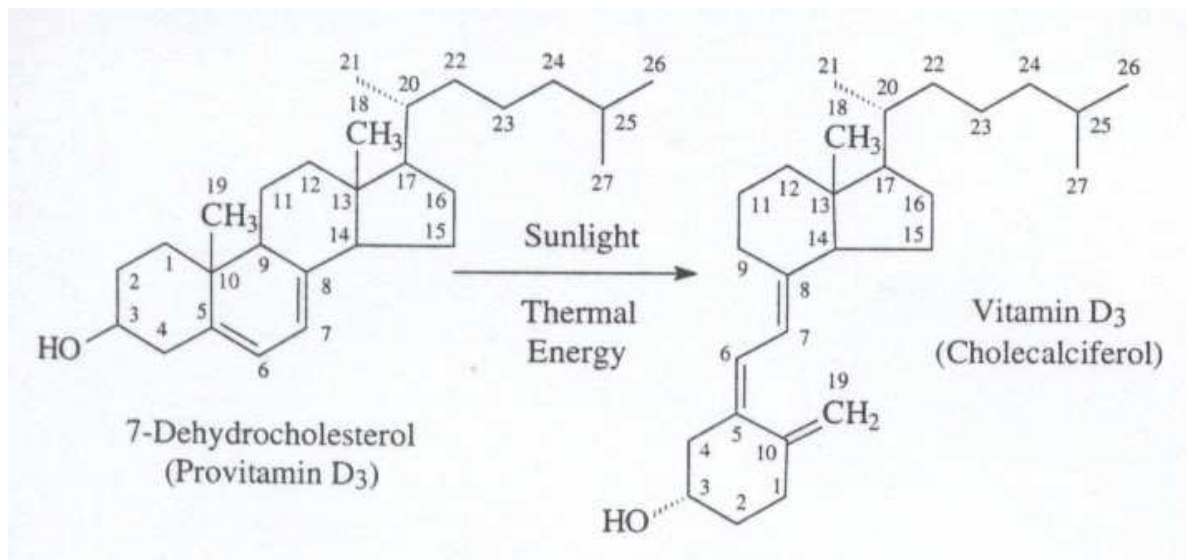


Abb.9: Aktivierung zu Vitamin D3 ( mywebpages.comcast.net)

Vitamin D3 wird in der Leber zu 25-OH-D3 (= Calcifediol) umgewandelt. Daraus entsteht in der Niere das sehr aktive Calcitriol. Diese Umwandlung wird durch die Phosphatkonzentration reguliert, so fördert z.B. ein niedriger Phosphatspiegel die Calcitriolbildung. Unter dem Einfluss von Calcitriol wird die enterale Calcium- und Phosphatresorption gefördert (Herold 2003 S.632).

## ***Parameter der Knochenbildung***

### **Alkalische Phosphatase**

Die alkalische Phosphatase ist ebenso wie das Osteocalcin ein Marker der Knochenbildung. Sie wird aber nicht nur im Knochen, sondern in einer Vielzahl von Geweben gefunden, so zum Beispiel in der Leber und in der Niere. Da die alkalische Phosphatase aus Leber, Niere und Knochen Isoformen des gleichen Genproduktes sind, können die erhobenen Werte alleine nicht Marker für ein bestimmtes Gewebe sein, sondern es müssen weitere Parameter oder spezielle Formen der alkalischen Phosphatase ( Knochen-AP) für die Differenzierung herangezogen werden. So wird z.B. das Knochenisoenzym in den Osteoblasten gefunden.

### **Prokollagen-1-Peptid**

Ein anderer Marker für die Kollagensynthese der Osteoblasten ist das Propeptid des Typ-1 Kollagens welches den Hauptbestandteil der Proteine der Knochenmatrix ausmacht.

Typ-1 Kollagen wird als Propeptid gebildet und erst nach der Abspaltung des N/C- terminalen Endes zu dem eigentlichen Peptid.

Diese terminalen Enden kreisen im Blut und sind dort nachzuweisen.

Da Typ-1 Kollagen aber in einer Vielzahl von Geweben vorkommt, ist es nicht so spezifisch für die Knochenbildung wie Osteocalcin und die knochenspezifische alkalische Phosphatase

## ***Parameter des Knochenabbaus***

### **Collagen Cross-Links**

Die organische Masse des Knochens besteht zu 90% aus Typ-1 Kollagen. Nach der Synthese der einzelnen Fibrillen, legen sich diese zu Kollagenfasern zusammen. Diese erreichen eine Stabilisierung durch die Ausbildung intermolekularer Quervernetzungen. In Abb.9 sind diese Quervernetzungen zu sehen, die als Crosslinkpeptide bezeichnet werden.

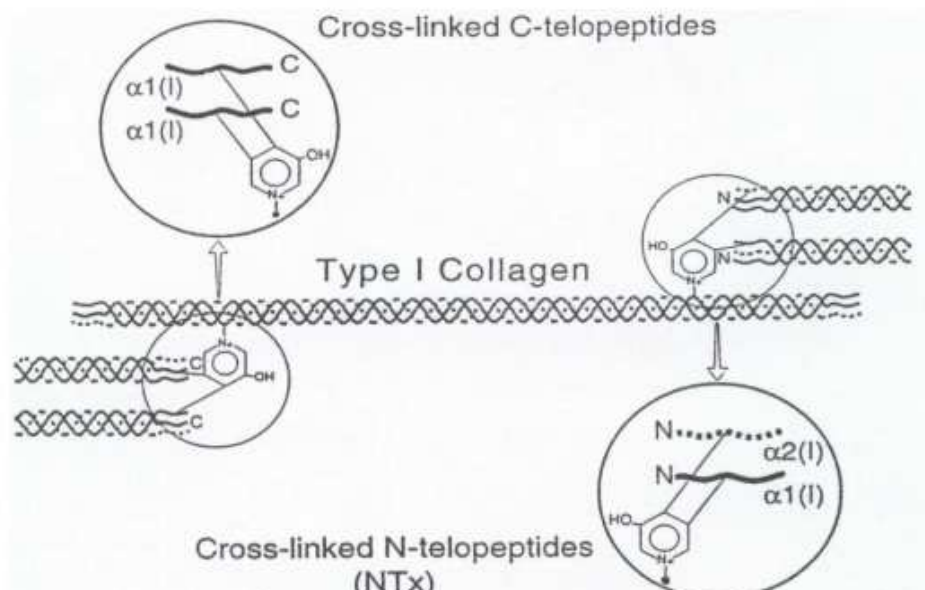


Abb. 9: Struktureller Aufbau von Kollagen Typ I (www.nationaldiagnostic.com)

Zwei wichtige Crosslinkpeptide sind Deoxypyridinolin und Pyridinolin. Sie entstehen aus der Reaktion von drei Hydroxylysin-Seitenketten. Ihre Struktur ist der Abbildung 9 zu entnehmen.

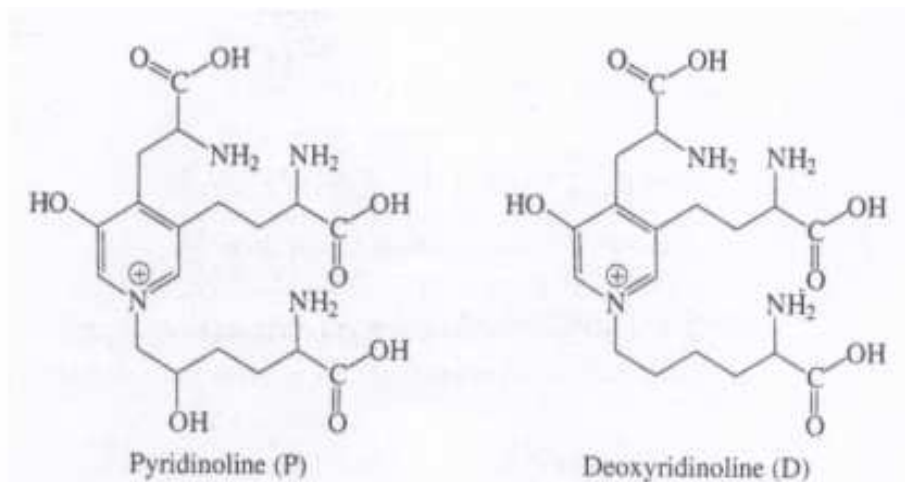


Abb.10: Struktureller Aufbau von PYP und DPD (www.nationaldiagnostic.com)

Beide Moleküle werden als Maß für den Knochenabbau herangezogen, finden sich aber auch in anderen Geweben wieder. Ihr Nachweis erfolgt durch die quantitative Ausscheidung im Urin

- Deoxypyridinolin: Knochen, Bänder und Aorta
- Pyridinolin: in einer Vielzahl anderer kollagenhaltiger Gewebe

Deoxypyridinoline scheint der sensitivste Marker der Knochenresorption zu sein. Es wird ohne Metabolismus im Urin ausgeschieden, kommt am häufigsten im Knochen vor, und wird diätisch nicht beeinflusst und ist nur ein Abbauprodukt des Kollagens.

Andere Marker des Knochenabbaus sind:

- Telo peptide
- Hydroxyprolin
- Galactosyl-Hydroxylysin

Diese Marker spielen aber nur eine untergeordnete Rolle, da sie entweder zu unspezifisch (Hydroxyprolin), nur schwer zu messen (Galactosyl-Hydroxylysin) sind. Die Bestimmung von Telo peptiden konnte in unserem Labor nicht erfolgen.

## ***Knochendichte***

### **Techniken Knochendichtemessung**

Die wiederholte Knochendichtemessung vermag Aufschluss zu geben über den quantitativen Knochen Aufbau oder Abbau

Es gibt verschiedene Methoden um den Mineralgehalt des Knochens und somit seine Dichte zu bestimmen.

### **Methoden mit ionisierender Strahlung**

- konventionelles Röntgen:

Hierbei werden Röntgenbilder mit einem Photodensitometer ausgewertet. Mit dieser Methode werden vor allem die Knochendichte der Mittelhandknochen und des distalen Radius bestimmt (Cosman 1991 S.34-38).

- SPA (single-energy) und DPA ( dual-energy photo absorptiometry)

Es werden Radionukleotide als Strahlenquelle benutzt. Bei der SPA handelt es sich um I125 (27 keV), bei der DPA um Gd135 (44 und 100keV). Die verschieden starke Abschwächung der Photonen wird zu Beurteilung der Knochendichte herangezogen (Adams 1997 S.21).

- SXA ( singel-energy) und DXA( dual-energy X-ray absorptiometry)

Es werden keine Isotopen eingesetzt, die Strahlen werden von einem Röntgenstrahlengenerator emittiert und gemessen wird die Abschwächung (Mazess 1988 S.251-295)



- QCT ( Quantitative Computertomographie)

Die vom Computertomographen erzeugten Schnittbilder werden quantitativ ausgewertet.

Dieses Verfahren eignet sich besonders, um die Dichte der Wirbelkörper darzustellen. ( Cann 1988 S.509-522)

## **Nichtionisierende Strahlung**

### Sonographie

Zwei verschiedene Methoden sind im Einsatz: Bei der ersten Methode fungiert ein Transducer als Sender und Empfänger (Reflexionsmodus), bei der zweiten Methode werden zwei Transducer verwendet, wobei der eine als Sender der andere als Empfänger fungiert (Transmissionsmodus).

Im Transmissionsmodus werden Frequenzen um die 100 kHz bis zu 2 MHz verwendet.

Auf diese Weisen können zum einen, die speed of sound (SOS), zum anderen die Schalldämpfung verschiedener Frequenzen (BUA) bestimmt werden. Beide werden von dem, zwischen die beiden Transducer gebrachten Materien beeinflusst. Man unterscheidet eine Hautankopplung, Verwendung von Kopplungsgel oder die Verwendung eines Wasserbades. Einige Geräte können ein qualitatives Bild des Knochens erzeugen, so kann man wie bei dem von uns verwendeten Gerät, die zu messende Region selbst bestimmen.

### **Invasive Bestimmung ohne Strahlung.**

Die beste Bestimmung der Knochendichte gelingt mit der Knochen Biopsie. Hier können zusätzlich noch die Struktur des Knochens und seine Zusammensetzung beurteilt werden.

# Fragestellung

## A) Knochendichte

1. Wie sind die Werte für die Knochendichte vor der Therapie mit Ibandronat, und wie verhalten sie sich gegenüber der Normalbevölkerung?
2. Wie verändert sich die Knochendichte im Verlauf der Therapie mit Ibandronat?
3. Gibt es Unterschiede im Verhalten der Knochendichte zwischen Osteogenesis imperfecta Typ 1, 3 und 4?

## B) Knochenstoffwechsel

1. Wie verhalten sich die Parameter des Knochenstoffwechsels vor der Therapie mit Ibandronat?
2. Wie verändern sich die Parameter während der Therapie?
3. Gibt es ein unterschiedliches Verhalten dieser Parameter unter der Therapie mit Ibandronat bei Osteogenesis imperfecta Typ 1, 3 und 4?

## **Methoden, Probanden und Ergebnisse**

### ***Vorstellung der Technik zur Bestimmung der Knochendichte***

#### **Physikalische Grundlagen des Ultraschalls**

Schallwellen sind mechanische Schwingungen. Schallwellen mit einer Frequenz über 20 kHz werden als Ultraschall bezeichnet und sind für das menschliche Gehör nicht wahrnehmbar.

In der medizinischen Diagnostik werden in der Regel Frequenzen zwischen 1-15 MHz eingesetzt.

Für die Erzeugung solcher Frequenzen werden bestimmte, polar gebaute Kristalle (z.B. Bariumtitanat) eingesetzt. Durch das Anlegen einer passenden Wechselspannung werden an der Oberfläche der Kristalle Verformungen ausgelöst. Diese Verformungen werden in Form von Ultraschall an das anliegende Gewebe abgegeben.

Trifft die Schallwelle auf eine Grenzfläche zwischen Gewebe mit unterschiedlich akustischen Eigenschaften, wird sie entweder zurückgeworfen (Reflexion) oder ändert ihre Ausbreitungsrichtung (Brechung).

Die zurücklaufenden Schallwellen führen zu Ladungsverschiebungen in den Kristallen, und können nun wieder als Spannung von den Kristallen abgegriffen werden.

Da der Ultraschall nahezu überall verfügbar ist, und nicht mit ionisierbarer Strahlung arbeitet, bietet er sich als kostengünstige und wenig invasive Untersuchung besonders bei Frauen und Kindern an (Zoller 1994 S. 6-8).

#### **Gerät**

Bei dem hier eingesetzten Gerät zur Ermittlung der Knochendichte handelt es sich um den UBIS 5000 der Firma DMS.

Dieses Gerät erstellt optische Bilder zur Dichtemessung des Calcaneus bei Erwachsenen durch Auswertung akustischer Eigenschaften.

Das Gerät arbeitet mit zwei Transducern ( $f = 0,5$  MHz, Durchmesser 29 mm, Fokus 50 mm).

Zur Bilderzeugung wird der Ultraschallstrahl im Transmissionsmodus durch die Ferse bewegt.

Zur Vermeidung der Totalreflexion, die auftritt wenn der Ultraschall auf Luft trifft, werden die Transducer in ein Wasserbad getaucht, und eine spezielle Lösung (Geräteanleitung UBIS 5000 Ultraschalllösung ) hinzugegeben. Diese Lösung wird verwendet um die störenden Faktoren wie Blasenbildung und Schwebeteilchen zu reduzieren, es wird aber nicht die Leitfähigkeit des Wassers für Ultraschallwellen verändert. Die Temperatur des Wassers wird automatisch auf 30°C reguliert.

( Geräteanleitung UBIS 5000 1998 S. 2-3 bis 4-2)

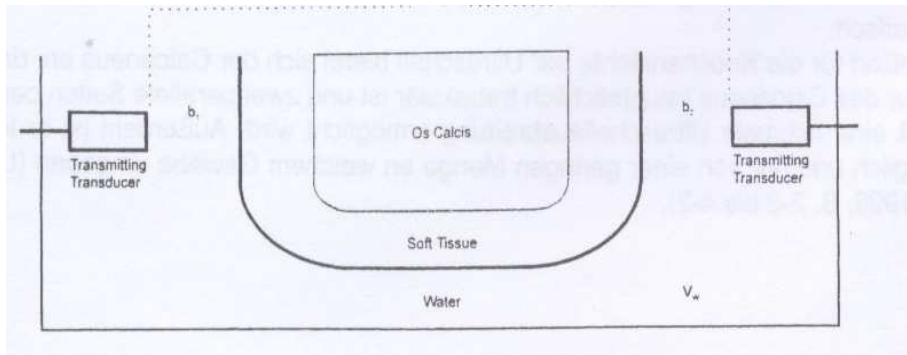


Abb. 11: Schematische Zeichnung der Ultraschallmessung am Calcaneus

## BUA

BUA (broadband ultrasound attenuation) wird in dB/MHz gemessen und beschreibt die Abschwächung des Ultraschalls wenn dieser den Calcaneus durchdringt. Diese frequenzabhängige Abschwächung  $a(x,y,f)$  in dB wird aus dem Verhältnis zwischen dem Spektrum durch die Ferse und dem Referenzspektrum durch das Wasser berechnet.

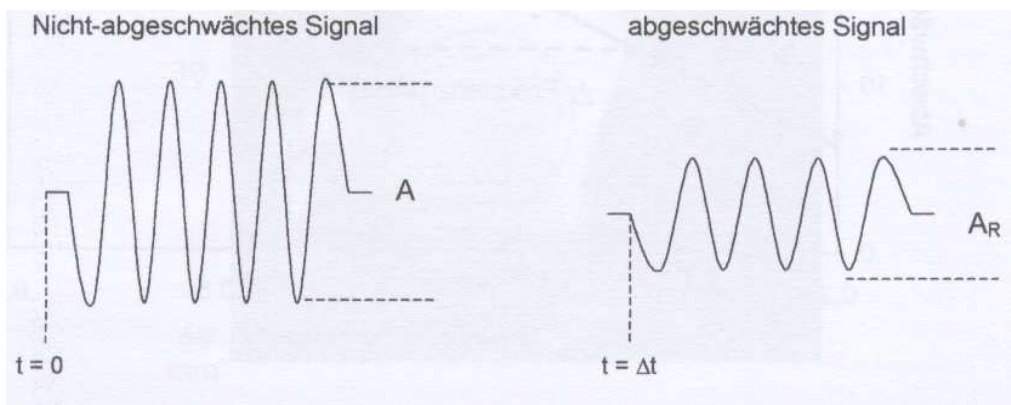


Abb.12: Das nicht-abgeschwächte Signal in Wasser und das abgeschwächte Signal des Calcaneus im Wasserbad ( Prins 1998 S.5)

$$a(x,y,f) = 20 \lg \frac{A(x,y,f)}{A_R(x,y,f)}$$

X,Y= Meßposition im Scan

F = Frequenz

In kompakten Knochen verläuft die Abschwächung nahezu linear zur Frequenz (Roux 1996 S.1113)

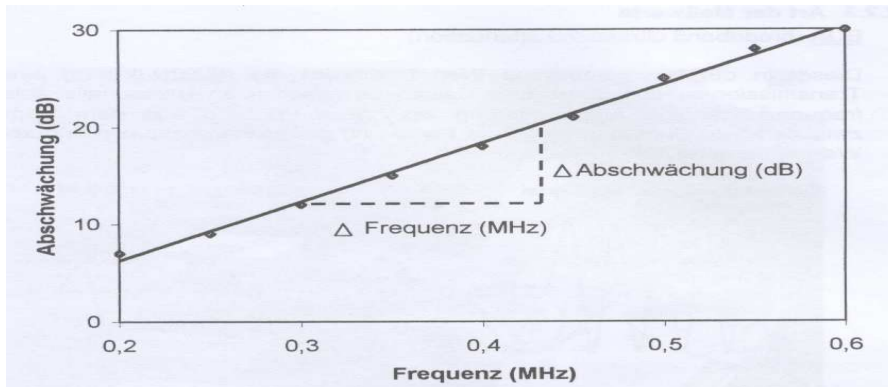


Abb.13: Berechnung der BUA aus Abschwächung und Frequenz

Der BUA-Wert ist die Steigung der linearen Regressionsgerade zwischen Abschwächung und Frequenz.

$$\text{BUA} = \frac{\Delta \text{Abschwächung}}{\Delta \text{Frequenz}}$$

Das System des UBIS 5000 berechnet die BUA mit folgender Formel:

$$\text{BUA} = (\text{Raw Data BUA}/2,7) + 40$$

Aus den verschiedenen Werten wird im Anschluß das parametrische Bild erzeugt.

Auf diesem Bild kann, neben dem Calcaneus zuweilen auch die Plantaraponeurose und die Achillessehne abgebildet sein. Durch die Auswahl einer Region of interest (ROI) wird der durchschnittliche BUA in diesem Bereich berechnet. Diese ROI wird vom Computer automatisch ermittelt, kann aber wie in unserem Fall auch selber von dem Untersucher eingestellt werden und liefert dann genauere Werte, die in ihrer Aussagekraft besser verglichen werden können.

## Einstellung der Region of interest

Um die Werte der ermittelten BUA- Werte miteinander vergleichen zu können, ist es wichtig die Einstellung des ROI zu standardisieren (siehe Abb. 13)

Der ROI wurde in einer leicht elipsoiden Form so in den Calcaneus eingepasst, dass möglichst wenig Kompakta, sondern vor allem Spongiosa in diesem Bereich lagen. Darüber hinaus wurde versucht, die ROI zentral in den Calcaneus einzupassen damit die Epiphysenfuge nicht in die ROI fiel.

Bei Patienten, deren linke und rechte Ferse untersucht worden ist, wurden nur die Daten der rechten Ferse übernommen. Im unteren Bild befindet sich die Fußsohle rechts unten, die Wachstumsfuge stellt sich als dunkler Rand unter der Elipse dar.

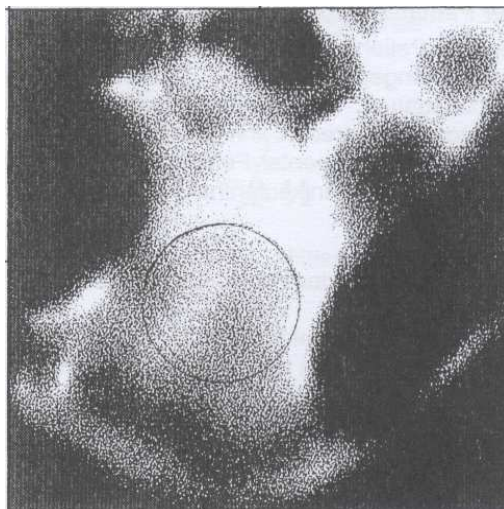


Abb. 14: UBIS 5000 erzeugtes Bild des Calcaneus mit ROI

## Laborparameter

Die ausgewerteten Labordaten spielen alle im Bereich des Knochenstoffwechsels eine Rolle (siehe Einleitung).

Die Bestimmung der Parameter fand im Rahmen der geplanten Infusionsbehandlung mit dem Bisphosphonat Ibandronat (Bondronat) statt.

## **Bondronat**

Die Patienten wurden bis zu 3 Jahre mit dem Bisphosphonat Bondronat behandelt.

Wirkstoff: Acidum ibandronicum

### *Eigenschaften/Wirkung:*

Bondronat gehört zu der Stoffklasse der Bisphosphonate. Es besitzt eine hohe Affinität gegenüber dem mineralischen Knochenanteil, was seine selektive Beeinflussung des Knochengewebes erklärt.

Bisher konnte ein Hemmeffekt auf tumorbedingte Osteolyse gezeigt werden und eine tumorbedingte Hypercalcämie gesenkt werden.

### *Pharmakokinetik*

Das apparente Verteilungsvolumen beträgt 150 l. Im Bereich der maximal erreichbaren therapeutischen Serumkonzentration beträgt die Proteinbindung 99%.

Erst wesentlich höhere Serumkonzentrationen, führen zu einer Abnahme des an Protein gebundenen Bondronats.

### *Metabolismus*

60% des intravenös verabreichten Bondronats wird unverändert renal ausgeschieden.

Die restlichen 40% werden langfristig im Knochengewebe gespeichert.

Die Halbwertszeit von Bondronat beträgt 10-16 h, der über die Niere ausgeschiedenen Anteil wird innerhalb von 32 h ausgeschieden. Die totale Clearance beträgt 130ml/min, die renale Clearance 88ml/min.

### *Dosierung*

Vor der Behandlung sollte bei dem Patienten eine angemessene Flüssigkeitszufuhr mit 0,9% Natriumchloridlösung durchgeführt werden.

Bondronat Infusionslösungskonzentrat wird nach Verdünnung als intravenöse Infusion über 2h verabreicht.

Zur Verdünnung können 500ml isotonische Kochsalzlösung oder 500ml 5% Glucoselösung verwendet werden.

#### *Anwendungseinschränkung*

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz, bei denen der Serumkreatininspiegel über 5mg/dl liegt, darf Bondronat nicht verabreicht werden.

Eine engmaschige Kontrolle der Serum Calcium, - Phosphat und - Magnesiumspiegel wird ebenso empfohlen wie eine ständige Kontrolle der Nierenfunktion. Auch bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz sollte Bondronat nur vorsichtig gegeben werden.

#### *Unerwünschte Wirkungen*

Nach der intravenösen Verabreichung von Bondronat wurde bei bis zu 20% der Patienten ein Anstieg der Körpertemperatur beobachtet. Bei 3% kam es zu grippeähnlichen Symptomen mit Fieber, Schüttelfrost, Knochen- und Muskelschmerzen.

Diese Erscheinungen bilden sich in der Regel ohne Therapie im Laufe von Stunden oder Tagen wieder zurück.

## **Probanden**

### **Erfassungsmodus**

Es wurden die Krankenakten von 29 OI Patienten ausgewertet, die sich in der Kinderklinik der TU München zu einer Infusionstherapie in stationärer oder ambulanter Behandlung befanden.

Von diesen 29 Patienten sind 10 männlich und 19 weiblich. Das Alter der Patienten lag zu Beginn der Behandlung zwischen 4 und 60 Jahren. Ein weiteres Auswahlkriterium war eine nahezu vollständige Krankengeschichte und eine Behandlungsdauer von mindestens 1,5 a. Dies schränkte das Patientenkollektiv noch etwas ein. Es standen somit folgende Patienten zur Verfügung. Hier werden Angaben zum OI Typ, Geschlecht, Alter und der Dauer der Therapie gemacht.



	OI Typ	Alter	Geschlecht	Anzahl der Therapien bis zum jetzigen Zeitpunkt.
Patient 1	4	12	m	10
Patient 2	4	7	w	8
Patient 3	4	10	w	8
Patient 4	4	59	w	19
Patient 5	4	50	w	13
Patient 6	1	13	w	10
Patient 7	1	39	m	7
Patient 8	1	48	w	9
Patient 9	1	17	m	11
Patient 10	1	16	m	6
Patient 11	1	63	m	7
Patient 12	1	14	m	9
Patient 13	1	33	w	8
Patient 14	1	4	w	8
Patient 15	1	60	w	19
Patient 16	1	5	w	10
Patient 17	1	34	w	7
Patient 18	1	5	w	11
Patient 19	1	4	w	11
Patient 20	1	48	w	9
Patient 21	1	36	m	9
Patient 22	1	34	w	9
Patient 23	3	5	m	11
Patient 24	3	7	w	9
Patient 25	3	6	w	10
Patient 26	3	6	w	10
Patient 27	3	11	m	6
Patient 28	3	11	m	8
Patient 29	4	36	w	9

Es konnten nicht bei allen Patienten jeder Parameter bestimmt werden, sodass bei der Auswertung einige Patienten bei bestimmten Parametern nicht berücksichtigt werden.

## Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte anhand der Krankengeschichten. Mit Hilfe eines selbst entworfenen Datenerfassungsbogen (siehe Anhang) wurden Daten in Bezug auf die Knochendichte, Labordaten, Geschlecht, Alter, OI Typ, und Dauer der Therapie übertragen. Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe von Excel.

## Therapieschema

Die Patienten erhielten in einem Zeitraum von mindestens 1,5 a eine Infusionstherapie mit Bondronat. Die Infusionen wurden in einem Abstand von 3 Monaten verabreicht, wobei keine einheitliche Dosierung stattfand. So bewegten sich die verabreichten Dosen in einem Bereich von 0,3-2mg und bezogen auf das Körpergewicht 0,016mg/kg und 0,2mg/kg. Im Laufe der Therapie wurde bei den meisten erwachsenen Patienten die Dosis gesteigert, bei den Kindern wurde die Dosis konstant gehalten.

## Ergebnisse

### BUA

#### Vergleich der BUA-Werte mit dem Referenzbereich

In der Doktorarbeit von Ursula Tchassem Tagny wurde ein Referenzbereich für die Knochendichte im Kindes und Jugendalter ermittelt. Diese Normwerte kommen in der folgenden Darstellung zur Anwendung.

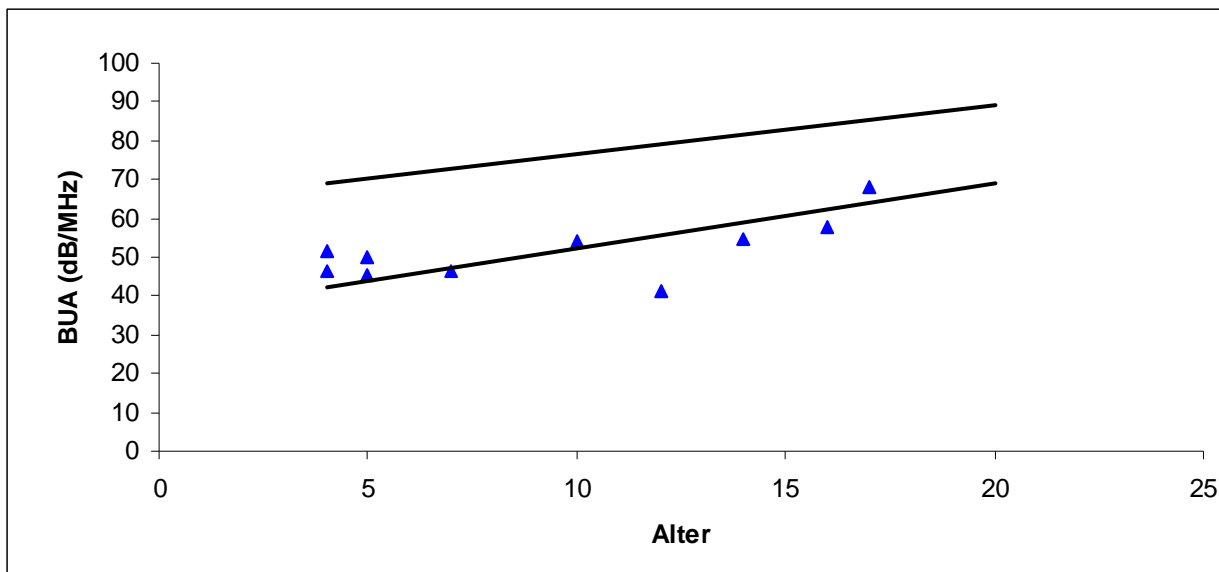


Diagramm I: Vergleich der BUA Werte von allen OI Patienten im Alter von (0-20) mit dem Referenzbereich der Norm

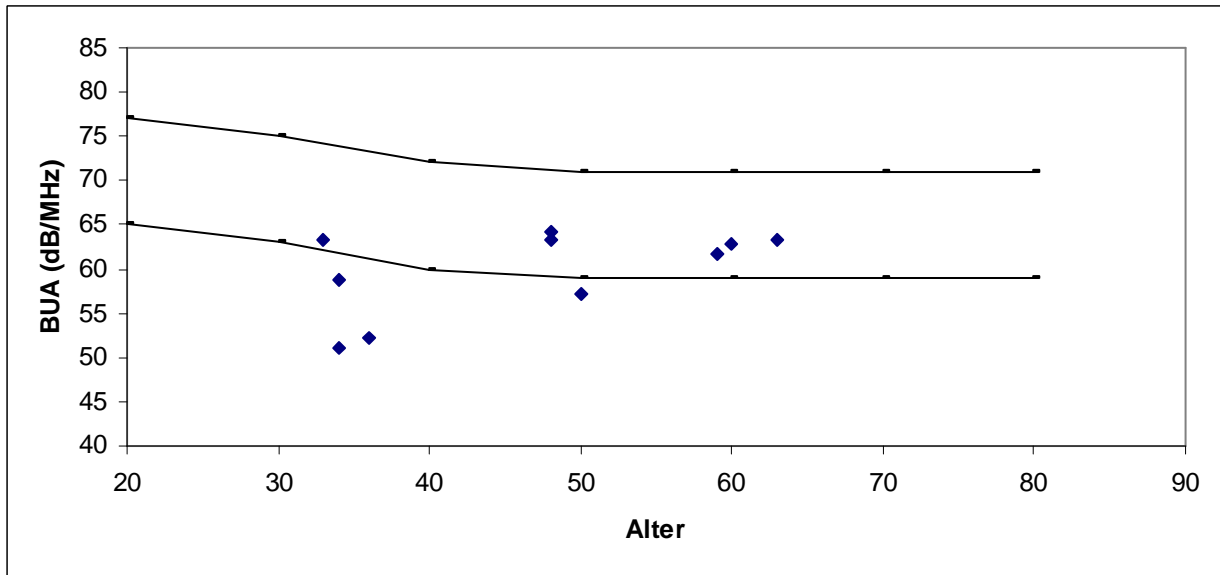


Diagramm 2: Vergleich der BUA Werte von OI Patienten im Alter von ( 20-70) mit dem Referenzbereich der Norm

### Verlauf der BUA unter der Therapie

Es standen nicht genügend BUA-Werte für Patienten mit OI Typ 3 zur Verfügung, da diese Patienten oft zu klein waren und so Messungen nicht möglich waren. Aus diesem Grund wird in den nachfolgenden Diagrammen nur der Verlauf bei OI Typ1 und OI Typ 4 dargestellt.

### OI Typ 1

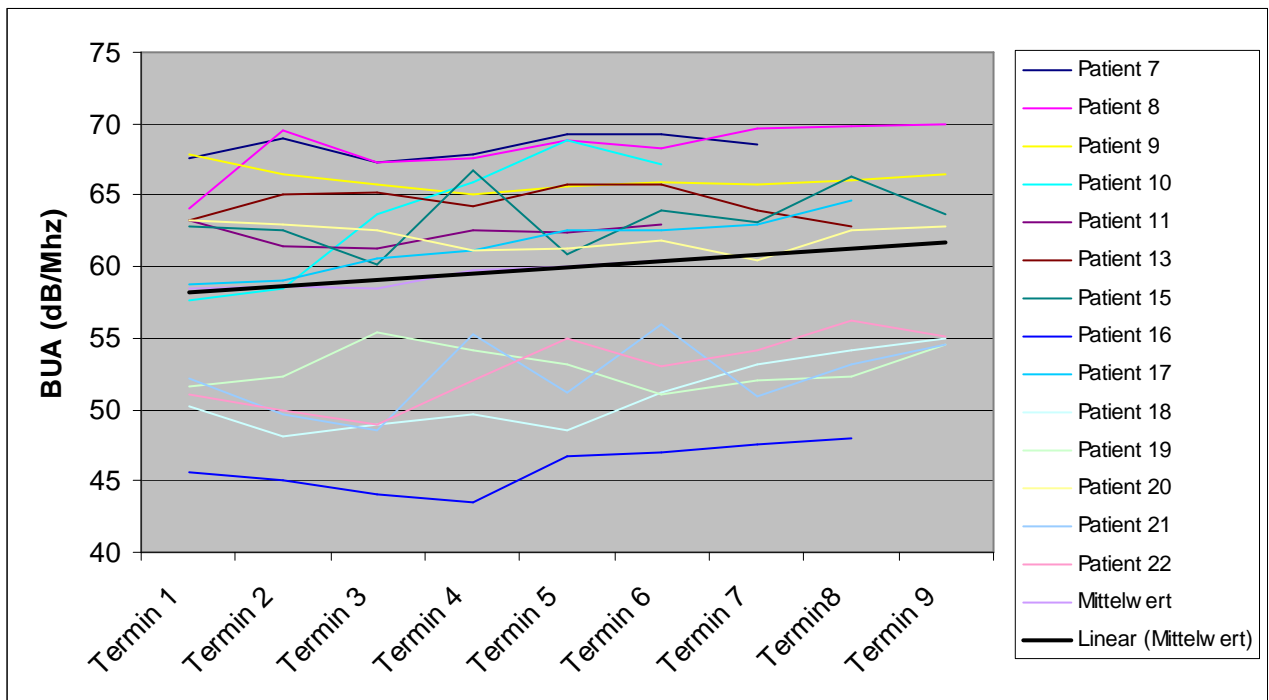


Diagramm 3: Verlauf der BUA bei OI Typ 1 unter der Therapie mit Ibandronat

## OI Typ 4

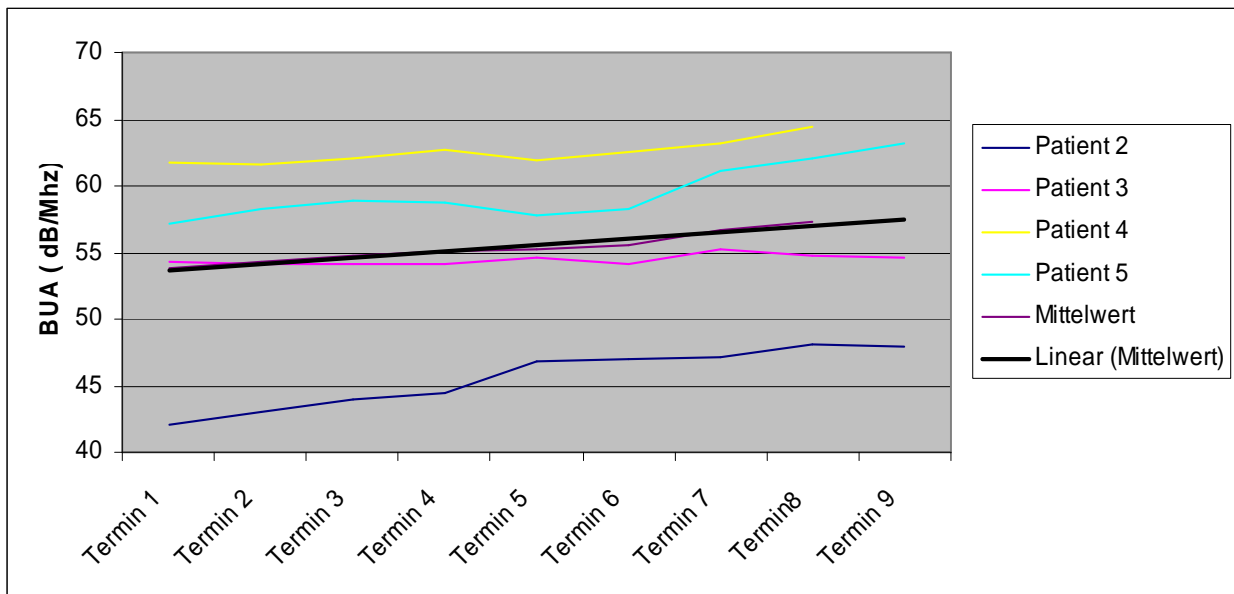


Diagramm 4: Verlauf der BUA bei **OI Typ 4** unter der Therapie mit Ibandronat

### Ergebnis

Wie man aus den Diagrammen 1 und 2 ersehen kann, bewegten sich alle Patienten vor der Behandlung mit Ibandronat im unteren Bereich oder unterhalb des Referenzbereichs der Norm für Knochendichte.

Im Laufe der Behandlung konnte bei allen Patienten die Knochendichte angehoben werden, oder bei älteren OI Patienten konnte die altersbedingte Abnahme der Knochendichte verhindert werden.

Betrachtet man die Ergebnisse aus den Diagrammen 3 und 4 eignet sich die Bestimmung der Knochendichte gut zur Therapiekontrolle. Auf Grund der einfachen Handhabung dieser Methode ist es empfehlenswert, sie bei allen Patienten mit OI zur Bestimmung zu verwenden.

## Ca-Serum

Probematerial: Serum

Referenzbereich: 2,20-2,65 mmol/l

## Vergleich von Serum-Calcium mit dem Referenzbereich der Norm

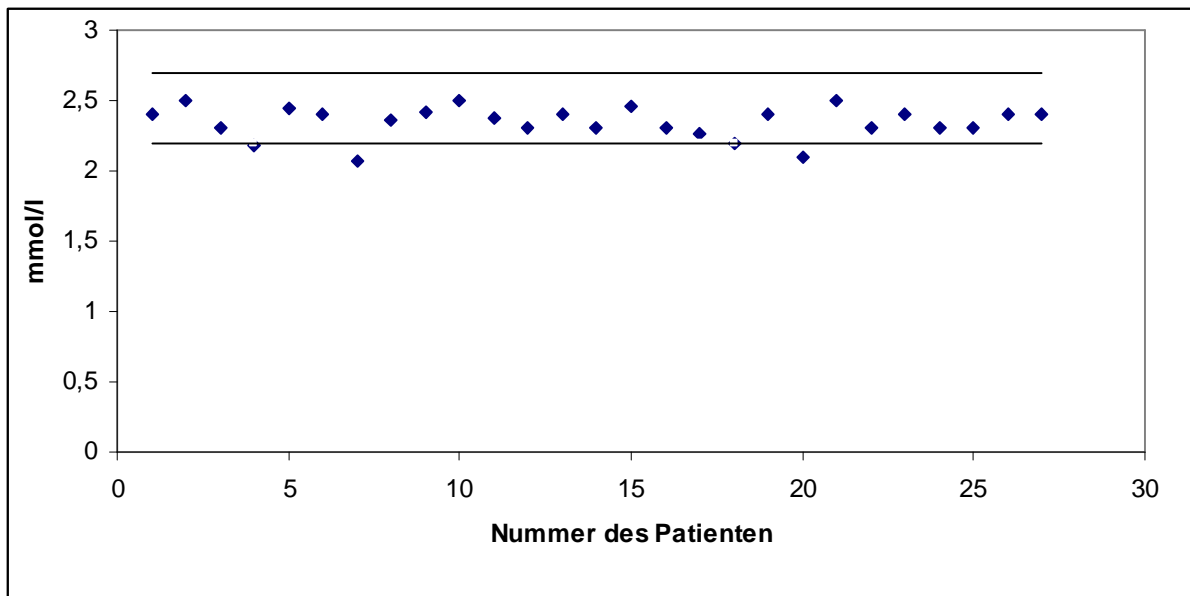


Diagramm 5: Vergleich der Ausgangsdaten des gesamten Patientenkollektivs mit dem Referenzbereich für Ca-Serum

## Verhalten von Serum Calcium im Verlauf der Behandlung

In den folgenden Diagrammen wird das Verhalten von Serum Ca unter der Therapie mit Ibandronat aufgezeigt. In der Legende neben den Verläufen ist aufgeführt, welche Patienten in das Diagramm mit eingegangen sind. Das Auswahlkriterium war, dass von den 9 Terminen an mindestens 6 Terminen der entsprechende Parameter bestimmt wurde.

Es wurde versucht, die Verläufe für die Verschiedenen Typen der Osteogenesis imperfecta getrennt aufzuzeigen, um einen eventuellen Unterschied zu erkennen.

### OI Typ 1

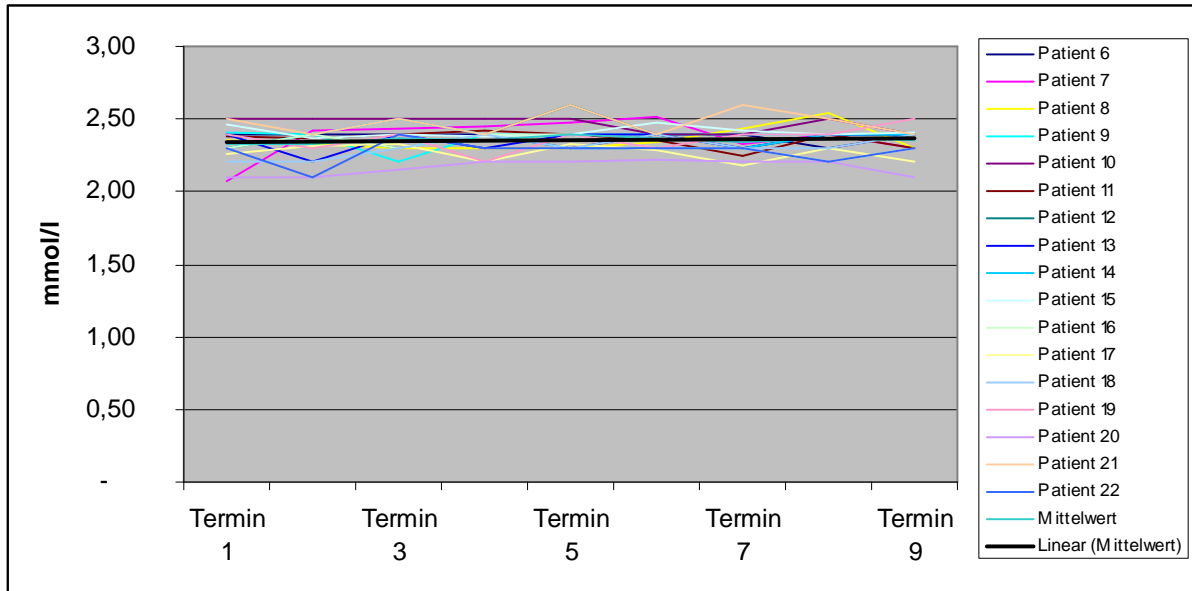


Diagramm 5: Verlauf der Ca-Serum-Werte bei Patienten mit **OI Typ 1** unter der Therapie mit Ibandronat

### OI Typ 3

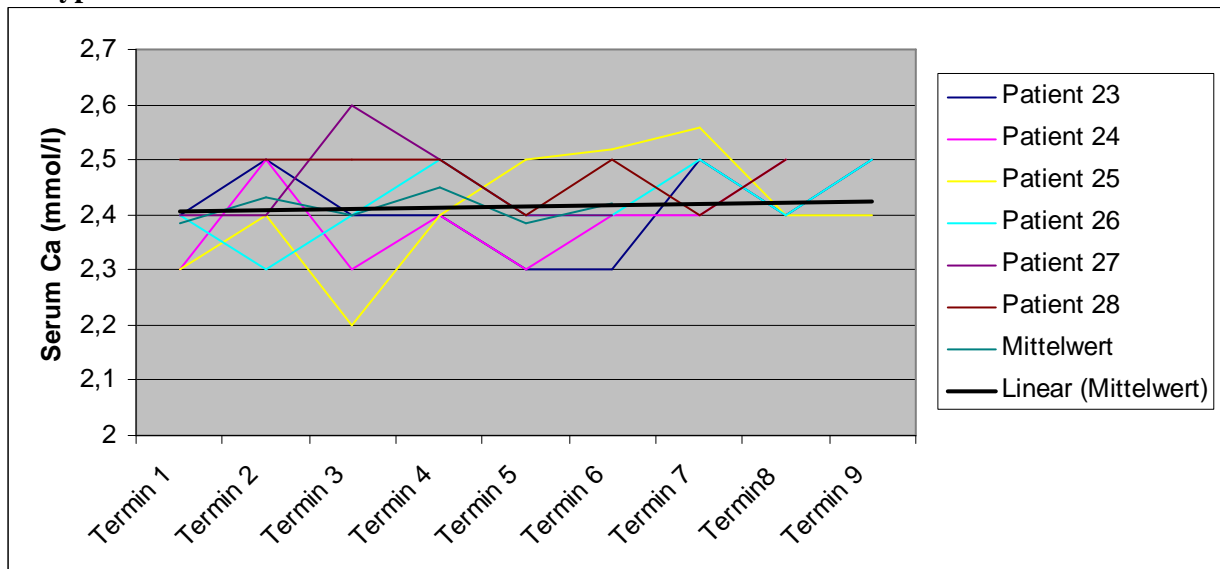


Diagramm 6: Verlauf der Ca-Serum-Werte bei Patienten mit **OI Typ 3** unter der Therapie mit Ibandronat

## OI Typ 4

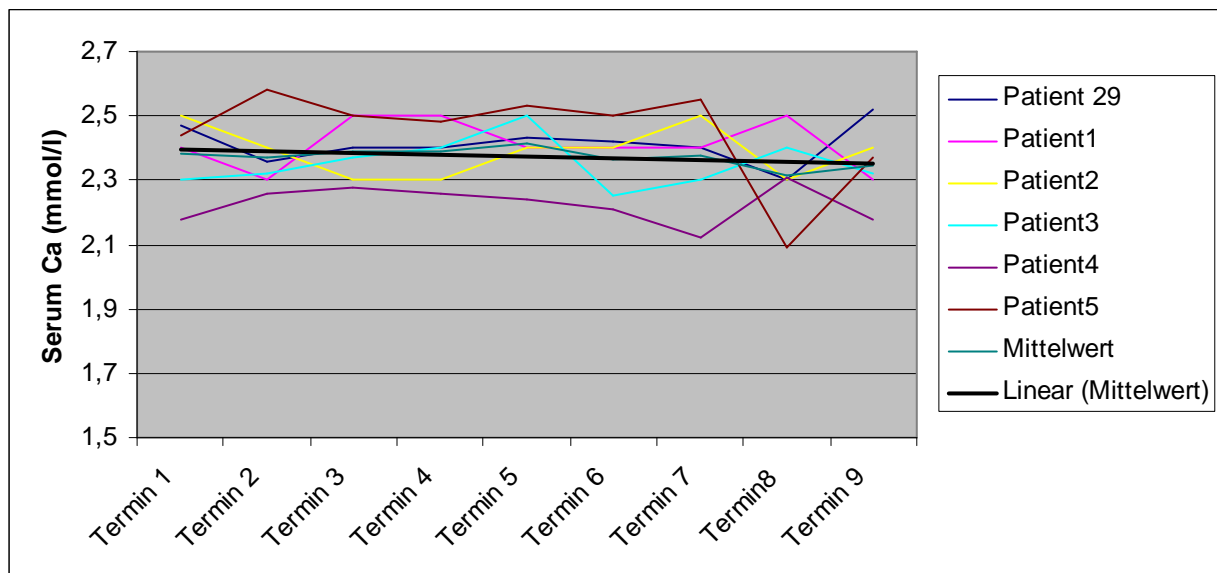


Diagramm 7: Verlauf der Ca-Serum-Werte bei Patienten mit **OI Typ 4** unter der Therapie mit Ibandronat

### Ergebnis:

Wie in Diagramm 5 zu sehen ist, lagen bei allen Patienten die Ausgangswerte vor der Behandlung im Referenzbereich der Norm und somit kann man annehmen, dass Osteogenesis imperfecta keinen Einfluss auf den Serum-Calcium-Spiegel hat.

Die Bestimmung des Serum-Calcium erfolgte vor Beginn des jeweiligen Zyklus mit Bondronat, sodass keine Aussage getroffen werden kann über den kurzfristigen Einfluss von Bondronat auf den Serum-Calciumspiegel. Die Diagramme 5,6,7 zeigen, dass es bei den verschiedenen klinischen Untertypen der OI im Verlauf der Behandlung mit Bondronat zu keiner Veränderung des Serum-Calcium kommt, und dass sich die Patienten im Laufe der Behandlung im Referenzbereich der Norm befanden.

Somit kann Serum-Calcium nicht als Verlaufparameter für die Behandlung mit Bondronat herangezogen werden.

## Anorganisches Phosphat Serum

Probematerial: Serum

Referenzbereich: 2,5-4,5 mg/dl

### Vergleich der Serum Phosphat Ausgangswerte mit dem Referenzbereich

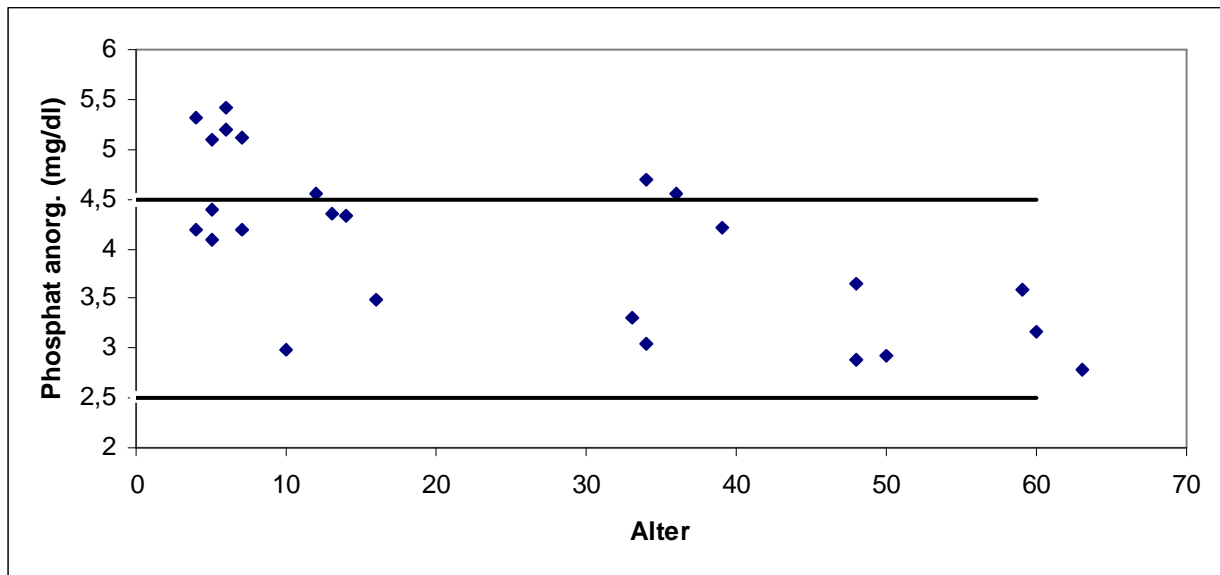


Diagramm 8: Darstellung der Ausgangswerte mit dem Referenzbereich

### Verlauf der Serum Phosphatwerte unter Therapie

OI Typ 1

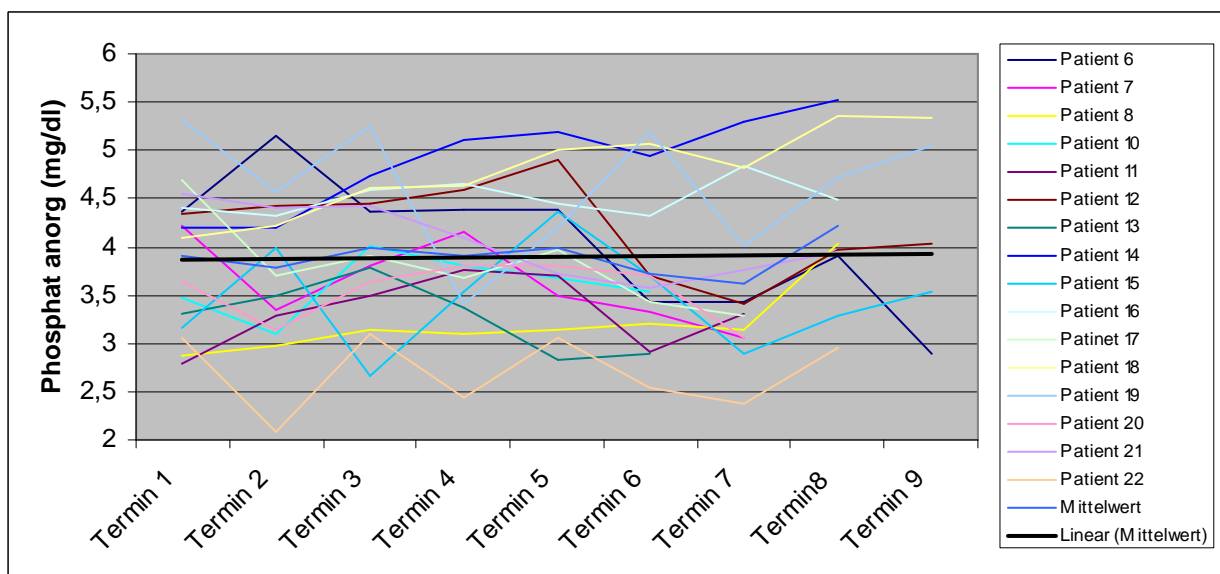


Diagramm 9: Verlauf von Serum-Phosphat bei OI Typ 1 unter der Therapie mit Ibandronat



### OI Typ 3

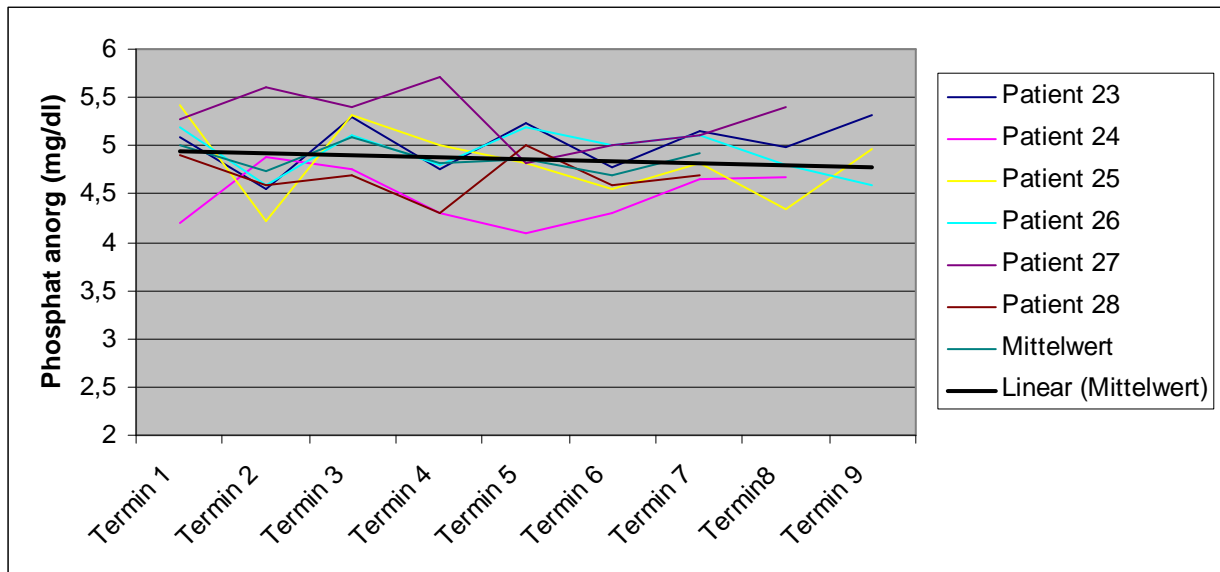


Diagramm 10: Verlauf von Serum-Phosphat bei OI Typ 3 unter der Therapie mit Ibandronat

### OI Typ 4

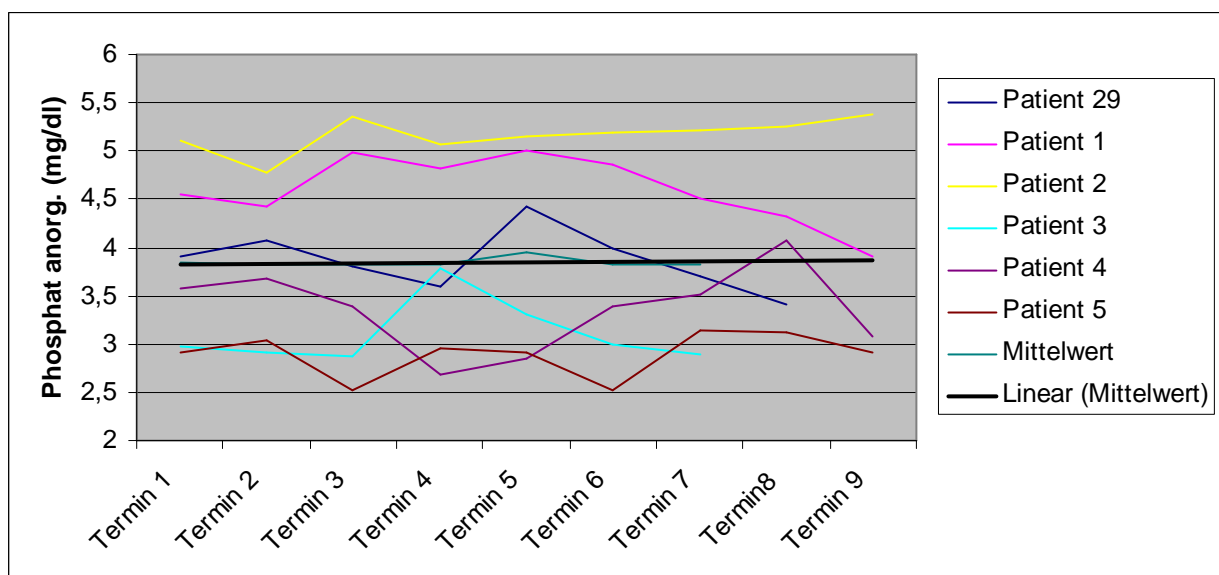


Diagramm 11: Verlauf von Serum-Phosphat bei OI Typ 4 unter der Therapie mit Ibandronat

### Ergebnis:

Wenn man Diagramm 8 betrachtet, liegen besonders die jüngeren Patienten oberhalb des Referenzbereichs der Norm für Serum Phosphat.

Langfristig kann man keinen Effekt von Bondronat auf die Serum Phosphat Konzentration beobachten. Der Serum- Phosphat Spiegel wird konstant gehalten. Die Patienten die vor der Therapie schon außerhalb des Referenzbereichs der Norm lagen, konnten unter der Therapie nicht in diesen gebracht werden.

Interessant wäre, ob es in den ersten Tagen nach der Bondronat-Infusion zu Änderungen der Phosphat Spiegel kommt, diese wurden aber nicht gemessen, da ein Teil der Patienten ambulant betreut wurde

## Calcium Urin

Probematerial: Urin ( 10ml)

Hinweis: gewonnen als Mittelstrahlurin des 2. Morgenurins

Referenzbereich:  $uCa/uCr < 0,5 \text{ mmol/mmol}$

### Vergleich der gemessenen Ca-Urin Werte mit dem Referenzbereich

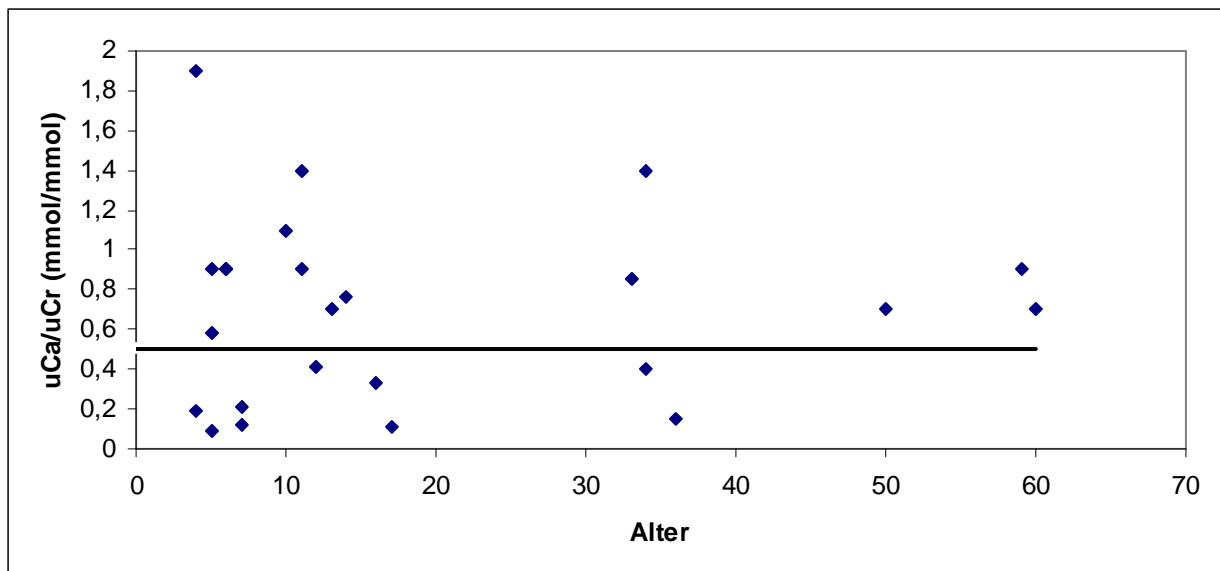


Diagramm 12: Vergleich der Ausgangswerte vor der Behandlung mit dem Referenzbereich für Ca Urin

## Verlauf der Ca-Urin Werte unter der Behandlung

### OI Typ 1

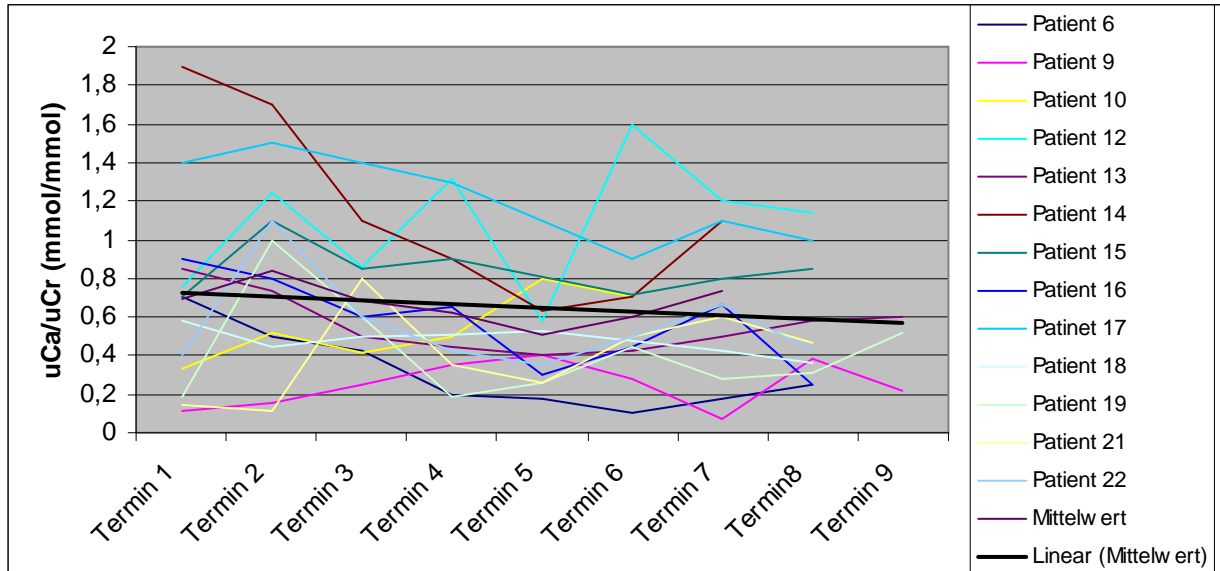


Diagramm 13: Verlauf von Ca-Urin bei **OI Typ 1** unter der Therapie mit Ibandronat

### OI Typ 3

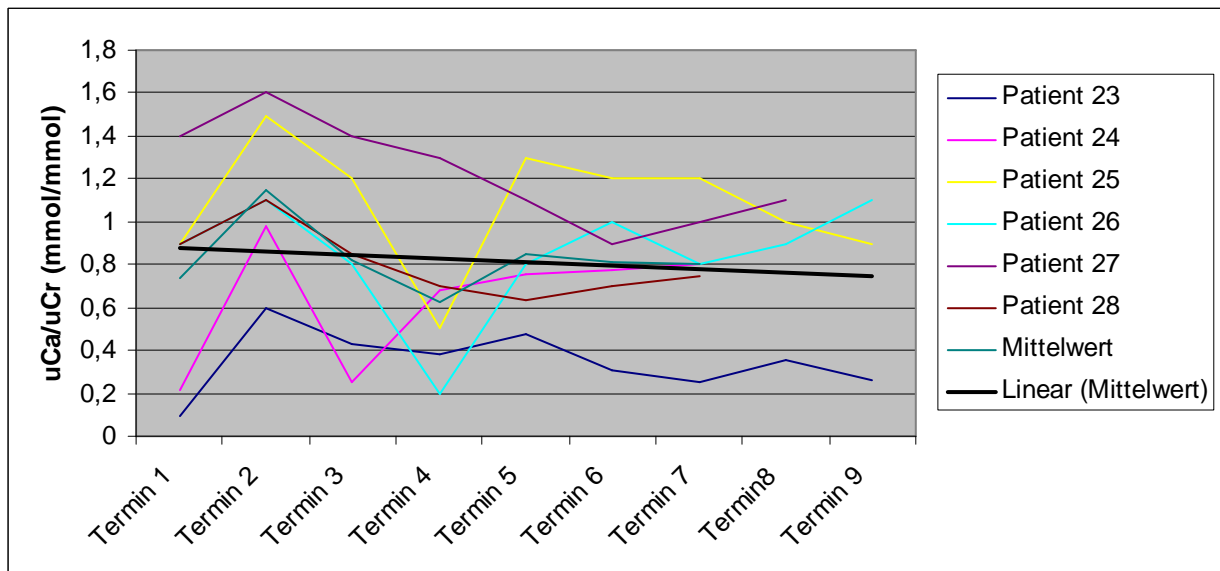


Diagramm 14: Verlauf von Ca-Urin bei **OI Typ 3** unter der Therapie mit Ibandronat

## OI Typ 4

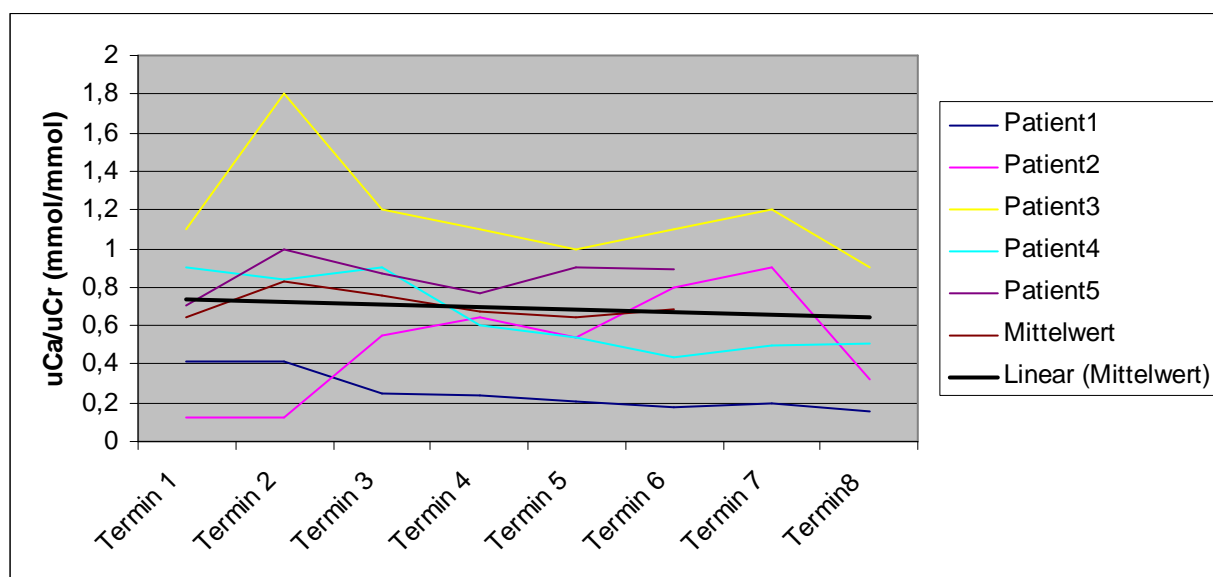


Diagramm 15: Verlauf von Ca-Urin bei **OI Typ 3** unter der Therapie mit Ibandrona

### Ergebnis:

Aus Diagramm 12 wird ersichtlich, dass die meisten Patienten mit der Calcium Ausscheidung im Urin vor der Therapie mit Bondronat oberhalb des Referenzbereichs der Norm lagen. Der Urin wurde als 2.Morgenurin gewonnen.

Wie man aus den Diagrammen 13,14,15 entnehmen kann, kommt es unter Therapie zu einer Abnahme von uCa/uCr.

Diese Abnahme von uCa/uCr, die man bei allen drei klinischen Untertypen der OI beobachten konnte, kann verschiedenen Ursachen haben. Zum einen kann eine erhöhte Kreatinin Ausscheidung zu dieser Abnahme führen, zum anderen eine verminderte Ca-Ausscheidung.

Die wahrscheinlichste Erklärung ist die Abnahme der Ca Ausscheidung. Diese beruht auf einer PTH bedingten, verstärkten Rückresorption von Ca im tubulären System der Niere.

Der größte Anteil an der Abnahme der Ca Ausscheidung dürfte aber an der direkte Wirkung von Bondronat liegen. Neben dem Einbau in den Knochen, werden etwa 60 % des verabreichten Bondronats direkt über die Niere ausgeschieden. Hier kommt es zu einer Komplexbildung von Bondronat mit dem freien Ca im Urin. Dies erhöht das Risiko der Entstehung von Nierensteinen.

# Magnesium

Probematerial: Serum

Referenzbereich: 0,65 – 1,1 mmol/l

## Vergleich von Mg mit dem Referenzbereich

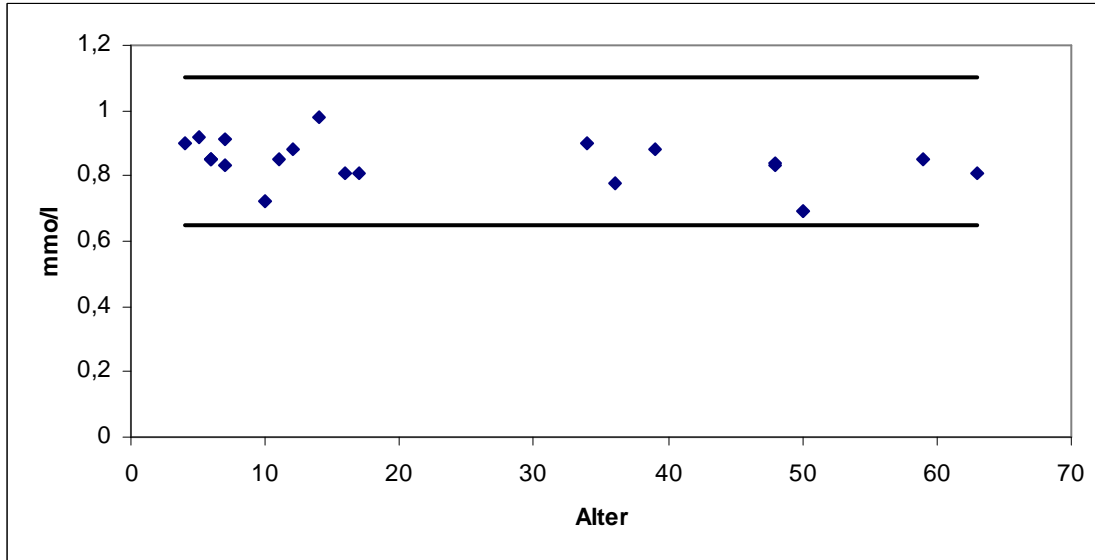


Diagramm 16: Vergleich der Ausgangsdaten der in der Tabelle aufgeführten Patienten mit dem Referenzbereich für Mg

## Verhalten von Mg im Verlauf der Behandlung

In den folgenden Diagrammen wird das Verhalten von Mg unter der Therapie mit Ibandronat dargestellt. Nur die Patienten bei denen genügend Werte zur Darstellung des Verlaufs zur Verfügung stehen, ging in die Grafiken ein.

### OI Typ 1

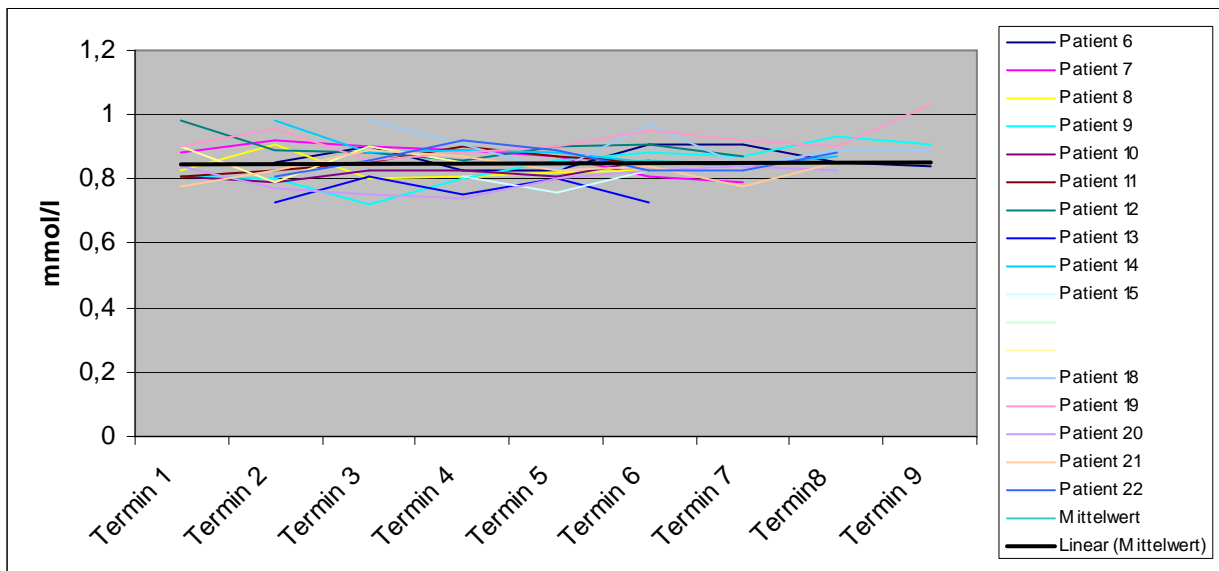


Diagramm 17: Verlauf der Mg Werte bei Patienten mit OI Typ 1 unter der Therapie mit Ibandronat

### OI Typ 3

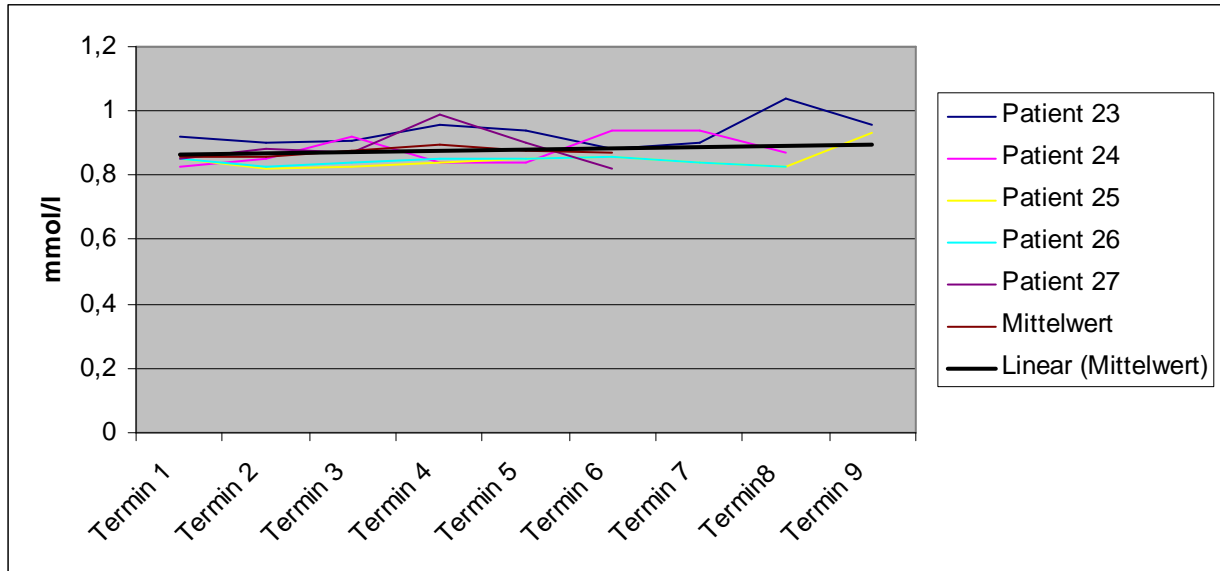


Diagramm 18: Verlauf der Mg Werte bei Patienten mit OI Typ 3 unter der Therapie mit Ibandronat

### OI Typ 4

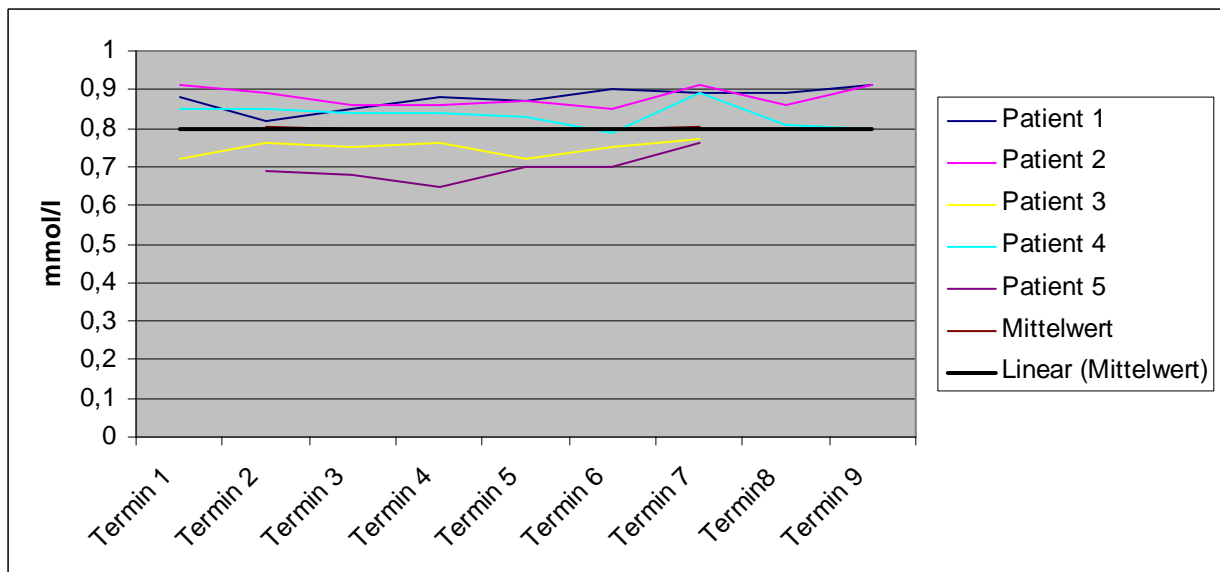


Diagramm 19: Verlauf der Mg Werte bei Patienten mit OI Typ 4 unter der Therapie mit Ibandronat

*Ergebnis:*

Wie aus Diagramm 16 zu entnehmen, lagen alle Ausgangswerte der Serumkonzentration von Mg im Referenzbereich der Norm.

Auch unter der Therapie mit Ibandronat blieben die gemessenen Werte für Mg in diesem Bereich.

Dies sind Beobachtungen für den Langzeitverlauf unter der Therapie. Aufgrund der Eigenschaft von Bisphosphonaten Komplexe mit Ionen zu bilden, könnte es aber analog zu Ca in den ersten drei Tagen nach der Infusion zu einem Abfall der Mg Konzentration kommen.

Dies kann hier nicht aufgezeigt werden, da die nötigen Daten nicht vorlagen.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich folgern, dass es nicht unbedingt nötig ist, Mg vor jedem Therapiezyklus zu bestimmen oder zu verabreichen.

## **Alkalische Phosphatase (AP)**

Probematerial: Serum

Referenzbereich: 60-180 U/l

### **Vergleich der Ausgangswerte der AP der einzelnen Patienten mit dem Referenzbereich**

In diesem Diagramm gehen nur die Patienten ein bei denen vor der ersten Ibandronat Anwendung die AP bestimmt wurde

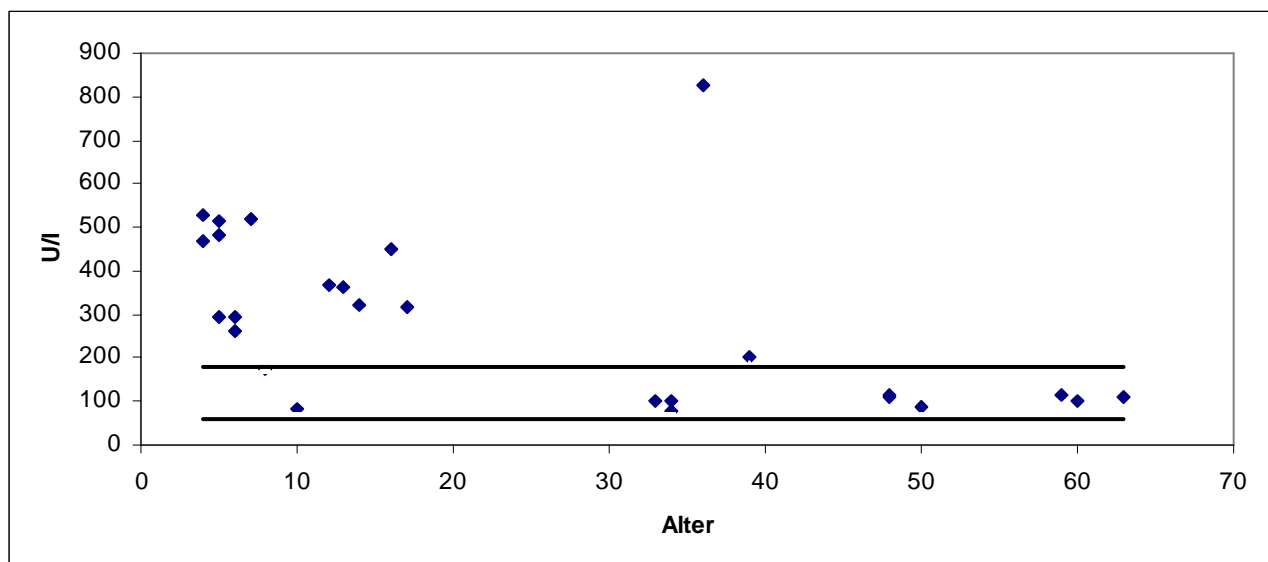


Diagramm 20: Vergleich der Ausgangswerte mit dem Referenzbereich

## Verhalten von der alkalischen Phosphatase im Verlauf der Behandlung

In den drei folgenden Diagrammen wird das Verhalten der AP unter der Therapie mit Ibandronat dargestellt.

Der Legende ist zu entnehmen bei welchen Patienten genügend Werte vorhanden waren, um einen Verlauf darzustellen.

Die Verläufe sind dargestellt für die einzelnen Einteilungen der Osteogenesis imperfecta

### OI Typ 1

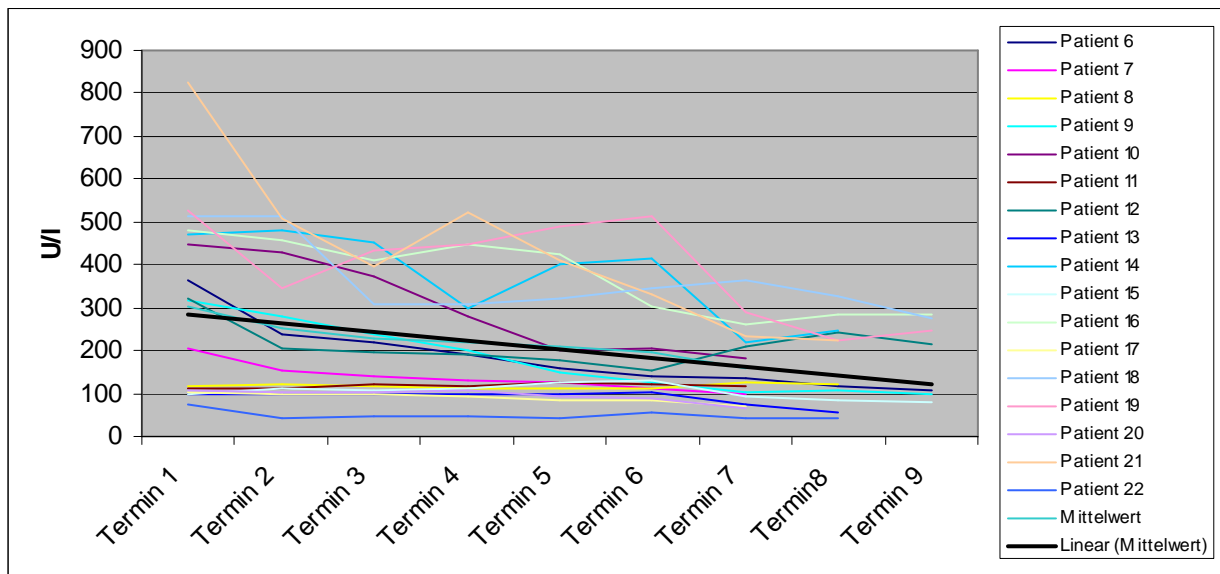


Diagramm 21: Verlauf der AP bei Patienten mit OI Typ 1 unter der Therapie mit Ibandronat

### OI Typ 3

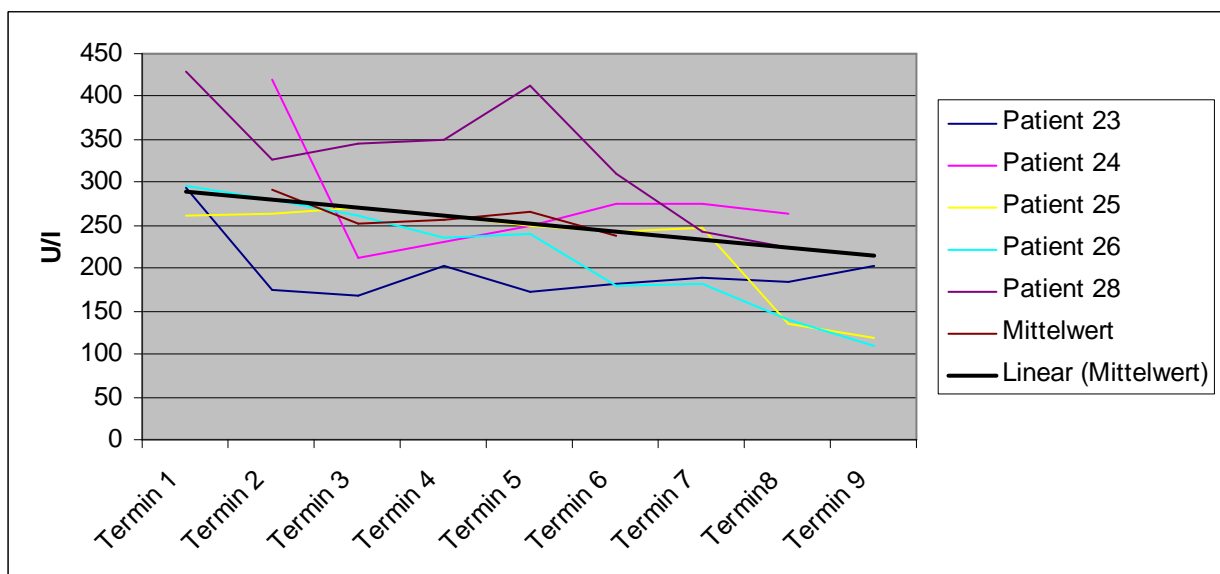


Diagramm 22: Verlauf der AP bei Patienten mit OI Typ 3 unter der Therapie mit Ibandronat



#### OI Typ 4

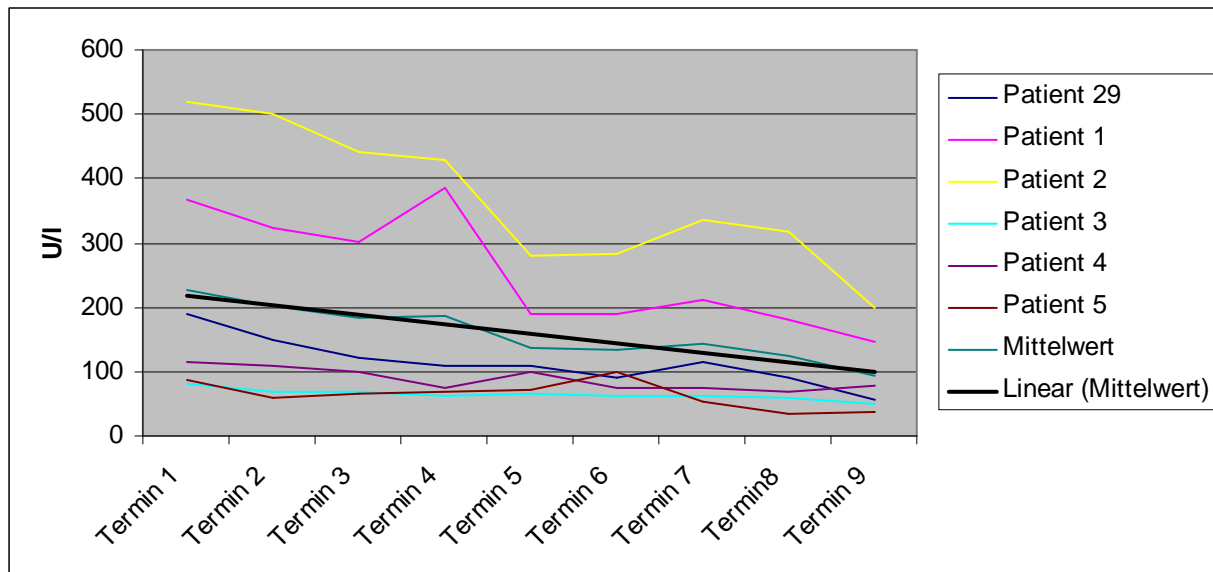


Diagramm 23: Verlauf der AP bei Patienten mit **OI Typ 4** unter der Therapie mit Ibandronat

#### Ergebnis:

Bei einem Großteil der Patienten lagen die Ausgangswerte der AP weit oberhalb des Referenzbereichs der Norm (siehe Diagramm 20). Bei diesen Patienten sollte eventuell eine Bestimmung der Leberenzyme erfolgen, um einen Schaden an der Leber auszuschließen, oder anamnestisch nach Frakturen in der vergangenen Zeit gefragt werden. Die AP sollte für den weiteren Verlauf der Erkrankung bestimmt werden, um ein Ansprechen der Therapie zu dokumentieren. Bei Patient 21 (800 U/l) und Patient 2 (500 U/l) konnte eine Fraktur zwischen den Therapiezyklen festgestellt werden, was die starke Erhöhung der AP erklärt.

Die AP als Marker des Knochenumbaus lässt darauf schließen, dass vor der Behandlung mit Bisphosphonaten ein erhöhter Knochenumbau stattfindet.

Betrachtet man die Verläufe der alkalischen Phosphatase in den Diagrammen, so erkennt man in allen klinischen Untertypen eine deutliche Abnahme der Aktivität. Dieser Rückgang der AP ist eventuell durch eine Regulierung des zuvor verstärkten Knochenumbaus zu erklären. Die Bestimmung des Verlaufs der AP eignet sich somit eventuell zur Beurteilung eines Therapieerfolgs und einer möglichen Dosisfindung.

Da mit der Knochen-AP, einem Isoenzym der alkalischen Phosphatase, ein spezifischerer Parameter für den Knochenumbau zur Verfügung steht, sollte dieser Parameter ebenfalls mitbestimmt werden. Da es bei der Heilung von Frakturen zu einer Erhöhung der Gesamt-AP bei gleichzeitiger Reduktion der Knochen-AP kommt, kann der Rückgang der Gesamt-AP auch durch ein reduziertes Auftreten von Frakturen unter der Behandlung mit Bisphosphonaten erklärt werden.

## Alkalische Phosphatsase-Isoenzym Knochen ( Knochen-AP)

Probenmaterial: Serum

Referenzbereich: 4-21 U/l (Erwachsene)

### Vergleich der Knochen-AP mit dem Referenzbereich

Da nicht von allen Patienten ein Ausgangswert der Knochen-AP vorliegt, sind hier nur einige Patienten in die Auswertung eingegangen.

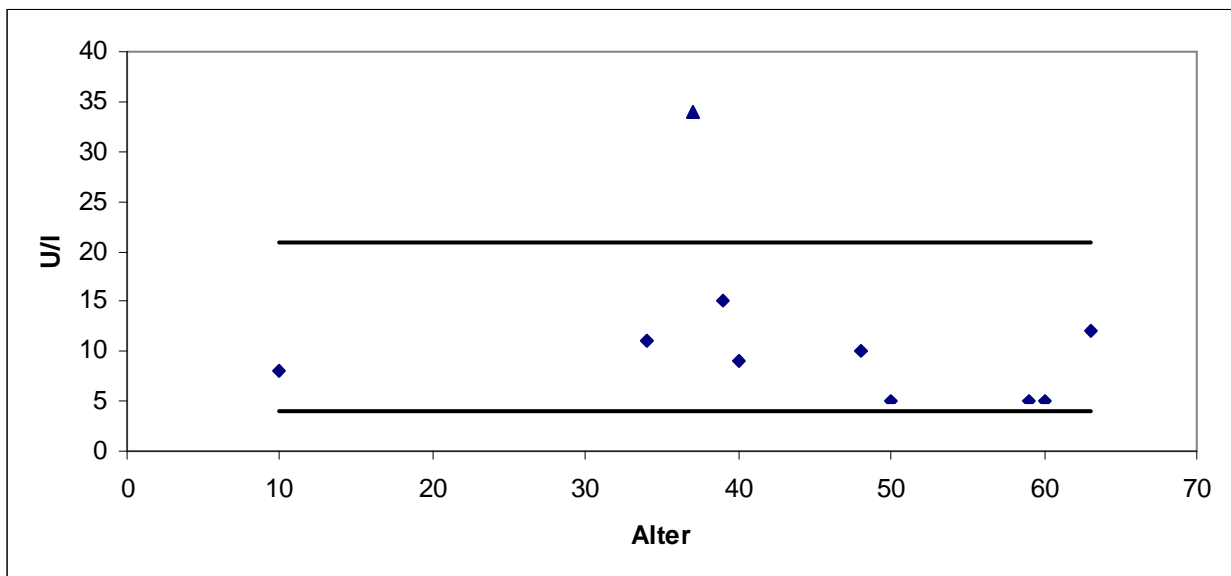


Diagramm 24: Vergleich der Ausgangswerte der in der Tabelle aufgeführten Patienten mit dem Referenzbereich für die Knochen AP

### Verlauf der Knochen-AP im Verlauf der Behandlung

In den folgenden Grafiken wird das Verhalten der Knochen-AP unter der Behandlung mit Ibandronat aufgezeigt.

Es sind keine Daten der Knochen-AP bei Patienten mit OI Typ 3 vorhanden, so dass hier nur der Verlauf für OI Typ 1 und OI Typ 4 aufgezeigt werden kann.

## OI Typ 1

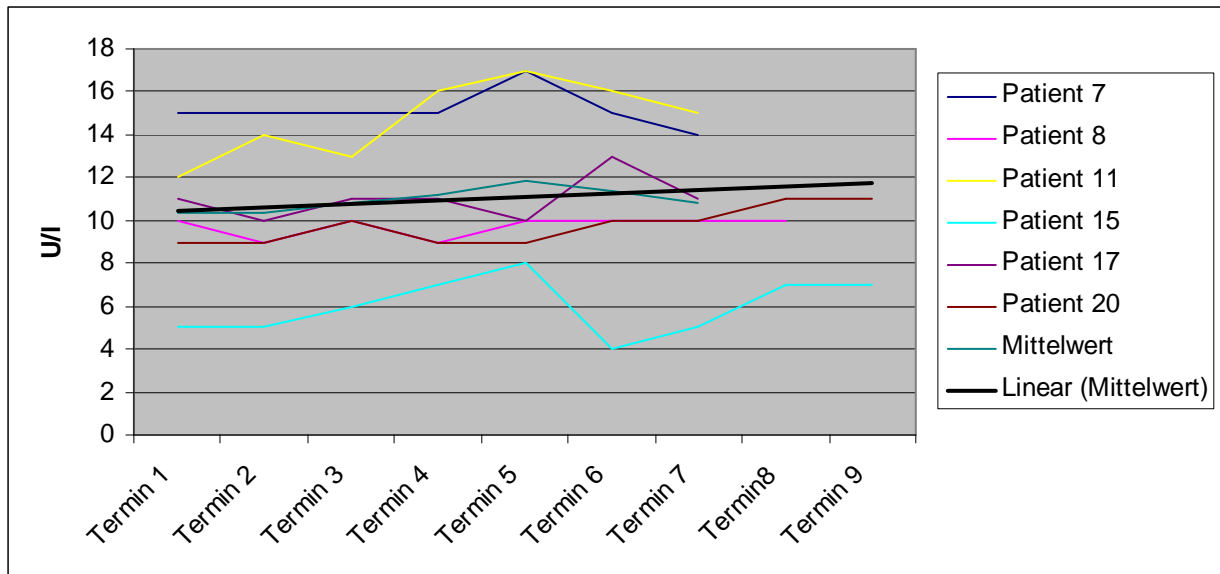


Diagramm 25: Verlauf der Knochen-AP bei Patienten mit **OI Typ 1** unter der Therapie mit Ibandronat

## OI Typ 4

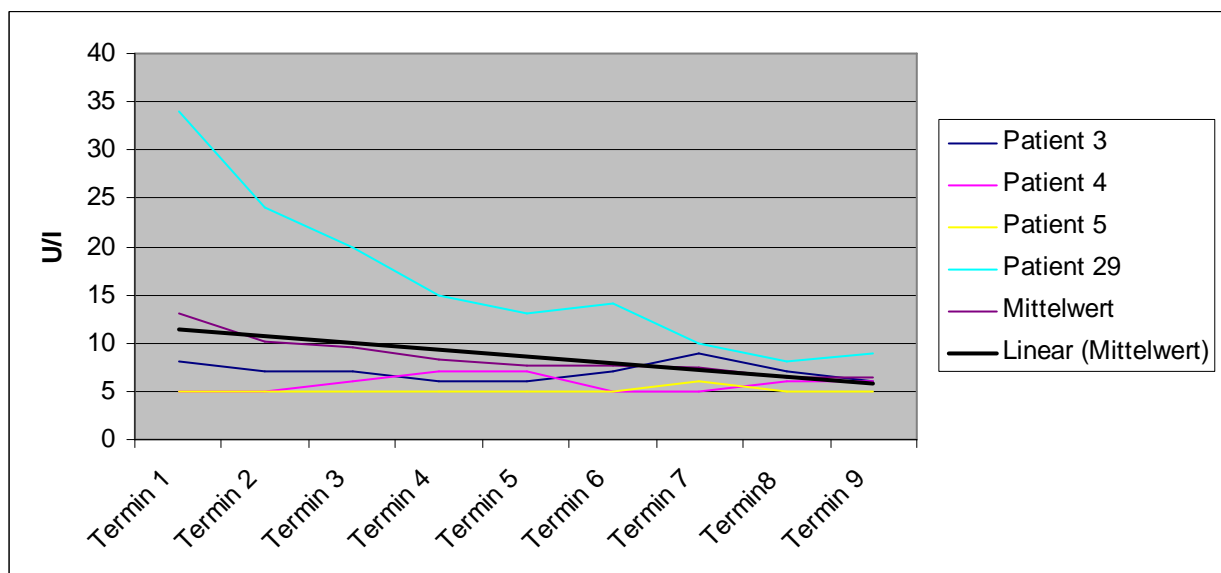


Diagramm 26: Verlauf der Knochen-AP bei Patienten mit **OI Typ 4** unter der Therapie mit Ibandronat

### *Ergebnis:*

Die Ausgangswerte der Knochen AP lag bei allen Patienten, bei denen eine Bestimmung erfolgte, im Referenzbereich der Norm. Ein Patient ( Patient 29 ) lag mit dem Ausgangswert deutlich außerhalb des Referenzbereichs der Norm. Als Erklärung sollte man hier anmerken, dass bei diesem Patienten eine Fraktur kurz vor der Therapie aufgetreten ist, die dieses Ergebnis erklären könnte. Für Kinder gibt es keine Angaben eines Referenzbereiches, so dass im Diagramm 24 der für Erwachsene gültige Bereich Verwendung findet.

Es ist verwunderlich, dass diese Werte alle im Bereich der Norm liegen, obwohl die Aktivität der Gesamt-AP deutlich über der Norm liegen.

Im Verlauf der Behandlung kam es zu einem leichten Anstieg der Knochen-AP Aktivität (siehe Diagramm 25,26), was für einen verstärkte Synthese von Knochen spricht. Zu beachten ist, dass es während der Heilung von Frakturen, zu einer Erhöhung der Gesamt-AP kommt, die Knochen-AP aber im Referenzbereich bleibt oder sogar erniedrigt sein kann. Dies könnte das unterschiedliche Verhalten erklären, da es unter der Therapie mit Bisphosphonaten zu einem Rückgang der Frakturhäufigkeit kommt. Eine deutliche Erhöhung der Knochen-AP ist aber nur zu erwarten, wenn das Verhältnis von Osteoblasten zu Osteoklasten nicht vermindert ist. Es wird aber unter der Behandlung mit Bisphosphonaten die Aktivität der Osteoklasten beeinflusst. Es würde sich anbieten, immer die Gesamt-, und Knochen-AP Aktivität zu bestimmen.

## **Parathormon, intakt ( PTH)**

Probenmaterial: EDTA- Blut

Hinweis: EDTA-Blut auf Eis abnehmen

Referenzbereich: 15-65 pg/ml

### **Vergleich von PTH-Ausgangswerten mit dem Referenzbereich**

Da nicht von allen Patienten ein PTH-Wert vor der ersten Behandlung vorhanden ist, gehen nur einige Patienten in die Grafik ein.

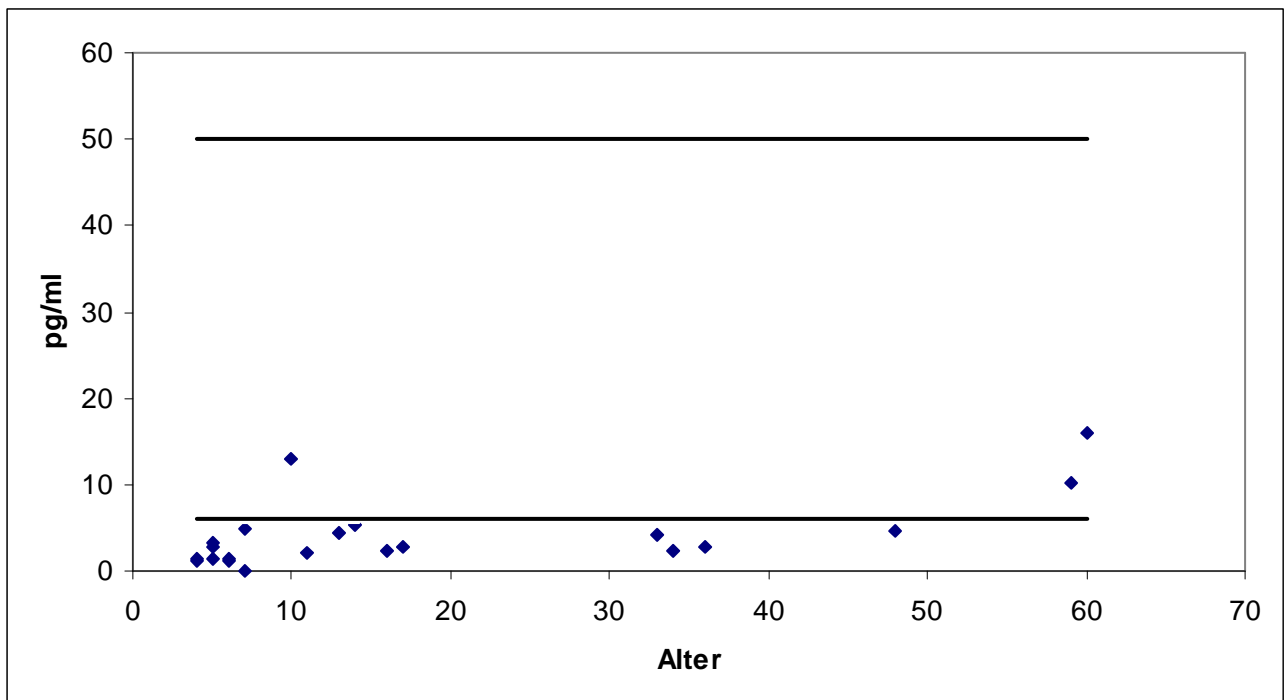


Diagramm 27: Vergleich der Ausgangswerte der in der Tabelle aufgeführten Patienten mit dem Referenzbereich für PTH

### Verlauf der PTH-Werte unter Behandlung

In den folgenden Grafiken ist das Verhalten von PTH unter der Behandlung mit Ibandronat dargestellt. Die Patienten bei denen genügend Werte vorhanden sind, um den Verlauf darzustellen, sind in der Legende aufgeführt

### OI Typ 1

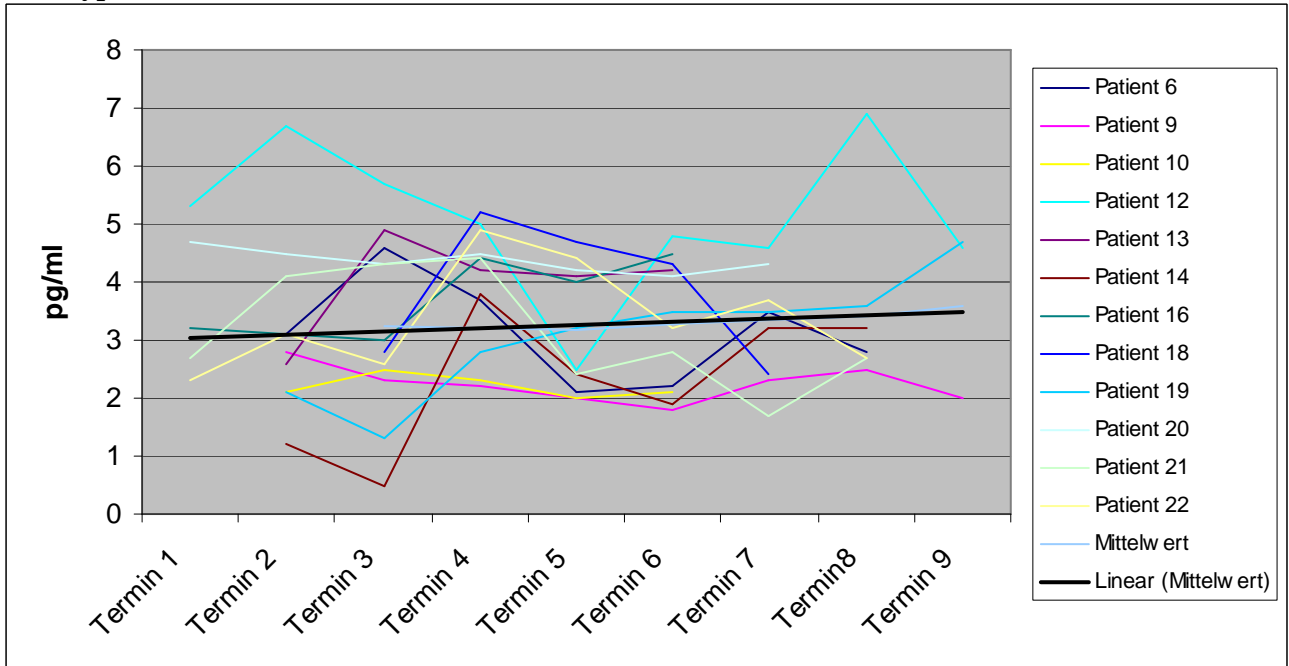


Diagramm 28: Verlauf von PTH bei Patienten mit OI Typ 1 unter der Therapie mit Ibandronat

### OI Typ 3

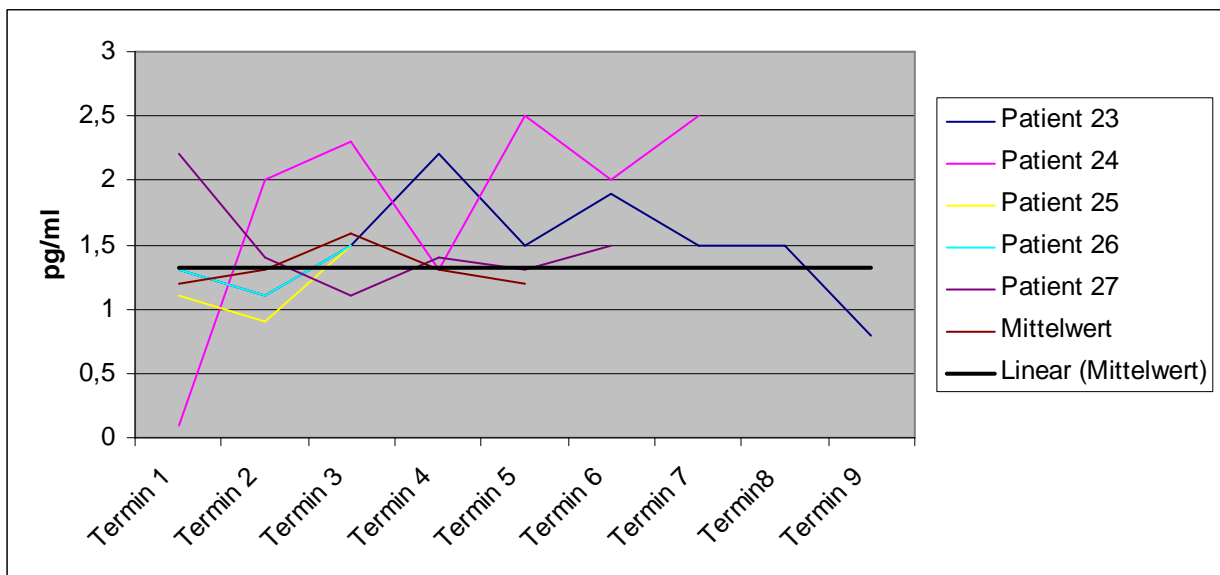


Diagramm 29: Verlauf von PTH bei Patienten mit OI Typ 3 unter der Therapie mit Ibandronat

## OI Typ 4

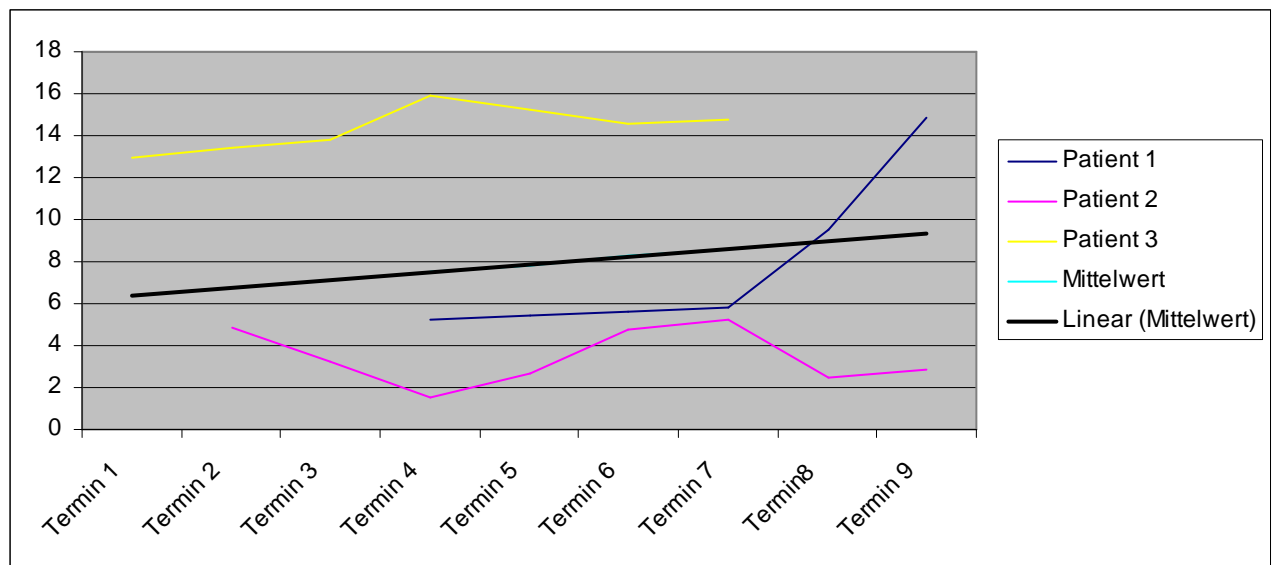


Diagramm 30: Verlauf von PTH bei Patienten mit **OI Typ 4** unter der Therapie mit Ibandronat

### Ergebnis:

Wie in Diagramm 27 zu sehen ist, lag ein großer Teil der Patienten vor dem Behandlungsbeginn unterhalb des Referenzbereichs der Norm für Serumspiegel von PTH.

Dies zeigt, dass bei Patienten mit OI auch die übergeordneten Regulationszentren des Knochenstoffwechsels für die Pathophysiologie eine Rolle spielen.

Der Verlauf der PTH-Werte unter der Therapie mit Ibandronat, zeigt bei allen klinischen Untergruppen der OI einen Anstieg zwischen 10 und 30%.

Durch den kurzzeitigen Abfall von Ca nach der Infusion von Bisphosphonaten, kommt es zu einem kompensatorischen Anstieg von PTH um diese Schwankungen auszugleichen.

Dieser zyklische Anstieg der PTH-Werte, der letztlich in einer dauerhaften Erhöhung von PTH mündet, könnte den gleichen Effekt bewirken, den die zyklische Verabreichung von PTH bei Osteoporose hat. Hier kommt es nämlich zu einer Zunahme an Knochenmasse und einer Vermehrung von Trabekel im Knochen.

Somit liegt die Wirkung der Bisphosphonate nicht nur in einer Hemmung der Osteoklasten, sondern auch in einem durch PTH stimulierten anabolen Effekt auf die Osteoblasten. ( The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism )

## Vitamin D3

Probenmaterial: Serum

Referenzbereich: 20-100ng/ml

Mangel: < 5ng/ml

Intoxikation: >150ng/ml

### Vergleich der Vitamin D3 Ausgangswerte mit dem Referenzbereich

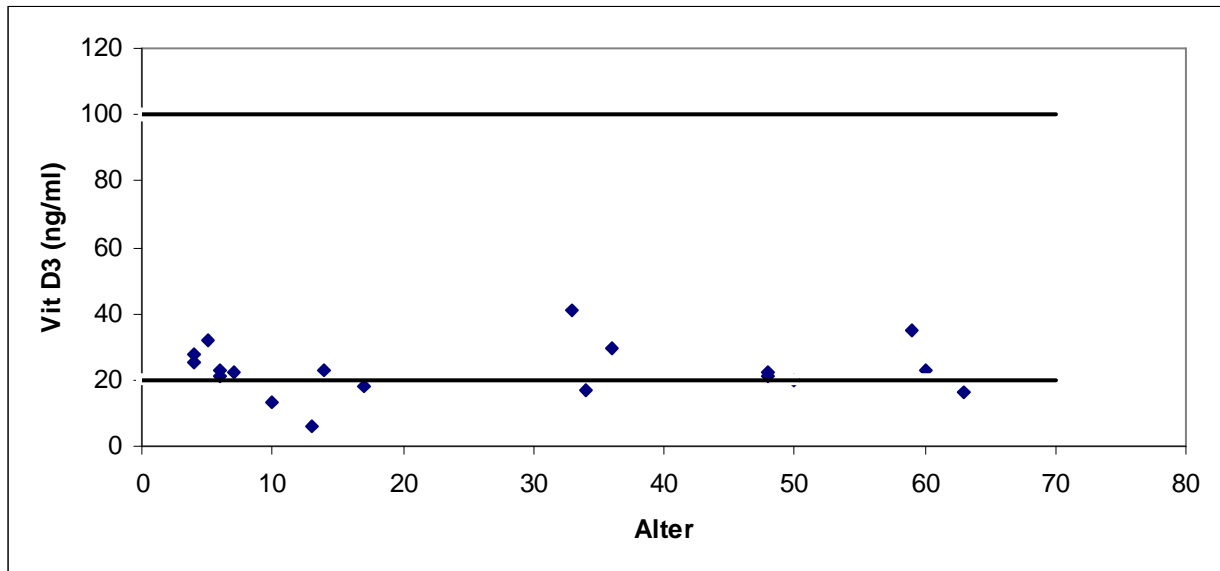


Diagramm 31: Vergleich der VitD3 Werte vor Therapiebeginn mit Referenzbereich der Norm

### Verlauf der VitD3 Werte unter der Therapie

OI Typ 1

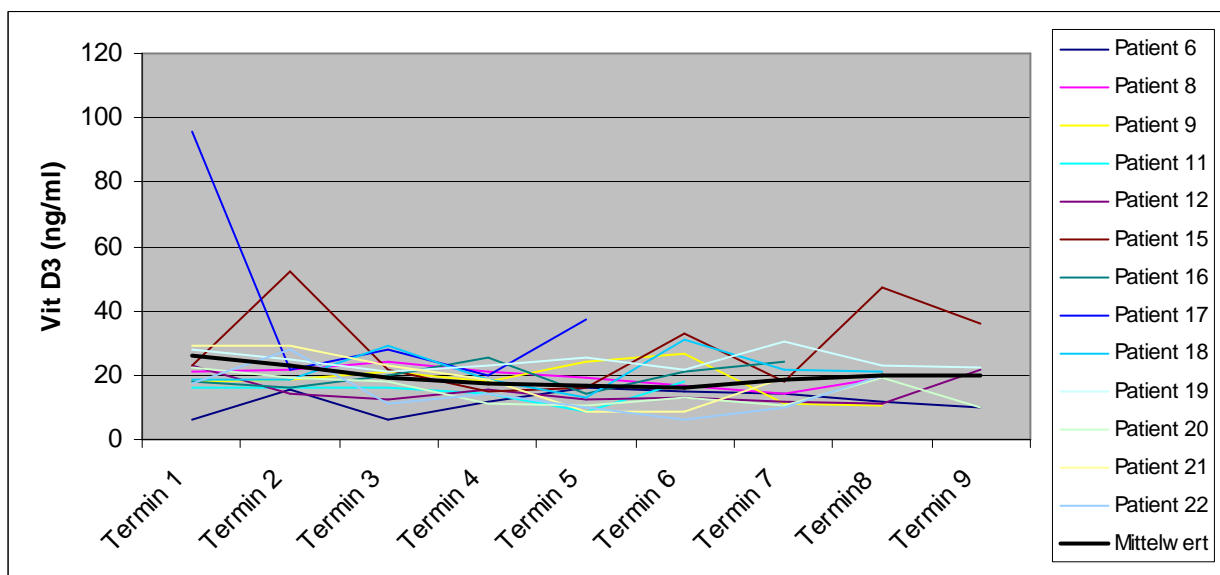


Diagramm 32: Verlauf von VitD3 bei OI Typ 1 unter der Therapie mit Ibandronat



### OI Typ 4

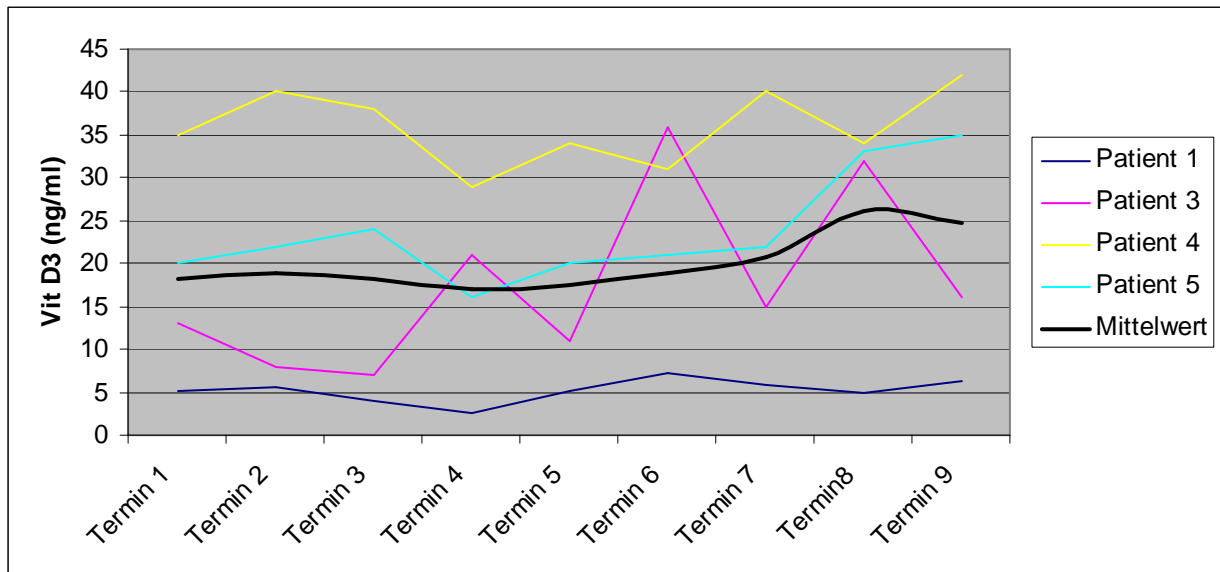


Diagramm 33: Verlauf von VitD3 bei OI Typ 4 unter der Therapie mit Ibandronat

### OI Typ 3

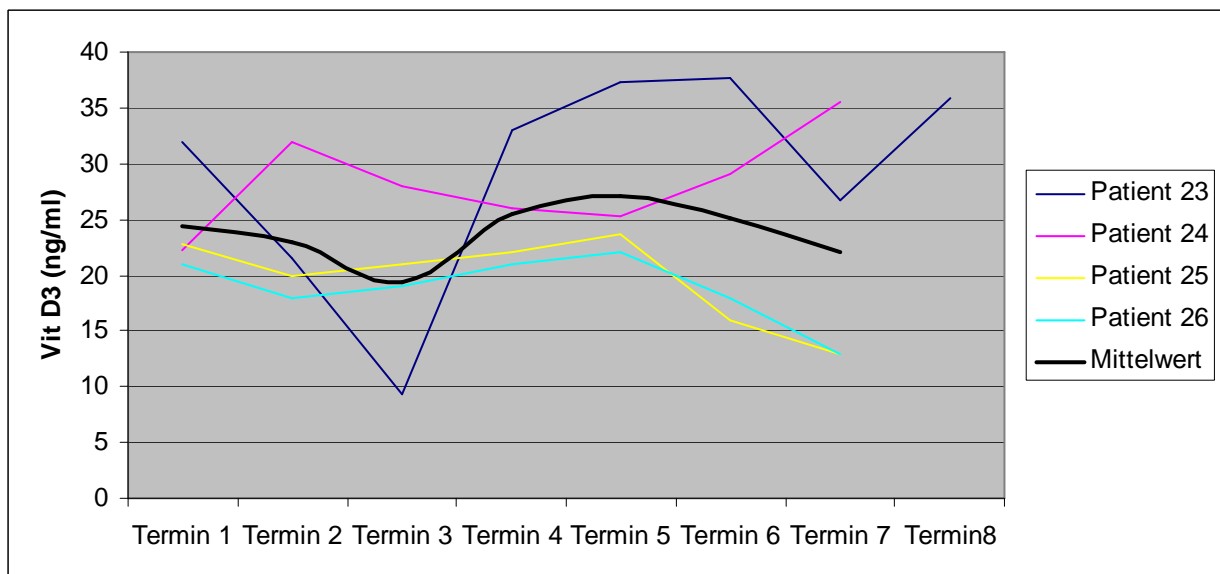


Diagramm 34: Verlauf von VitD3 bei OI Typ 3 unter der Therapie mit Ibandronat

### Ergebnis:

Die Ausgangswerte von Vit D3 lagen bei allen Patienten an der unteren Grenze des Referenzbereichs der Norm.

Dies kann zum einem auf einer reduzierten Vit D3 Aufnahme beruhen, oder auf einer reduzierten Exposition mit Sonnenlicht, da sich viele OI Patienten bevorzugt im Haus aufhalten, um dem Risiko eines Traumas aus dem Wege zu gehen.

Unter Bondronat kam es zu Beginn der Therapie zu einem weiteren Abfall der Vit D3 Konzentration, erst nach einigen Therapiezyklen zu einem Anstieg. Dieser verspätete Anstieg der VitD3 Konzentration kann durch einen Anstieg von PTH unter der Therapie mit Bondronat erklärt werden, da es durch PTH zu einer verstärkten Vit-D3 Synthese kommt. Auch der erhöhte Ca-Bedarf durch die Komplexbildung von Bondronat mit Ca dürfte zu diesem Ergebnis führen.

## **Prokollagen-1-Peptid**

Probenmaterial: Serum

Referenzbereich: m: 50-170 ug/ml

w: 38-202 ug/ml

### **Vergleich der Ausgangswerte von Prokollagen-1-Peptid mit dem Referenzbereich**

Es wurde nur von 9 Patienten ein Ausgangswert für Prokollagen-1-Peptid bestimmt.

Der Bereich zwischen den blauen Linien stellt den Referenzbereich für Männer, der zwischen den rosafarbenen Linien den für Frauen dar.

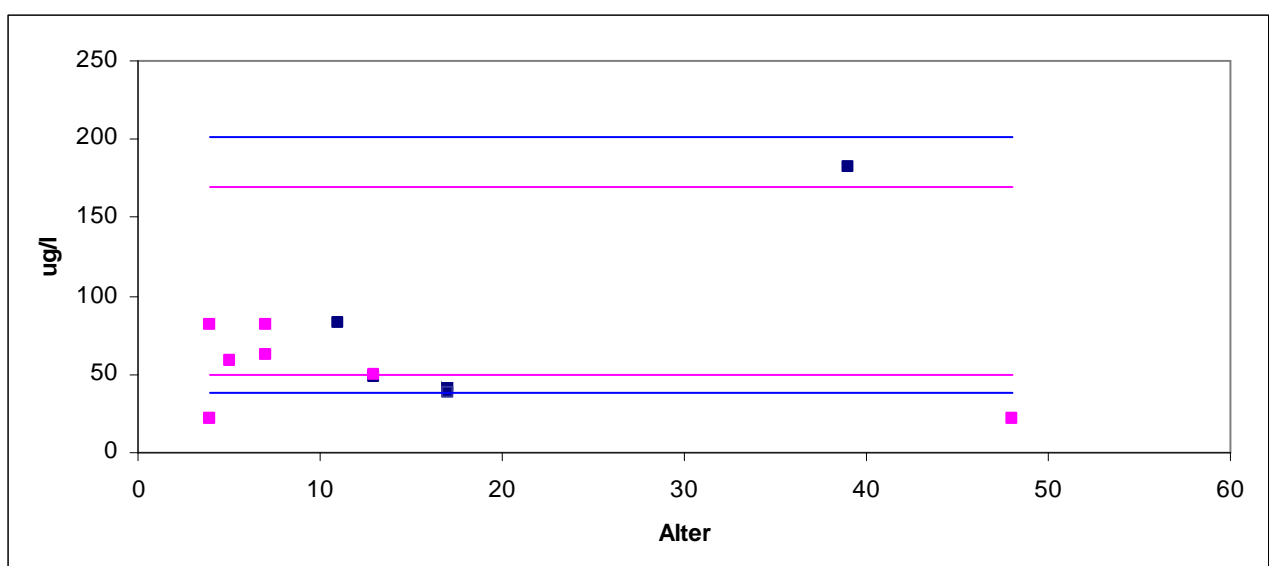


Diagramm 35: Vergleich der Ausgangswerte von Prokollagen-1-Peptid der in der Tabelle aufgeführten Patienten mit dem Referenzbereich

## Verlauf der Prokollagen-1-Peptid Werte unter Behandlung

Es waren nur bei bei sechs Patienten genügend Daten vorhanden, um den Verlauf unter der Behandlung mit Ibandronat darzustellen.

Aus diesem Grund ist hier eine weitere Unterteilung in die verschiedenen Untertypen der Osteogenesis imperfecta möglich.

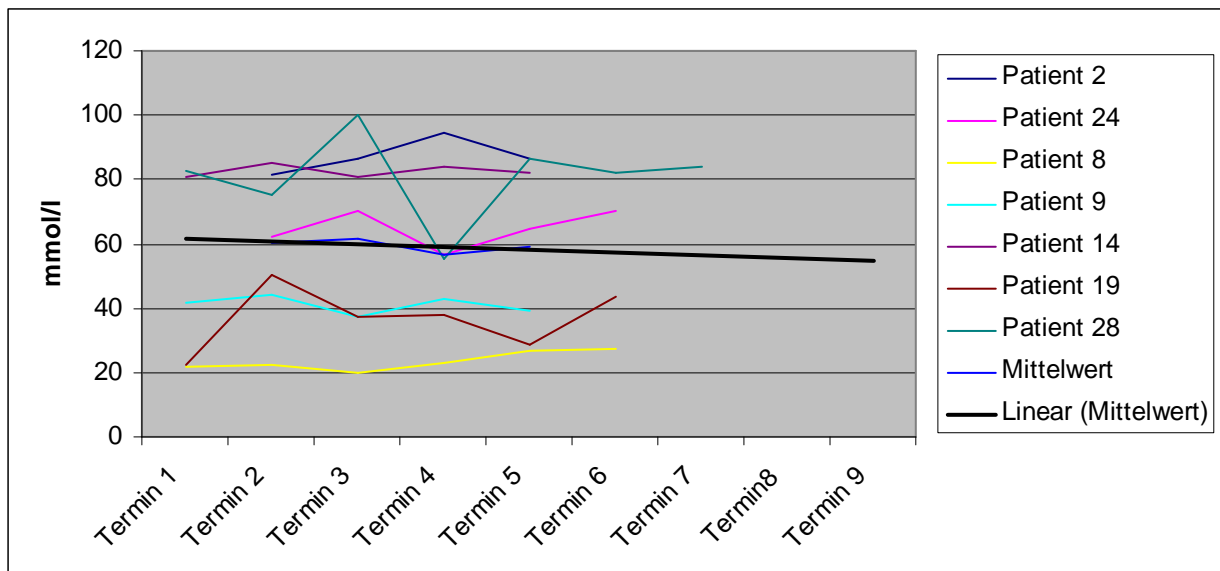


Diagramm 36: Verlauf der Prokollagen-1-Peptid Werte unter der Behandlung mit Ibandronat für alle Typen der OI gemeinsam

### Ergebnis:

Wie aus Diagramm 35 zu entnehmen, liegen die Werte für Prokollagen-1-Peptid im unteren Bereich des Referenzbereichs der Norm für Männer und Frauen. Aus diagnostischer Sicht wäre es sinnvoll, diesen Parameter vor der Einleitung der Therapie zu bestimmen, da er Hinweis auf eine OI geben kann. Dieser Parameter wurde nur bei sehr wenigen Patienten kontinuierlich bestimmt, so dass eine genaue Aufteilung in die verschiedenen klinischen Untertypen leider nicht möglich ist.

Betrachtet man trotzdem den Verlauf unter Therapie, so fällt auf, dass sich der Parameter bei allen Patienten konstant verhält und im Mittel sogar leicht abfällt. Dies ist auf einen geringeren Knochenumbau zurückzuführen.

## Kollagen-Crosslinks Deoxypyridinolin (DPD)

Probematerial: Urin(25 ml)

Hinweis: 2.Morgenurin

Referenzbereich: 3-12 nmol/mmol Kreatinin

### Vergleich der DPD Ausgangswerte mit dem Referenzbereich

Es wurde nicht bei allen Patienten ein DPD Wert bestimmt, sodass nur bei 10 Patienten ein Vergleich möglich ist.

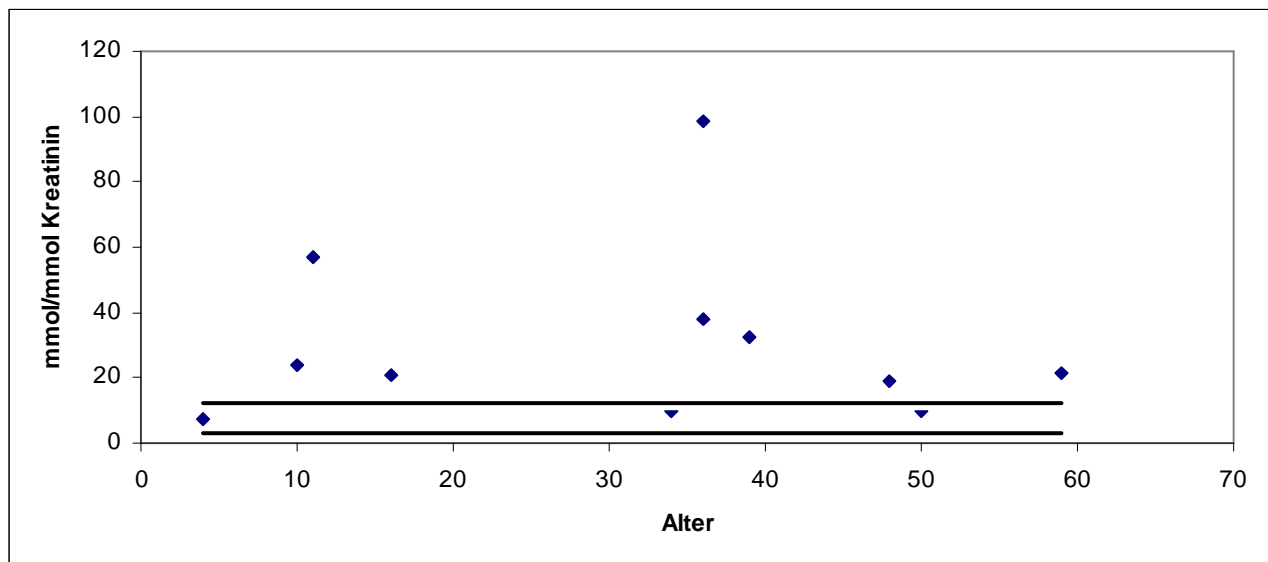


Diagramm 37: Vergleich der Ausgangswerte von DPD vor der Behandlung mit dem Referenzbereich von DPD

## Verlauf von DPD unter der Behandlung

Da die DPD nur bei einer sehr geringen Anzahl von Patienten regelmäßig bestimmt wurde, ist eine Unterteilung in die einzelnen OI Typen leider nicht möglich.

Für die Patienten, für die eine Darstellung möglich ist, sind der Legende zu entnehmen

## Alle OI Typen

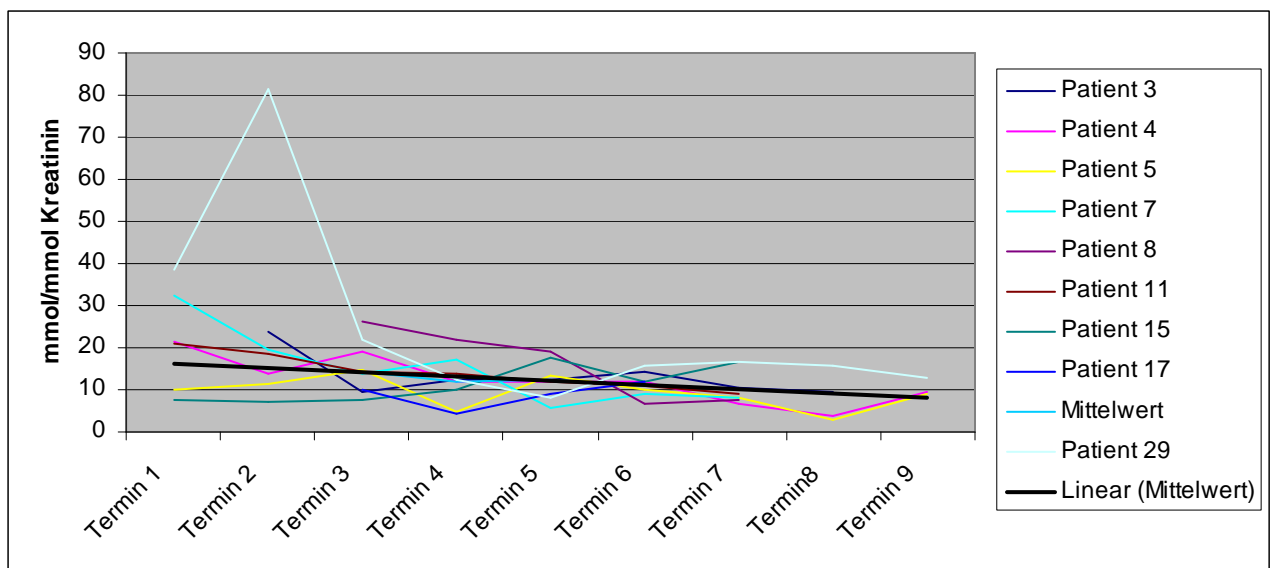


Diagramm 38: Verhalten von DPD unter der Behandlung mit Ibandronat

Ergebnis:

DPD lag bei den meisten Patienten vor dem Einleiten der Therapie mit Ibandronat außerhalb des Referenzbereiches der Norm. Die deutliche Erhöhung bei Patient 29 kann an einer frischen Fraktur kurz vor der Therapie liegen, aber auch ein Messfehler muss hier in Betracht gezogen werden.

Im Verlaufe der Therapie kam es bei den behandelten Patienten zu einem deutlichen Absinken der DPD-Ausscheidung.

Da DPD im Urin ein Parameter des Knochenabbaus ist, lässt sich somit zeigen, dass es unter Ibandronat Behandlung zu einer Reduktion des Knochenabbaus kommt.

Es konnten die Daten nur bei einem sehr kleinen Anteil des Patientenkollektivs erhoben werden, da bei den meisten Patienten dieser Parameter nicht bestimmt wurde.

Aus diesem Grunde kann auch ein eventueller Unterschied der klinischen Untertypen nicht dargestellt werden.

Trotzdem sollte die Bestimmung von DPD erfolgen. Darüber hinaus erscheint es sinnvoll, DPD auch vor jedem neuen Therapiezyklus zu bestimmen, um ein Ansprechen der Therapie zu dokumentieren.

## Kollagen-Crosslinks Pyridinolin ( PYD)

Probenmaterial: Urin (25 ml)

Hinweis: 2.Morgenurin

Referenzbereich: m: 19-37 nmol/mmol Kreatinin

w: 19-51 nmol/mmol Kreatinin

### Vergleich der PYD Ausgangswerte mit dem Referenzbereich

Es wurde nicht bei allen Patienten ein PYD Wert bestimmt, sodass nur bei 10 Patienten ein Vergleich möglich ist. Die Patienten bei denen dies der Fall ist, sind der folgenden Tabelle zu entnehmen

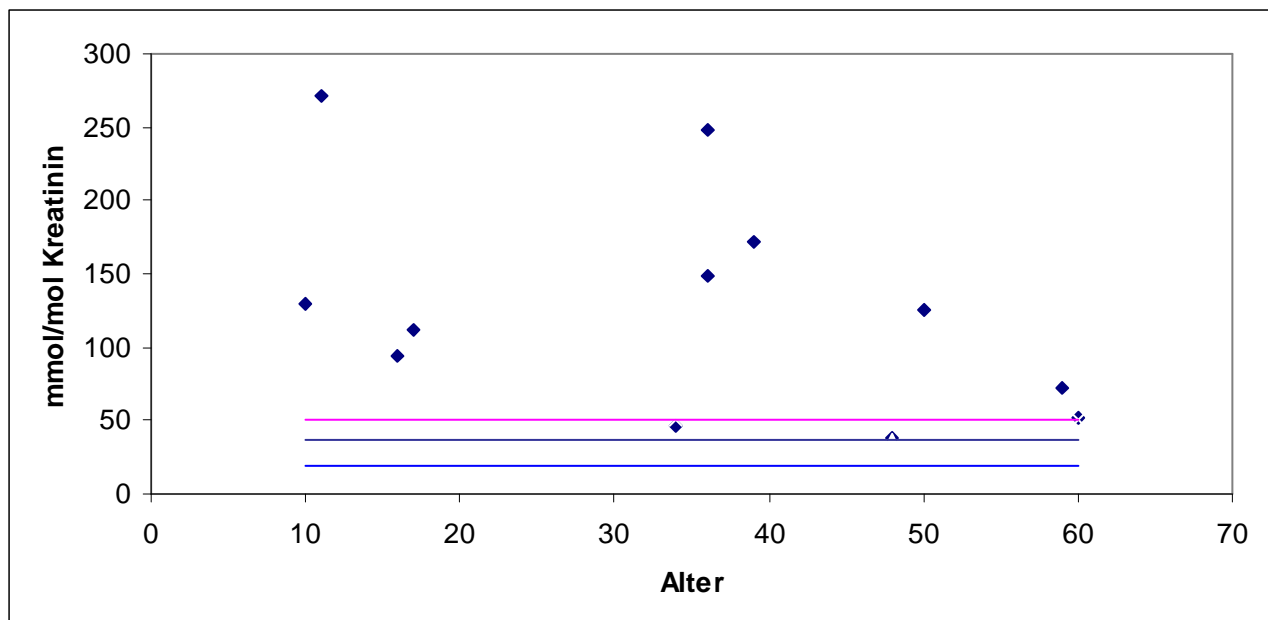


Diagramm 39: Vergleich der Ausgangswerte von PYD vor der Behandlung mit dem Referenzbereich für PYD (rosa: weiblich, blau: männlich)

## Verlauf von PYD unter der Behandlung

Da PYD nur bei einer sehr geringen Zahl von Patienten regelmäßig bestimmt wurde, ist eine Unterteilung in die einzelnen OI Typen leider nicht möglich, sodass hier nur eine gemeinsame Darstellung von allen OI Typen vorliegt.

### Alle OI Typen

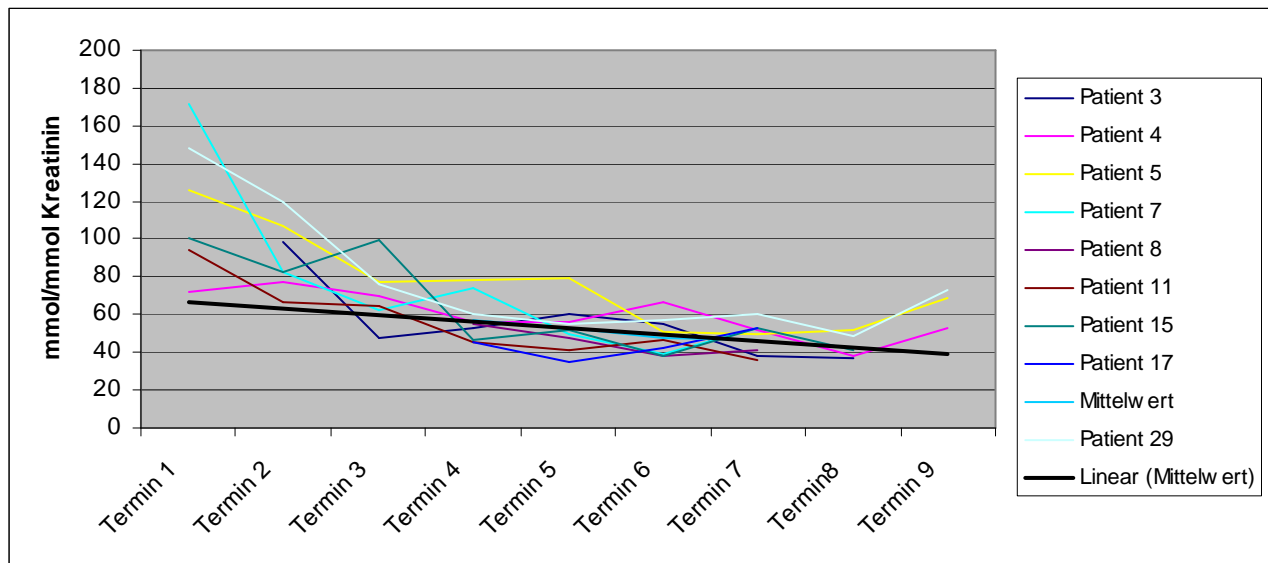


Diagramm 40: Verhalten von PYD unter der Behandlung mit Ibandronat

### Ergebnis:

PYP war, bis auf drei Patienten, in allen Fällen vor dem Beginn der Therapie deutlich erhöht.

Als Parameter des Knochenabbaus sind sie sehr gut geeignet, den Knochenstoffwechsel widerzuspiegeln.

Im Laufe der Behandlung fielen die Werte von PYP stark ab und bewegten sich am Ende der Behandlung zum Teil im Referenzbereich der Norm.

Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass unter der Therapie mit Ibandronat der Knochenabbau bzw. der Knochenumbau stark verringert wird.

Aus diesen Gründen eignet sich PYP sehr gut, um den Verlauf und das Ansprechen auf die Therapie zu überprüfen.

Da der Parameter nur bei sehr wenig Patienten regelmäßig bestimmt wurde, ist es nicht möglich eine Aufteilung in die unterschiedlichen klinischen Typen durchzuführen und einen eventuellen Unterschied aufzuzeigen.

## Diskussion

Wie bei jeder retrospektiven Auswertung gab es auch bei dieser Arbeit einige Probleme bei der Auswertung der Krankenakten. Das größte Problem war die Unvollständigkeit mancher Krankenakten, sodass es bei einigen Patienten nicht möglich war einen genauen Verlauf der Parameter aufzuzeigen, oder es fehlten die erforderlichen Daten gänzlich. Auch ist in einer retrospektiven Untersuchung eine Einflussnahme auf das Untersuchungsprogramm und somit eine Vereinheitlichung der Therapiekonzepte bei den einzelnen Patienten nicht möglich, welches sich besonders in den Ibandronat-Dosen zeigt. So schwankt die applizierte Menge bei den einzelnen Patienten erheblich.

Ein Faktor, der für die erhöhte Frakturrate bei Patienten mit Osteogenesis imperfecta verantwortlich gemacht wird, ist eine reduzierte Knochenmasse. Aus diesem Grund wäre es sinnvoll ein Messverfahren zu finden, das jederzeit eingesetzt werden kann, kostengünstig und wenig invasiv ist. Eine 2004 von Min-Ho Shin in Korea durchgeführte Studie, verglich Werte für Knochendichte, die zum einen durch eine Röntgenstrahlabsorption (DXA), zum anderen durch quantitativen Ultraschall (QUS) gewonnen wurden. In dieser Studie wurde eine Korrelation zwischen QUS und BMD von 0,51-0,76 gefunden. Besonders hohe Korrelationen wurden für die BUA beim Calcaneus und der BMD am Calcaneus gefunden, welche zwischen 0,71-0,76 lagen. Zu vergleichbaren Ergebnissen kam auch Gregg EW 1997, der eine Korrelation von 0,4-0,7 feststellte.

Aus diesen Gründen scheint die Messung der Knochendichte durch Ultraschall, wie es in dieser Arbeit erfolgte, eine sehr gute Alternative zu den sehr strahlenbelastenden DXA Methoden zu sein.

Die vor der Behandlung mit Ibandronat erhobene BUA Werte lagen alle am unteren Referenzbereich der Norm, was annehmen lässt, dass bei der OI eine mangelhafte Mineralisation des Knochens vorliegt. Ein Nachteil dieser Erhebung ist, dass die Messung der BUA nicht bei allen behandelten Patienten regelmäßig vor jedem Therapiezyklus erhoben wurde, und so einige Patienten nicht in die Auswertung eingehen konnten. Somit konnten nur Verlaufskurven bei den beiden mildereren Typen der Osteogenesis imperfecta (Typ I und Typ IV) erfolgen, und der klinisch auffälligeren Typ III entzog sich einer Auswertung. Im Mittel kommt es auch bei diesen beiden Formen zu einer leichten Erhöhung der BUA, die sich allerdings in einem Bereich von 5-10% der Ausgangswerte für BUA hält.



Ein Grund für dieses Verhalten könnte darin liegen, wie es auch von Paterson und Mole beschrieben wurde, dass das defekte Kollagen des TypI und TypIV noch eine normale Mineralisation des Knochens zulässt, und der primäre Defekt in der Kollagenbiosynthese keinen besonderen Einfluss auf die sekundäre Knochenmineralisation hat. Abschließend kann aber gesagt werden dass sich die BUA sehr gut eignet, um die Diagnose bzw. den Verlauf einer Osteogenesis imperfecta zu beurteilen, und auf Grund der geringen Nebenwirkungen besonders im Kindesalter einer DXA den Vorzug gegeben werden sollte.

Die Konzentration von Calcium wird im Körper, sehr komplex reguliert. Alle Patienten lagen vor der Behandlung mit Ibandronat im Referenzbereich der Norm, was dafür spricht, dass es bei Patienten mit Osteogenesis imperfecta zu keiner Dysregulation des Calciumhaushaltes kommt bzw. das überschüssige Calcium, das beim vermehrten Umbau des Knochens entsteht über die Niere kompensiert, und mit dem Urin ausgeschieden wird. Erkennbar wird dies durch die erhöhte Konzentrationen von Calcium im Urin, die aber nach der Gabe von Ibandronat, und der damit verbunden Regulierung des Knochenumbbaus bei allen Patienten abfielen und sich auf dem Referenzbereich der Norm zu bewegten. Der Nachteil der hier gewonnen Ergebnisse liegt darin, dass es sich bei dem gewonnen Urin um Spontanurin handelt, und nicht um 24h Sammelurin, der eventuell genauere Ergebnisse erbracht hätte. Es sollte dennoch bei den Patienten regelmäßig die Serumkonzentration von Calcium kontrolliert werden, da es wie auch von CJC Williams 1996 beschrieben, vor allem bei Kinder mit Osteogenesis imperfecta im Zusammenhang mit einer aktuellen Fraktur, zu einer symptomatischen Hypercalcämie kommen kann. Vetter U. et al. berichteten bei ihren Untersuchungen von einer renale Manifestation der Osteogenesis imperfecta über bei 7% der Patienten mit einer Krankheitsverlauf auftretende Nephrolithiasis und einer Calcifizierung der Nierenpapillen. Diese ist durch die erhöhten Calciumkonzentrationen im Serum zu erklären. Kurz nach der Infusion von Ibandronat, kann es durch die Komplexbildung mit Ca zu einer vorübergehenden Hypocalcämie kommen, die aber in der Regel durch die körpereigenen Regulationsmechanismen ausgeglichen wird. Trotzdem ist es zu empfehlen einige Zeit nach der Infusion den Calciumspiegel erneut zu überprüfen, um den eventuell auftretenden Problemen einer Hypocalcämie frühzeitig entgegenwirken zu können.

P. Sarathchandra (2005) untersuchte in seinen Arbeiten das Verhalten von alkalischer Phosphatase an histologischen Präparaten. Nach enzymatischer Anfärbung konnte er die Aktivität und Lokalisation der alkalischen Phosphatase elektronenmikroskopisch sichtbar machen. Es zeigte sich eine reduzierte Aktivität sowie ein verändertes Verteilungsmuster dieses Enzyms, das für eine Dysfunktion der Osteoblasten im Vergleich zu gesunden

Knochen spricht. Der Serumspiegel der alkalischen Phosphatase scheint, nach Minisola et al. (1994) an Untersuchungen bei sieben Patienten mit OI TYP I, normal zu sein. Messungen von Barga et al. 2004 erbrachten aber das Ergebnis, dass die gesamte Serum AP und knochenspezifische AP im Vergleich zur Normalbevölkerung um 50-200% erhöht ist. Auch in dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die totale alkalische Phosphatase im Serum vor dem Beginn der Behandlung mit Bisphosphonaten deutlich über dem Referenzbereich der Norm liegt. Dies legt den Verdacht nahe, dass Patienten mit OI erhöhte Werte der AP im Serum und gleichzeitig erniedrigte Werte auf zellulärer Ebene haben können. Dies könnte auch ein gesteigerter Knochenumsatz erklären. Unter der Therapie mit Ibandronat konnte ein deutlicher Rückgang der Aktivität im Serum aufgezeigt werden. Da für die Entstehung der OI unter anderem ein Missverhältnis zwischen Knochenaufbau und Abbau gemacht wird (Villanueva 1970) spricht der Rückgang für eine Regulierung des zuvor erhöhten Knochenbaus. Dies entspricht den Ergebnisse von Shapiro et al. die in ihrer Studie an OI-Patienten das Bisphosphonat Pamidronat verwendeten und ebenfalls einen deutlichen Rückgang der AP aufzeigen konnten. Auch Pekka Arikoski et al. (2003) und Astöm et al. (1998) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Interessanter als die gesamte Serum AP scheint das knochenspezifische Isoenzym Knochen-AP zu sein. E. Aström et al. berichteten 2002 in ihren Studien ebenso S. Adami et al. 2003 über einen deutlichen Rückgang von bis zu 30% der Ausgangsaktivität. Betrachtet man die Aktivitäten der Knochen-AP vor dem Beginn der Therapie, so fällt auf, dass die Aktivität bei allen unseren Patienten im Referenzbereich der Norm liegt. Dies scheint verwunderlich, da man einen gestörten Knochenumbau für die erhöhte Frakturneigung bei der Osteogenesis imperfecta mitverantwortlich macht. In unseren Auswertungen konnten auf Grund fehlender Messdaten aber nur Patienten mit OI der Typen 1 und 4 eingehen, und hier wird angenommen, dass noch eine gewisse Ordnung im Knochenumbau vorliegt, was sich klinisch durch die bessere Prognose dieser Patienten äußert. Interessant wäre es, die Ausgangsaktivitäten von Patienten mit einer OI der Typen 2 und 3 auszuwerten, da hier mit einer deutlich höheren Aktivität gerechnet werden kann. Trotz der niedrigen Ausgangsaktivität, kommt es auch bei den Patienten mit OI Typ1 und Typ4 unter der Therapie mit Ibandronat zu einem weiteren Rückgang, dies kann als Zeichen einer weiteren Normalisierung des Knochenbaus angesehen werden. Auch hier lagen nicht genügend Daten vor, um den Verlauf bei OI Typ 3 darzustellen. Hier kann aber, wenn man sich auf die erhobenen Daten von Aström et al. und S. Adami et al stützt, mit einem deutlicheren Rückgang rechnen. Zur Überprüfung der Therapie empfiehlt es sich die Knochen-AP regelmäßig vor jeder Therapie zu bestimmen.

Die Konzentrationen von Parathormon lagen bei 90% der Patienten vor Einleitung der Therapie unter dem Referenzbereich der Norm. Eine mögliche Erklärung für dieses Verhalten könnte ebenfalls der gesteigerte Knochenumbau sein. Durch diesen ungeordneten Knochenumbau liegen die Serumkonzentrationen von Calcium sehr hoch, dies führt zu einer Suppression der Parathormonausschüttung. Somit wird die Konzentration von Calcium im Serum nicht nur durch die vermehrte Calcium-Ausscheidung im Urin konstant gehalten, sondern auch durch die niedrigen PTH Spiegel. Im Verlauf der Behandlung mit Bisphosphonaten kommt es, wie schon mehrfach erwähnt, zu einer Normalisierung des gesteigerten Knochenstoffwechsels. Damit wird weniger Calcium aus dem Knochen freigesetzt, und die PTH Konzentrationen steigen an. Analog hierzu, kommt es zu einem Abfall der Ca Konzentrationen im Urin. Wie schon im Hauptteil berichtet konnte bei Patienten mit Osteoporose eine interessante Wirkung des Parathormons entdeckt werden. Die pulsatile Gabe von PTH führt bei diesen Patienten zu einer Zunahme der Knochendichte und der Trabekel in spongiosen Knochen. Dieser Effekt könnte auch als sekundärer Effekt nach der Gabe von Ibandronat auftreten. Durch die Gabe von Ibandronat kommt es kurz nach der Infusion zu einem Abfall der Ca-Konzentration, der eventuell durch eine verstärkte PTH Ausschüttung kompensiert werden könnte. Es wäre aus diesem Grunde sehr interessant die PTH Spiegel kurz nach der Infusion zu bestimmen, um diesen möglichen Effekt besser darzustellen. Eine andere sinnvolle Überlegung wäre, ob man nicht die Bisphosphonattherapie mit einer pulsatilen Gabe von PTH kombinieren sollte, um somit einen noch deutlicheren Anstieg der Knochendichte zu erzielen. Diese Ergebnis entspricht denen von Glorieux et al. und F. Rauch et al. Bei ihnen kam es unter der Therapie mit Pamidronat bei Patienten mit Osteogenesis imperfecta zu einem durchschnittlichen Anstieg von etwa 30% bei den Parathormonkonzentrationen. Berücksichtigt man diese Ergebnisse, empfiehlt es sich die PTH-Konzentrationen vor allem im Verlauf zu bestimmen, um einen Effekt der Therapie zu dokumentieren. Neben dem Parathormon spielt auch das Vit-D3 eine wichtige Rolle für den Calcium-Haushalt des Körpers. Sieht man sich die Ausgangswerte von Vit-D3 an, so fällt auf, dass 90% der OI-Patienten im unter Bereich der Normwerte für Vit-D3 liegen. Dies kann mehrere Ursachen haben. Zum einen dürfte auch hier der gesteigerte Knochenumbau mit der vermehrten Calcium-Freisetzung zu einer Suppression der Synthese von Vit-D3 führen, zum anderen darf man auch nicht außer Acht lassen, dass ein Großteil der Patienten sich die meiste Zeit in geschlossenen Räumen aufhalten, sei es zur Vermeidung von Traumata im Freien, oder während der Behandlung ihrer Frakturen. Hierdurch fehlt die, für die Synthese benötigte UV-Strahlung, folglich wird weniger Vit-D3 synthetisiert. Im Verlauf kommt es zu keinem

deutlichen Anstieg, und die Konzentrationen schwanken bei manchen Patienten während der Behandlung sogar erheblich. Man sollte auch nicht außer Betracht lassen, dass Vit-D3 sehr stark von der Nahrungsaufnahme abhängig ist, und somit solche Schwankungen möglich sind. Wenn man sich diese Ergebnisse betrachtet, empfiehlt es sich die Vit-D3 Werte vor der Therapie zu bestimmen und wenn sie niedrig sind eventuell eine Vit-D3 Gabe in Erwägung zu ziehen. Eine Therapiekontrolle anhand von Vit-D3 scheint nicht sinnvoll zu sein, da einfach zu viele Faktoren für die Vit-D3 Synthese eine Rolle spielen. Unter anderem berichteten S.Adami et al. 2003 ebenso wie Jun Iwamoto et al. 2003 über das Verhalten von Prokollagen-1-Peptid unter der Behandlung mit Bisphosphonaten. Beide konnten aufzeigen, dass es zu einem Abfall von bis zu 30% gegenüber der Ausgangskonzentration, unter Therapie kommt. Dies ist, wie schon bei den anderen Parametern des Knochenstoffwechsels zuvor, nicht verwunderlich da es zu einer Normalisierung des zuvor gesteigerten Knochenumbaus kommt. Anders aber als bei S. Adami und Jun Iwamoto lagen bei uns die gewonnen Ausgangswerte bei nahezu allen Patienten im Referenzbereich der Norm. Diesem Ergebnis sollte man aber nicht zuviel Beachtung schenken, da nur bei 20% der Patienten die Konzentration von Prokollagen-1-Peptid bestimmt wurde. Es wäre also interessant zu wissen, ob sich Unterschiede zwischen den einzelnen OI Typen ergeben würde, wenn man den Verlauf und die Ausgangswerte getrennt aufzeigen würde. Dies war im Rahmen dieser retrospektiven Studie aus den vorher genannten Gründen aber nicht möglich. Trotzdem kam es auch bei unseren Patienten zu einem leichten Rückgang unter der Therapie. Im Bezug auf die wichtige Stellung von Prokollagen-1-Peptid in der Knochenbildung, empfiehlt es sich die Konzentrationen bei jedem Patienten zu bestimmen, um so einen positiven Therapieverlauf zu dokumentieren. Als letztes betrachten wir hier noch mal das Verhalten der Kollagen-Crosslinks Desoxypyridinolin (DPD) und Pyridinolin (PYD).

In einer von Ruud A. Bank et al. 2000 veröffentlichten Arbeit wird auf die Rolle der Kollagenfibrillen in der Pathogenese der OI, mit besonderem Augenmerk auf das Verhalten der Cross-links, eingegangen. Sie konnten zeigen dass die Knochen bei Patienten mit Osteogenesis imperfecta weniger „crosslinked-peptide“ enthalten. Innerhalb der verschiedenen OI-Typen gibt es Unterschiede in dem Aufbau des Kollagens und seiner Quervernetzung, was eine mögliche Erklärung der unterschiedlichen Klinik sein könnte. S.Adami et. al betrachteten die Konzentration von „crosslinked-peptiden“ und sie kamen zu dem gleichen Ergebnis wie wir, dass die Ausscheidung dieser Peptide deutlich im Urin erhöht ist. Dies könnte erklären dass Crosslinks zwar im ausreichenden Maße synthetisiert werden, es aber durch geometrische Ungleichheit bzw. Mutationen innerhalb der Kollagenhauptketten zu

keinem Einbau und somit keiner Quervernetzung der Kollagenfibrillen kommt. In unserer Arbeit lagen die Ausgangswerte für DPD und PDP zum Teil bis zu 500% über dem Referenzbereich der Norm. Unter der Therapie mit Ibandronat kam es, wie bei S. Adami et al unter Therapie mit Neridronat, zu einem deutlichen Rückgang der Crosslink-Konzentrationen im Urin. Eine Erklärung wäre die Verminderung des Kollagenabbaus von DPD und PYD. Abschließend kann man sagen, dass sich eine optimale Therapie der Osteogenesis imperfecta aus drei Teilen zusammensetzt.

Zum einen spielt die Physiotherapie eine wichtige Rolle, da durch Aufbau eines kräftigen Muskelapparates Trauma besser abgefangen werden können und somit die Frakturrate sinkt. Die zweite wichtige Rolle spielen orthopädische Eingriffe, und seit der Einsatz von Teleskopnägeln möglich ist, bietet sich eine elegante und praktische Möglichkeit, die Frakturrate der langen Röhrenknochen durch einen intramedullären Kraftträger zu senken. Die wichtigste Rolle spielt aber die medikamentöse Therapie, es scheint wie mehrerer Studien belegen, mit den Bisphosphonaten eine akzeptable Lösung gefunden worden zu sein, auch wenn sie noch nicht die optimale Therapie darstellen. Es kommt zu einer Zunahme und Normalisierung der Knochendichte. Dies äußert sich klinisch, wie unter anderem Aström et al zeigten durch einen Rückgang der Frakturrate, einer Schmerzreduktion und einer Zunahme an Körpergewicht und Körperlänge. Welches der bisher bekannten Bisphosphonate sich nun am besten für die Therapie einer Osteogenesis imperfecta eignet, ist noch nicht endgültig geklärt und könnte nach Abschätzung der Risiken im Rahmen einer prospektiven Studie erörtert werden. Ob man aus ethnischen Gründen eine Placebo-Gruppe hinzufügen sollte, bleibt dahingestellt.

Eine weitere zu klärende Frage, wäre auch ob man eine medikamentöse Therapie mit Bisphosphonaten mit der pulsatilen Gabe von PTH, der oralen Gabe von Vit-D3 und Calcium kombinieren sollte. Auf jeden Fall, sollten die hier erwähnten Laborparameter regelmäßig bei allen OI-Patienten mitbestimmt werden, um somit eine optimale Therapiesteuerung zu erzielen und noch ungeklärte Fragen an einem größeren Patientenkollektiv klären zu können. Welche Ergebnisse eine mögliche Gentherapie bringen würde, wird die Zukunft zeigen.

## Zusammenfassung

Der menschliche Knochen wird fälschlicherweise oft als totes Gewebe bezeichnet, denn er ist einer Vielzahl von unterschiedlichen Aufbau-, Abbau-, und Umbauprozessen unterworfen.

Wie in jedem anderen Gewebe, kann es auch im Knochengewebe zu den unterschiedlichsten Störungen dieser Prozesse kommen.

Eine Vielzahl von Erkrankungen die das Knochensystem betreffen, haben hormonelle Dysregulationen übergeordneter Zentren als Ursachen und den Knochen als Manifestationsort. Es gibt aber auch einige Krankheiten die vom Knochengewebe selbst ausgehen.

Eine der schlimmsten Krankheiten die den Knochen selbst betreffen, dürfte die Osteogenesis imperfecta sein. Bei dieser Krankheit kommt es auf Grund verschiedener Ursachen zu einer verminderten Knochenfestigkeit und als Folge zu einer erhöhten Frakturrate.

Eine erste Einteilung der Osteogenesis imperfecta erfolgte 1979.

Seitdem hat sich nicht nur diese Einteilung verfeinert, es konnten auch erste Einblicke in den Pathomechanismus dieser Krankheit gefunden werden. Es bleiben aber noch eine Menge Fragen offen, z.B. wie es trotz des gleichen Genotyps zu so unterschiedlichen Phänotypen kommen kann.

Die Patienten selbst sind, je nach Schwere der Erkrankung, meist nicht in der Lage am normalen sozialen Leben teilzunehmen. Somit stellt die OI nicht nur ein körperliche sondern auch mit einer enormen seelischen Belastung dar.

In letzten Jahren wurde eine Vielzahl unterschiedlicher medikamentöser Therapien getestet, ohne einen wirklichen Erfolg erzielen zu können.

In letzter Zeit wurden verstärkt Bisphosphonate in der Therapie der Osteogenesis imperfecta eingesetzt und es zeigten sich erste Erfolge ab, trotzdem ist die Therapie dieser Krankheit immer noch als unbefriedigend anzusehen.

Es gibt eine Vielfalt unterschiedlicher Bisphosphonate, die sich in ihren Seitenketten unterscheiden. In der Literatur wurden einige schon in klinischen Studien beschrieben mit viel versprechenden Ergebnissen.

In dieser Arbeit betrachten wir den Einfluss des Bisphosphonats Ibandronat (Handelsname: Bondronat) auf den Knochenstoffwechsel und die Knochendichte bei Patienten mit Osteogenesis imperfecta.

Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden die Krankenakten von insgesamt 29 Patienten ausgewertet, die sich einer Therapie mit Ibandronat unterzogen haben.

Hierbei wurde ein Schwerpunkt auf die Knochendichte gelegt, die von uns mittels einer Ultraschallmessung des Calcaneus ermittelt wurde. Der Ultraschall eignete sich besonders als wenig belastende Untersuchungsmethode zur Bestimmung der Knochendichte.

Es konnte gezeigt werden, dass es bei den Patienten zu einem Anstieg der Knochendichte kam, und sich somit auch die Stabilität der Knochen erhöhte.

Ein zweiter Schwerpunkt wurde auf die verschiedenen Parameter des Knochenstoffwechsels gelegt. Es wurden diese Parameter vor dem Beginn der Therapie mit dem Referenzbereich der Norm verglichen. Dabei konnte gezeigt werden dass vor allem die Parameter die für den Knochenabbau verantwortlich sind, deutlich über den Normwerten lagen. Unter der Therapie kam es zu einer Regulierung des Knochenstoffwechsels und die Werte näherten sich dem Referenzbereich der Norm an. Wo möglich wurde versucht eine Unterteilung in die verschiedenen OI- Typen durchzuführen und somit einen möglichen Unterschied zu erkennen.

Das Ergebnis dieser Studie war, dass alle Patientin von einer Therapie mit Ibandronat profitieren, dabei kam es zu einer deutlichen Regulation des zu Beginn gesteigerten Knochenstoffwechsels. Es konnte, wie in den anderen Studien zuvor gezeigt, auch Bondronat wirkungsvoll als ein Pfeiler der Therapie der OI eingesetzt werden.

Zum jetzigen Zeitpunkt bleibt zu sagen, dass die optimale Therapie der Osteogenesis imperfecta aus drei Pfeilern besteht, die sich aus der medikamentösen, physiotherapeutischen und orthopädischen Therapie zusammensetzt.

## Quellen

1. Adams J.E  
Single and dual energy X-ray absorptiometry  
Eur Radiol. 7 (1997) 20-31
2. Adami S, Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, Braga V, Rossini M, L Tato L  
Intravenous Neridronate in Adults with Osteogenesis imperfect  
Journal of Bone and mineral research 2000 Mar;15(3):599-604
3. Arikoski P, Silverwood B, Tillmann V, Bishop NJ  
Intravenous pamidronate treatment in children with moderate to severe osteogenesis imperfecta: assessment of indices of dual x-ray absorptiometry and bone metabolic markers during the first year of therapy  
Bone 2004 Mar;34(3):539-46
4. Astöm E, Sonderhall S  
Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta  
Arch Dis Child. 2002 May;86(5):356-64.
5. Banerjee, Shortland GJ, Evans WD, Gregory JW  
Osteogenesis imperfecta and intravenous pamidronate  
Arch. Dis. Child. 2002 Dec;87(6):562-3
6. Bank RA, Tekoppele JM , Janus G, Wassen M , Pruijus H , van der Sluijus H, Sakkers R  
Pyridium Cross-Links in Bone of Patients with Osteogenesis Imperfecta: Evidence of a Normal Intrafibrillar Collagen Packing  
Journal of Bone and Mineral Research 2000 Jul;15(7):1330-6



7. Bartl R, Frisch B  
Das Bisphosphonat-Manual: Wirkungen, Indikationen, Strategien, Trends  
Blackwell Wissenschafts-Verlag  
Berlin-Wien 2001
8. Bembi B, Parma A, Bottega M, Ceschel S, Zanatta M, Martini C, Ciana G  
Intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta.  
J. Pediatr 1997 Oct;131(4):622-5
9. Bossy E, Padilla F, Peyrin F, Laugier P  
Three-dimensional simulation of ultrasound propagation through trabecular bone structures measured by synchrotron microtomographie  
Phys Med Biol. 2005 Dec 7;50(23):5545-56
10. Braga V, Gatti D, Rossini M, Colapietro F, Battaglia E, Viapiana O, Adami S  
Bone turnover markers in patients with osteogenesis imperfecta  
Bone 2004 Jun;34(6):1013-6.
11. Cann C.E  
Quantitative CT for determination of bone mineral density: a review  
Radiology. 1988 Feb;166(2):509-22. Review.
12. Cepollaro C, Gonnelli S, Pondrelli C, Montagnani A, Martini S, Bruni D, Gennari C  
Osteogenesis Imperfecta: Bone Turnover, Bone density, and Ultrasound parameters  
Calcif Tissue Int. 1999 Aug;65(2):129-32
13. Chines A, Petersen DJ, Schranck FW, Whyte MP  
Hypercalciuria in children severely affected with osteogenesis imperfecta.  
J Pediatr 1991 Jul;119(1 ( Pt 1)):51-7
14. Cosman F, Herrington B, Himmelstein L, Lindsay R  
Radiographic absorptiometry: a simple method for determining bone mass  
Osteoporos Int. 1991 Oct; 2(1):34-8.

15. Craig B. Langman  
Editorial: Improvement of Bone in Patients with osteogenesis imperfecta treated with Pamidronate- Lessons from biochemistry  
The Journal of clinical endocrinology & metabolism 1988 Jan;3: 984-985
16. Devogelaer JP  
New uses of bisphosphonates: Osteogenesis imperfecta  
Curr Opin Pharmacol. 2002 Dec;2(6):748-53. Review.
17. Diagnostic medical systems  
UBIS 3000: bildgebendes Osteodensitometer auf Ultraschallbasis  
Biomed Tech (Berl.) 1997, 42: 339-340
18. DiMeglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M  
Intravenous pamidronat treatment of children under 36 months of age with osteogenesis imperfecta  
Bone. 2004 Nov;35(5):1038-45.
19. Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, DeCaro KR, Bohach D, Gibson KS, Warman ML  
Intravenous Bisphosphonate Therapy in Children With Osteogenesis imperfecta  
Pediatrics 2003 Mar;111(3):573-7
20. Fleisch H  
Bisphosphonates in Bone Disease: From the Laboratory to the Patient  
Academic Press, London, 2000 4.Auflage
21. Glorieux FH  
Experience with bisphosphonates in osteogenesis imperfecta.  
Pediatrics. 2007 Mar;119 Suppl 2:S163-5.
22. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R.  
Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta.  
N Engl J Med 1998;339:947-52

23. Ha-Vinh R, Alanay Y, Bank RA, Campos-Xavier AB, Zankl A, Superti-Furga A, Bonafe L  
Phenotypic and Molecular Characterization of Bruck Syndrom ( Osteogenesis Imperfecta with contractures of Large Joints) caused by a recessive Mutation in PLOD2  
American Journal of Medical Genetics 2004 Dec1;131(2):115-120
24. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y  
Effect of treatment with alendronate in osteogenesis imperfecta type 1: a case report.  
Keio J Med. 2004 Dec;53(4):251-5
25. Kröger H, Heikkinen J, Laitinen K; Kotaniemi.  
Dual-energy x-ray absorptiometry in normal women: a cross-sectional study of 717 Finnish volunteers.  
Osteoporos Int. 1992 May;2(3):135-40.
26. Leonhardt H., Tillmann B., Töndury G. Zilles K.  
Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas/ Rauber/ Kopsch: Band 1.  
Bewegungsapparat  
George Thieme Verlag, Stuttgart, 1998, 2. Auflage
27. Löffler, Petrides  
Biochemie und Pathobiochemie  
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1997, 6. Auflage
28. Mazess RB, Wahner HM  
Nuclear medicine and densitometry  
In: „ Osteoporsis, Aetiolyg, Diagnosis and Management”  
Raven Press, New York, 1988 1.Auflage

29. Munns C, Rauch F, Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH  
Delayed Osteotomy but not fracture healing in Pediatric Osteogenesis Imperfecta Patients receiving Pamidronate  
Journal of Bone and mineral Research 2004 Nov; 19(11):1779-86
30. Nishi Y, Hamamoto K, Kajiyama M, Ono H, Kihara M, Jinno K  
Effect of long-term calcitonin therapy by injections and nasal spray on the incidence of fractures in osteogenesis imperfecta  
J. Pediatr 1992 Sep;121(3):477-80
31. Paterson CR.  
Osteogenesis imperfecta and other heritable disorders of bone  
Bailliere`s Clin Endocrinol Metab 1997;11(1):195-213
32. Peppler WW, Mazess RB  
Total body mineral and lean body mass by dual-photon absorptiometry. I. Theory and measurement procedure.  
Calcif Tissue Int. 1981;33(4):353-9.
33. Prockop DJ, Colige A, Helminen H, Khillan JS, Pereira R, Vandenberg P,  
Mutations in type I procollagen that causes osteogenesis imperfecta. Effects of the mutations on the assembly of collagen into fibrils, the basis of phenotypic variations and potential antisense therapies.  
J Bone Miner Res 1993 Dec;8 Suppl 2:S489-92
34. Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L, Glorieux FH  
Bone Mass, Size, and Density in Children and Adolescents With Osteogenesis imperfecta: Effect of Intravenous Pamidronate Therapy  
Journal of Bone and mineral Research 2003 Apr;18(4):610-4.

35. Rauch F, Plotkin H, Travers R, Zeitlin L, Glorieux FH.  
Osteogenesis imperfecta types 1, 2 and 4: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism.  
J. Clin Endocrinol Metab 2003 Mar;88(3):986-92.
36. Sakkers R, Kok D, Engelbert R, van Dongen A, Jansen M, Pruijs H, Verbout A, Schweitzer D, Ulterwaal C  
Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomised placebo-controlled study  
Lancet. 2004 May 1;363(9419):1427-31.
37. Sarathchandra P, Cassella JP, Ali SY  
Enzyme histochemical localisation of alkaline phosphatase activity in Osteogenesis imperfecta bone and growth plate: A preliminary study  
Micron. 2005;36(7-8):715-20
38. Schiebler TH., Schneider F.  
Histologie: Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie: Unter Berücksichtigung der Histophysiologie / Junqueira L.C./ Carneiro J.  
Springerverlag, Berlin Heidelberg, 1991, 3. Auflage
39. Shin MH, Kweon SS, Park KS, Heo H, Kim SJ, Nam HS, Jeong SK, Chung EK, Choi JS  
Quantitative Ultrasound of the Calcaneus in a Korean Population: Reference Data and Relationship to Bone Mineral Density Determined by Peripheral Dual X-ray Absorptiometry  
J Korean Med Sci 2005;20:1011-6
40. Sillence DO, Senn A., Danks DM.  
Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta  
J Med Genet 1979 Apr;16(2):101-16

41. Tanko LB, Mouritzen U, Lehmann HJ, Warming L, Moelgaard A, Christgau S, Qvist P, Baumann M, Wiczorek L, Hoyle N, Christiansen C  
Oral ibandronate: changes in markers of bone turnover during adequately dosed continuous and weekly therapy and during different suboptimally dosed treatment regimes  
Bone 2003 Jun;32(6):687-93
42. UBIS 5000. Ultraschall-Knochendichte-Scanner. Bedienerhandbuch.  
DMS Diagnostic Medical Systems. Ausgabe April 1998
43. Unal E, Abaci A, Bober E, Buyukgebiz A  
Oral Alendronate in Osteogenesis Imperfecta  
Indian Pediatr. 2005 Nov;42(11):1158-60
44. Vetter U, Pontz B, Zauner E, Brenner RE, Spranger J.  
Osteogenesis imperfecta: a clinical study of the first ten years of life  
Calcif Tissue Int 1992 Jan;50(1):36-41
45. Williams CJ, Smith RA, Ball RJ, Wilkinson H  
Hypercalcaemia in osteogenesis imperfecta treated with pamidronate  
Arch. Dis. Child. 1997 Feb;76(2):169-70
46. Wright NM.  
Just taller or more bone? The impact of growth hormone on osteogenesis imperfecta and idiopathic juvenile osteoporosis.  
J. Pediatr 1979;95(5 pt 1):807-11

VORNAME	NACHNAME									
GEB.:	GESCHLECHT:									
DOSIS:	THERAPIEDAUER									
	TERMIN	1	2	3	4	5	6	7	8	9
PARAMETER										
BUA										
CA-Serum										
Phosphat-Serum										
CA-Urin										
Mg										
AP										
Knochen-AP										
PTH										
Vit D3										
Pro-coll-I-Peptid										
DPD										
PYD										

