

Aus der
Orthopädischen Universitätsklinik mit Poliklinik Tübingen

**Radiologische und funktionelle Ergebnisse der operativen
Versorgung der oberen Extremität bei Patienten mit
Osteogenesis imperfecta**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
Tübingen**

vorgelegt von

Saager, Marie Charlotte

2020

Aus der
Orthopädischen Universitätsklinik mit Poliklinik Tübingen

**Radiologische und funktionelle Ergebnisse der operativen
Versorgung der oberen Extremität bei Patienten mit
Osteogenesis imperfecta**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
Tübingen**

vorgelegt von

Saager, Marie Charlotte

2020

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Professor Dr. N. Wülker
2. Berichterstatter:	Professor Dr. Dr. S. Reinert
Tag der Disputation:	26.10.2020

Widmung

Ich widme diese Dissertation meinen Eltern Catherine und Klaus, sowie meinem Partner Sven-Eric für die jahrelange, liebevolle Unterstützung während des Studiums.

Ihr habt mich mein ganzes Leben unterstützt, hinter mir gestanden und in jeder schwierigen Situation meine Hand gehalten. Ich danke euch von tiefstem Herzen für den nie abbrechenden Glauben an mich und das Gefühl nie alleine auf der Welt zu sein. Ohne euch wäre ich nicht zu dem Menschen geworden, der ich jetzt bin.

In Liebe eure Marie

I Inhaltsverzeichnis:

I	Inhaltsverzeichnis:	I
II	Abbildungsverzeichnis	III
III	Tabellenverzeichnis	V
IV	Abkürzungsverzeichnis	VII
1.	Einleitung	1
1.1	Klassifikation	4
1.2	Klinik.....	8
1.3	Diagnostik	16
1.4	Therapie	17
1.4.1	Medikamentöse Therapie	17
1.4.2	Operative Therapie.....	21
1.4.3	Rehabilitation.....	24
1.5	Prognose.....	25
1.6	Fragestellung	26
2.	Material und Methoden	28
2.1	Patienten	28
2.1.1	Patientendaten	30
2.1.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien	30
2.2	Material	31
2.2.1	Röntgenbilder	31
2.2.2	Pediatric Evaluation of Disability Inventory.....	31
2.3	Methoden	33
2.3.1	Röntgen-morphologisch	33
2.3.2	Pediatric Evaluation of Disability Inventory.....	34
2.3.2.1	Zusammentragen der Rohwerte.....	35
2.3.2.2	T-Werte.....	38
2.3.2.3	Skalierte Werte.....	39
2.3.2.4	Konfidenzintervall.....	39
2.3.2.5	Interpretation der Werte.....	40
2.4	Ethik	40
2.5	Datenschutz	41
3.	Ergebnisse	42
3.1	Röntgen-morphologisch	42
3.1.1	Präoperativ	42
3.1.2	Postoperativ.....	44
3.1.3	Therapie	46
3.2	PEDI-Auswertung prä- und postoperativ.....	48
3.2.1	Präoperativ	48

3.2.2 Postoperativ.....	50
3.3 Prä- und postoperative Daten im Gesamtvergleich	53
3.4 Fallbeispiele	64
3.4.1 Fallbeispiel 1.....	64
3.4.2 Fallbeispiel 2.....	65
4. Diskussion	72
4.1 Zusammenfassung der Fragestellung.....	72
4.2 Limitation der Studie	72
4.3 Vergleich der Ergebnisse der Studie.....	73
5. Zusammenfassung	78
6. Literaturverzeichnis.....	80
Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	
Danksagung	

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Neue OI Klassifikation kombiniert mit ursächlichen Genen [16].....	7
Abbildung 2: Röntgenologische Darstellung von Deformitäten und Frakturen, sowie deren operative Versorgung	10
Abbildung 3 [20]: Röntgenologische Darstellung der unteren Extremität bei OI Typ III	11
Abbildung 4: Ossifikation der Membrana interossea bei einer Patientin mit OI Typ V, röntgenologische Darstellung des linken Unterarms	12
Abbildung 5: Röntgenologische Darstellung von Deformität und Korrektur[20].	13
Abbildung 6: Wachstumsverlauf bei Kindern mit OI-Typ I und Typ III	13
Abbildung 7: Darstellung der sklerotischen Linien oberhalb der Wachstumsfuge nach mehrfacher Bisphosphonattherapie [6].....	19
Abbildung 8 [20]: Stabilisierung einer Fraktur bei OI-Typ IV.....	23
Abbildung 9: Eingeschlossene Patienten an der Studie	29
Abbildung 10 : Messung der Elongationslänge des FD-Nagels zu zwei postoperativen Zeitpunkten	34
Abbildung 11: Darstellung des PEDI Teil II und III, „Unterstützung durch Betreuungsperson und Modifikation“	37
Abbildung 12: Graphische Verteilung der OP-Indikationen	42
Abbildung 13: Röntgenologische Darstellung einer operativen Versorgung einer Fraktur des rechten Humerus mittels FD-Nagel bei einem Patienten mit OI-Typ III.....	43
Abbildung 14: Röntgenologische Darstellung eines rechten Humerus.....	44
Abbildung 15: Graphische Darstellung der Messung der Ausfuhr des FD-Nagels im rechten Humerus zu zwei Zeitpunkten	46
Abbildung 16: Graphische Darstellung der Einzelwerte der Kategorie I „funktionelle Fertigkeiten“, präoperativ aller Patienten.....	48
Abbildung 17: Graphische Darstellung der Einzelwerte der Kategorie II „Unterstützung durch Betreuungspersonen“, präoperativ aller Patienten.	49

Abbildung 18: Graphische Darstellung der Einzelwerte der Kategorie I „funktionelle Fertigkeiten“, postoperativ aller Patienten	51
Abbildung 19: Graphische Darstellung der Einzelwerte der Kategorie II „Unterstützung durch Betreuungspersonen“, postoperativ aller Patienten.	51
Abbildung 20: Boxplot-Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler der untersuchten Patienten, bezogen auf Kategorie I „funktionelle Fertigkeiten“ in Selbstversorgung, Mobilität und sozialen Kompetenzen.....	55
Abbildung 21: Boxplot-Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler der untersuchten Patienten, bezogen auf Kategorie II „Unterstützung durch Betreuungspersonen“ in Selbstversorgung, Mobilität und sozialen Kompetenzen	56
Abbildung 22: Boxplot-Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler der untersuchten Patienten, bezogen auf Kategorie I „funktionelle Fertigkeiten“ unterteilt nach weiblichen und männlichen Geschlechts	60
Abbildung 23: Boxplot-Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler der untersuchten Patienten, bezogen auf Kategorie I „funktionelle Fertigkeiten“ unterteilt nach mit/ohne Migrationshintergrund	62

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassische Klassifikation der OI nach Sillence et al.....	4
Tabelle 2 : Genetische und klinische Klassifikation der OI-Typen.....	5
Tabelle 3: Klassifikation von OI in Anlehnung an Sillence et al.[6].....	14
Tabelle 4: Rehabilitationsstrategien bei Osteogenesis imperfecta [38].....	24
Tabelle 5 : Patientendaten, der in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten.....	30
Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien des Studienkollektivs	31
Tabelle 7: Subskalen der PEDI-Bereiche Selbstversorgung, Mobilität und soziale Kompetenzen, bezogen auf Kategorie I [63]	36
Tabelle 8: Fähigkeiten aus den Bereichen Selbstversorgung, Mobilität und soziale Kompetenzen	36
Tabelle 9: Indikationen der operativen Versorgung	42
Tabelle 10: Anzahl durchschnittlich benötigter Osteotomien bei der Versorgung der oberen Extremität	44
Tabelle 11: Graphische Darstellung der Elongationslänge der FD-Nägel pro Jahr...	45
Tabelle 12: Darstellung von Komplikationsrate und –grund, bezogen auf die FD-Nagelung des Patientenkollektivs.....	47
Tabelle 13: Auflistung der durchschnittlichen skalierten Werte der Kategorie I „funktionelle Fähigkeiten“ des Patientenkollektivs, mit SEM zum präoperativen Zeitpunkt.....	48
Tabelle 14: Auflistung der durchschnittlichen skalierten Werte der Kategorie II „Unterstützung durch Betreuungspersonen“ des Patientenkollektivs, mit SEM zum präoperativen Zeitpunkt.....	49
Tabelle 15: Auflistung der T-Werte inkl. SEM von Kategorie I "funktionelle Fertigkeiten" und Kategorie II "Unterstützung durch Betreuungspersonen" von Patient 1, zum präoperativen Zeitpunkt.....	50
Tabelle 16: Auflistung der T-Werte inkl. SEM von Kategorie I "funktionelle Fertigkeiten" und Kategorie II "Unterstützung durch Betreuungspersonen" von Patient 8, zum präoperativen Zeitpunkt.....	50

Tabelle 17: Auflistung der durchschnittlichen skalierten Werte der Kategorie I „funktionelle Fertigkeiten“ des Patientenkollektivs, mit SEM zum postoperativen Zeitpunkt.....	52
Tabelle 18: Auflistung der durchschnittlichen skalierten Werte der Kategorie II „Unterstützung durch Betreuungspersonen“ des Patientenkollektivs, mit SEM zum postoperativen Zeitpunkt	52
Tabelle 19: Auflistung der T-Werte inkl. SEM von Kategorie I "funktionelle Fertigkeiten" und Kategorie II "Unterstützung durch Betreuungspersonen" von Patient 1, zum postoperativen Zeitpunkt	52
Tabelle 20: Auflistung der T-Werte inkl. SEM von Kategorie I "funktionelle Fertigkeiten" und Kategorie II "Unterstützung durch Betreuungspersonen" von Patient 8, zum postoperativen Zeitpunkt	53
Tabelle 21: Darstellung der durchschnittlichen skalierten Werte prä- und postoperativ der Kategorie I „funktionelle Fertigkeiten“ von 22 Patienten, bezogen auf Selbstversorgung, Mobilität und Soziales.....	57
Tabelle 22: Darstellung der durchschnittlichen skalierten Werte prä- und postoperativ der Kategorie II „Unterstützung durch Betreuungspersonen“ von 22 Patienten, bezogen auf Selbstversorgung, Mobilität und Soziales.....	57
Tabelle 23: Darstellung der T-Werte prä- und postoperativ der Kategorie I von Patient 1 und 8, bezogen auf die Kategorie I „funktionelle Fertigkeiten“ in Selbstversorgung, Mobilität und Sozialen	58
Tabelle 24: Darstellung der T-Werte prä- und postoperativ der Kategorie II von Patient 1 und 8, bezogen auf die Kategorie II „Unterstützung durch Betreuungspersonen“ in Selbstversorgung, Mobilität und Sozialen	58
Tabelle 25: Auflistung der skalierten Werte mit Standardfehler des Patienten 16 zu drei Zeitpunkten, bezogen auf die Kategorie I „funktionelle Fertigkeiten“	67
Tabelle 26: Auflistung der skalierten Werte mit Standardfehler des Patienten 16 zu drei Zeitpunkten, bezogen auf die Kategorie II „Unterstützung durch Betreuungspersonen“	68

IV Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BRIL	Knochen-beschränktes, interferon-induziertes Transmembranprotein-artiges Protein
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
DEXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry
d.h.	das heißt
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ESIN	elastisch-stabiler intramedullärer Nagel
FD-Nagel	Fassier-Duval-Nagel
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
ICIDH	International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps
insg.	insgesamt
OI	Osteogenesis imperfecta
OP	Operation
PEDF	Pigmentepithel-abgeleiteter Faktor
PEDI	Pediatric Evaluation of Disability Inventory
SDD	Smallest Detectable Difference
SEM	Standardmessfehler
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem

1. Einleitung

Die Dissertation beschäftigt sich mit der Erkrankung Osteogenesis imperfecta (OI) und geht dabei vor allem auf orthopädisch-operative Aspekte hinsichtlich der operativen Stabilisierung der oberen Extremität ein.

OI ist eine in der Regel meist autosomal-dominant vererbte Erkrankung, welche nicht nur durch eine erhöhte Fragilität der Knochen, sondern auch verminderte Knochendichte charakterisiert wird. Diese Eigenschaften können sekundär zu Deformitäten und Frakturen führen.

Es handelt sich im Hinblick auf die klinische Ausprägung und auch den genetischen Hintergrund um eine sehr heterogene Krankheit [1].

Mit einer Inzidenz von ca. 1-2:10 000 gehört die OI zu den häufigsten vererbten Skelettdysplasien [2-5]. Sie stellt eine Erkrankungsgruppe dar, welche in ihrer klassischen Erscheinungsform eine beeinträchtigte Kollagen-I-Bildung in quantitativer und/oder qualitativer Form aufweist. Aus einer Mutation im Kollagen Typ I, welches ein Strukturprotein für Knochen, Sehnen, Bänder, Haut und auch Skleren darstellt, resultiert eine Osteogenesestörung und erhöhte Knochenfragilität. Dies kann nicht nur zu Frakturen und Wachstumsstörungen führen, sondern auch zu schweren Achsabweichungen der Extremitäten und einer Skoliose [6]. Milde Formen können zu Gelegenheitsfrakturen, schwerere Ausprägungen (intrauterin oder postnatal) zum Tode führen [1].

Die meisten OI-Fälle beruhen auf autosomal-dominanten Varianten in den Genen für Typ-I-Kollagen-Synthese, zu 2/3 der Fällen COL1A1 und 1/3 der Fällen COL1A2, was zu einer verminderten Bildung oder Strukturveränderung des Kollagens führt [7]. Ursächlich ist eine Punktmutation auf Chromosom 7 und 17, wodurch die Synthese des Kollagens-I vermindert und eine korrekte Bildung der aus zwei alpha-1(I)-Ketten (COL1A1) und einer alpha-2(I)-Kette (COL1A2) bestehenden Kollagentripelhelix verhindert wird [1, 8]. Bei nur ca. 10% der OI-Betroffenen sind diese beiden Gene normal [6, 9-11].

Diesen Formen liegen meist einer Vielzahl rezessiver Gendefekte zugrunde. Betroffen dabei sind vor allem die Posttranslation, sowie seltener die eigentliche Bildung und Homöostase der Proteine des Knorpel- und Knochenstoffwechsels [1, 9, 10].

Sowohl Art, als auch das Ausmaß der Manifestation dieser Gendefekte sind einerseits vom exakten Genlocus, andererseits von der Mutationsart abhängig. Dies erklärt zum Teil das große Manifestationsspektrum in der klinischen Ausprägung. Stoppmutationen bspw., die einen quantitativen Mangel an Kollagen mit sich bringen, bewirken eine eher mildere Verlaufsform. „Missense“-Mutationen sind meist die Ursache der schwereren Formen, da sie die mögliche Faltung der Kollagentrippelhelix zerstören [12]. Aber selbst bei identischen Mutationen kann sich die klinische Manifestation enorm unterscheiden. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Mutation nicht alleine, sondern die Interaktion vieler Bestandteile des Weichteilstoffwechsels, ausschlaggebend sind, inwieweit sich die Erkrankung manifestiert [9, 10].

Da Kollagen Typ I als Hauptbestandteil des Bindegewebes (fast 90 % der Knochenmatrix ausmachend) essentiell für den Aufbau der Knochenmatrix ist, führen diese genetischen Veränderungen zum Verlust der Stabilität. Umgangssprachlich wird die Erkrankung deshalb auch „Glasknochenkrankheit“ genannt.

Neben dieser extremen Knochenbrüchigkeit kann sich die Erkrankung mit verschiedensten weiteren Symptomen manifestieren: blaue Skleren, Schwerhörigkeit, Kleinwuchs, Deformitäten des Skeletts, Muskelschwäche, Gelenksüberdehnungen, kardiale Probleme, Kurzsichtigkeit, weicher Schädel mit weiten Fontanellen, graublau- oder bernsteinfarbene Zähne (Dentinogenesis imperfecta) [1]. Diese Art einer genetisch bedingten Dentindysplasie kann ein Symptom des OI-Typs I darstellen oder unabhängig von der OI als eigenständige Erkrankung vorliegen. Dentinogenesis imperfecta beruht vermutlich auf einem Gendefekt bei der Bildung der Dentinmatrix und äußert sich als blaubraune Milchzahnverfärbung und bernsteinfarbenen Verfärbung der bleibenden Zähne.

Zudem kann es zur Absplitterung von Schmelz und daraus häufigeren Kariesbildung an eher untypischen Orten kommen [13].

Neben der Synthese- und Strukturstörung im Kollagen Typ I durch COL1A1/2 Mutationen, gibt es noch weitere Proteine, die bei der OI verändert sein können und für Bildung und Aufbau der Knochenmatrix relevant sind. Das Knochenbeschränkte, interferon-induzierte Transmembranprotein-artige Protein (BRIL) und der Pigmentepithel-abgeleitete Faktor (PEDF) bspw. sind Hauptbestandteile eines neuartigen intrazellulären Signalweges, welcher die Knochenmineralisierung beeinflusst. Aus einem Defekt in diesen Protein-kodierenden Genen können Skelettdeformitäten aller Schweregrade, sowie Knochenaufbaustörungen resultieren. Diese Merkmale charakterisieren die OI Typen V und VI.

Daneben existieren noch weitere Proteine, welche in den Kollagensignalweg eingreifen und bspw. die Posttranslation oder die Kollagenverarbeitung und –vernetzung maßgeblich beeinflussen. Eine Mutation der Gene der zu kodierenden Proteine Prolyl 3-Hydroxylase oder Peptidyl-Prolyl cis trans Isomerase B, kann zu abnormalen post-translationalen Kollagenmodifikationen und so zu schweren Rhizomelien und Knochendeformitäten führen. Die OI-Typen VIII und IX weisen diese Mutationen auf. Des Weiteren kann Differenzierung und Funktion von Osteoblasten durch Mutationen im Transkriptionsfaktor SP7 oder auch Proto-Onkogen Wnt-1 gestört sein. Dies kann schwere Skelettdeformitäten und auch neurologische Störungen, wie bei den OI Typen XIII und XV, mit sich bringen. Auf kognitive Fähigkeiten zeigt die Osteogenesis imperfecta hingegen keinerlei Auswirkungen.

Diese extrem hohe klinische Variabilität ist vermutlich Ergebnis des Einflusses modifizierender Gene und struktureller Unterschiede. Die bisher insgesamt 1.000 beschriebene Varianten betreffen zu knapp 60% die Aminosäure Glycin [7].

1.1 Klassifikation

OI ist eine Bezeichnung für eine sehr heterogene Gruppe von Bindegewebsstörungen, welche durch lebenslange Knochenfragilität und Frakturen charakterisiert ist. Seit der erstmaligen Beschreibung dieser Erkrankung im Jahre 1788, entwickelt sich die Nomenklatur und Klassifikation der OI zunehmend weiter [14]. Nach David Sillence et al. 1979 wurde die Erbkrankheit erstmals klassifiziert, wobei 4 Typen unterschieden wurden. Diese Einteilung basierte auf klinischen und radiologischen Aspekten, sowie dominanten Vererbungsmustern in den Typ-I-Kollagen-codierenden Genen COL1A1 und COL1A2 (Tab.1).

Tabelle 1: Klassische Klassifikation der OI nach Sillence et al.

Typ	Schwere	Frakturen	Deformitäten	Körpergröße	Skleren	Hörverlust
I	Mild	Wenige-100	Ungewöhnlich	Normal-leichter Kleinwuchs	Blau	Ca.zu 50%
II	Perinatal letal	Multiple	Schwer	Schwerer Kleinwuchs	IIA: Dunkelblau IIB: Hellblau	Kein
III	Schwer	Multiple	Mäßig-schwer	Sehr kurz	Bei Geburt blau, später normal	Häufig
IV	Mäßig-mild	Multiple	Mäßig-mild	Variabel	Normal-grau	Variabel

Sie wurde im Laufe der Jahre zunehmend modifiziert und mit den genetischen Fortschritten der Forschung erweitert (Tab.2) [9, 15].

Tabelle 2 : Genetische und klinische Klassifikation der OI-Typen, ¹AD = autosomal dominant, ²AR = autosomal rezessiv, ³XR= x-chromosomal rezessiv

OI-Typ	Genmutation	Erbgang	betroffenes Protein	Schweregrad	Bemerkung
I-IV	COL 1A1 COL 1A2	¹ AD	Kollagen I	Mild-schwer	Klassische Phänotypen (s.Tab.1)
V	IFITM5	AD	IFM5/BRIL	Mittelschwer	Hypertrophe Kallusentwicklung
VI	SERPINF 1	² AR	PEDF	Moderat	Beginn im Kindesalter
VII	CRTAP	AR	CRTAP	Mittelschwer	Schwere Rhizomelie (Nord-Quebec)
VIII	P3H1	AR	P3H1	Schwer-letal	Schwere Rhizomelie
IX	LEPRE1	AR	PPIB	Mittelschwer	Graue Skleren
X	SERPINH1	AR	HSP47	Schwer	Dentinogenesis imperfecta
XI	FKBP10	AR	FKBP 65	Schwer	Kongenitale Kontrakturen (Mexiko, Palästina)
XII	BMP1	AR	BMP	Mild-schwer	Narbelhernie
XIII	SP7	AR	Osterix	Schwer	Deformitäten, Gesichtshypoplasie
XIV	TMEM38B	AR	Kationenkanal	Schwer	Deformitäten
XV	WNT1	AR und AD	WNT1 Protoonkogen	Schwer	Skelettanomalie, neurologische Defekte
XVI	CREB3L1	AR	CREB3L1	Schwer	Deformitäten
XVII	SPARC	AR	Ostonectin	Schwer	Progressive Fragilität
XVIII	MBTS2	³ XR	Platz-2 Protease	Mässig-schwer	Skoliose, Brustdeformität

Osteogenesis imperfecta-Typen können u.a. anhand betroffener Genmutationen, des Erbgangs und jeweiligen Schweregrads unterschieden werden.

Aktuell sind 17 genetische Ursachen für die OI beschrieben (Tab.2), wobei COL1A1/2-Mutationen die große Mehrheit darstellt. Annähernd 90% der Betroffenen mit europäischen Ursprung weisen einer der Mutationen in diesem Gen auf [16]. Die Betroffenen lassen sich allerdings nicht immer eindeutig einem dieser OI-Typen zuordnen. Es gibt viele atypische OI-Formen, die in den letzten Jahren beschrieben wurden und nicht sicher zu einer bestimmten Gruppe zugeteilt werden können [16].

Die Erkrankung kann in unterschiedlichen Ausprägungen mit verschiedener Schwere des Krankheitsbildes vorliegen. Für klinische Entscheidungen ist meist die Unterteilung der Schweregrade in leicht, mittelschwer und schwer ausreichend. Typ I wird als mild, Typ II als perinatal letal, Typ III als schwer und Typ IV als moderate Verlaufsform beschrieben.

Schwerere Formen (klassische Typen II, III und IV) basieren auf strukturellen Defekten in einer der Ketten, wodurch es zu einer veränderten Form der Kollagenmoleküle kommt, was zu einer gestörten Bildung der Kollagenfibrillen führt. Quantitative Defekte hingegen führen eher zu milderer OI-Typen (Typ I), da es hier v.a. zu einer zahlenmäßig verminderten, aber strukturell korrekten Kollagensynthese kommt.

Da im klinischen Alltag für Diagnostik, sowie therapeutische Entscheidungen diese Einteilung primär nicht hilfreich ist, wird aktuell eine nach genetisch-funktionellen Parametern bevorzugt [11, 15-18]. Die OI Typen I-IV werden über spezifische klinische und radiologische Charakteristika definiert, wohingegen die neuen Typen (außer Typ V) über die verschiedenen, mutierten Genorte bestimmt werden. Sie sind mit den klinischen/radiologischen Merkmalen der Typen II-IV dennoch vergleichbar [16].

So stellen die Typen I-IV autosomal-dominant vererbte Mutationen in COL1A1/2 dar und neuere Gendefekte werden den weiteren Typennummern zugewiesen.

Van Dijk et al. konzentrierten sich vor allem auf die klinische Klassifikation der OI

und erarbeiteten 2010 eine Neue, welche versucht zu einer deskriptiven und numerischen Einteilung in fünf Hauptgruppen zurückzukehren (Abb.1) [16]. Die ursprüngliche Beschreibung der vier OI Typen basierte auf spezifischen klinischen Charakteristika, sowie Vererbungsmechanismen. Die neuen fünf Gruppen beinhalten die ursprünglichen vier Typen und werden um OI Typ V erweitert. Die Relevanz der multiplen genetischen Ursachen der verschiedenen Typen, wurde berücksichtigt, indem Subtypen in die Hauptgruppen I-V integriert wurden [19].

TABLE I. A New OI Nomenclature Combined With Causative Genes (A) Phenotypes With Mild to Moderate Severity, (B) Progressively Deforming and Perinatally Lethal Phenotypes

OI syndrome names	Type	Gene	MIM	Locus	Protein product	Inheritance
(A)						
Non-deforming OI with blue sclerae	1	1. <i>COL1A1</i>	#166200	17q21.33	Collagen alpha-1(I) chain	AD
Common variable OI with normal sclerae	2.	<i>COL1A2</i>	#166200	7q22.3	Collagen alpha-2(I) chain	AD
		1. <i>COL1A1</i>	#166220	17q21.33	Collagen alpha-1(I) chain	AD
	2.	<i>COL1A2</i>	#166220	7q22.3	Collagen alpha-2(I) chain	AD
		3. <i>WNT1</i> ^a	#615220	12q13.12	Wingless-type MMTV integration site family, member 1	AD
	1.	<i>CRTAP</i>	#610682	3p22.3	Cartilage-associated protein (CRTAP)	AR
		2. <i>PPIB</i>	#259440	15q22.31	Cyclophilin B (CyPB)	AR
		3. <i>SP7</i>	#613849	12q13.13	Osterix	AR
1. <i>PLS3</i>			Xq23	Plastin 3	AR	
OI with calcification in interosseous membranes	5	1. <i>IFITM5</i>	#610967	11p15.5	Interferon-induced transmembrane protein 5	XL
(B)						
Progressively deforming	3	1. <i>COL1A1</i>	#259420	17q21.33	Collagen alpha-1(I) chain	AD
		2. <i>COL1A2</i>	#259420	7q22.3	Collagen alpha-2(I) chain	AD
		1. <i>BMP1</i>	#614856	8p21.3	Bonemorphogeneticprotein 1	AR
		2. <i>CRTAP</i>	#610682	3p22.3	Cartilage-associatedprotein (CRTAP)	AR
		3. <i>FKBP10</i>	#610968	17q21.2	Peptidyl-prolyl cis-transisomerase FKBP10	AR
		4. <i>LEPRE1</i>	#610915	1p34.2	Prolyl 3-hydroxylase 1 (P3H1)	AR
		5. <i>PLOD2</i>	#609220	3q24	Procollagen-lysine, 2-oxoglutarate	AR
		6. <i>PPIB</i>	#259440	15q22.31	5-dioxygenase 2	AR
		7. <i>SERPINF1</i>	#613982	17p13.3	Cyclophilin B (CyPB)	AR
		8. <i>SERPINH1</i>	#613848	11q13.5	Pigment-epithelium-derived factor (PEDF)	AR
		9. <i>TMEM38B</i>	#615066	9q31.1	Heat shock protein 47 (HSP47)	AR
Perinatally lethal OI	2 ^b	10. <i>WNT1</i>	#615220	12q13.12	Trimeric intracellular cation channel B (TRIC-B)	AR
		11. <i>CREB3L1</i>		11q11	Wingless-type MMTV integration site family, member 1	AR
		Old Astrocyte			Specifically induced substance (OASIS)	AR
		1. <i>COL1A1</i>	#166220	17q21.33	Collagen alpha-1(I) chain	AD
2. <i>COL1A2</i>	#166220	7q22.3	Collagen alpha-2(I) chain	AD		
1. <i>CRTAP</i>	#610682	3p22.3	Cartilage-associated protein (CRTAP)	AR		
2. <i>LEPRE1</i>	#610915	1p34.2	Prolyl 3-hydroxylase 1 (P3H1)	AR		
3. <i>PPIB</i>	#259440	15q22.31	Cyclophilin B (CyPB)	AR		

^aSo far, 12 families with AR OI due to *WNT1* mutations have been described. Developmental delay was reported in affected individuals from three families. It is uncertain whether this is part of the clinical phenotype resulting from *WNT1* mutations [Fahiminiya et al., 2013; Keupp et al., 2013; Pjott et al., 2013]. A dominant *WNT1* mutation appeared to cause early onset osteoporosis [Keupp et al., 2013; Laine et al., 2013].

^bIn clinical practice subdivisions OI type II A and OI type II B are still in use. OI type II A appears to be exclusively caused by heterozygous mutations in the *COL1A1/2* genes [van Dijk et al., 2010].

^cIt has been reported that mutations in *PLOD2* may also result in progressively deforming OI [Puig-Hervás et al., 2012].

Abbildung 1: Neue OI Klassifikation kombiniert mit ursächlichen Genen , (A) milder bis moderater Schweregrad, (B) fortschreitende Deformitäten und perinatal letaler Phänotyp [16]

In der Klinik findet die Unterteilung in OI Typ II-A und II-B immer noch Verwendung. Typ II-A scheint ausschließlich durch eine heterozygote Mutation in den Genen COL1A1/2 hervorzugehen [16].

Obwohl international beschlossen wurde die Klassifikation nach Sillence als „Prototyp und universell akzeptierter Weg die Schweregrade der OI zu unterteilen“ [19] zu behalten, kam die Notwendigkeit nach international anerkannten Kriterien auf um Schweregrade Betroffener festzulegen, sowie etablierte Therapieoptionen (operativ, pharmakologisch und konservativ) anzuwenden[19]. Die neue Klassifikation betont die Relevanz der Phänotypisierung für die Diagnosestellung, Klassifikation, sowie Beurteilung des Schweregrades der OI. Eine Kombination aus sorgfältiger klinischer Beschreibung, sowie fundierten Wissen der spezifischen molekulargenetischen Hintergründe dieser Erkrankung, stellt den Startpunkt einer stetigen Weiterentwicklung und Abwägung der Therapieoptionen erblicher Erkrankungen, OI eingenommen, dar. Letzteres ist die größte Herausforderung.

1.2 Klinik

Bei der Osteogenesis imperfecta variiert die klinische Ausprägung abhängig von der Schwere des Krankheitsbildes enorm. Selbst innerhalb eines OI-Typs fallen große Differenzen bspw. in der Häufigkeit von Knochenfrakturen auf.

Vorkommen können verschiedenste Frakturen und „sehr groteske Deformierungen der Knochen [sowohl] der oberen [als auch] unteren Extremität“ [20].

Darüberhinaus kann die Wirbelsäule mitbetroffen sein. Hier zeigen sich akute oder chronische Vorgänge bspw. Skoliosen oder Wirbelkörpersinterungen. Relativ typisch für OI sind die blauen Skleren, eine zunehmende Schwerhörigkeit und eine dreieckige Kopfform [20]. Neben verschiedensten Frakturen, kann es auch zu Deformierungen der langen Röhrenknochen kommen.

Besonderes Augenmerk ist auf das Kinder- und Jugendalter zu legen. In dieser Phase des Wachstums kann es insbesondere durch Rotationstraumata zu

Frakturen kommen. Dies birgt die Gefahr von Immobilität und raschem Abbau der gerade bei dieser Patientengruppe so wichtigen Muskulatur [20].

Zu verzeichnen ist zudem eine starke Gewichtszunahme, die nicht proportional zum Längenwachstum stattfindet. Vor allem bei Typ I, Typ III und Typ V

ist mit einer zum Verhältnis des Größenwachstums zu starke Gewichtszunahme erkennbar [21]. Das Ausmaß der Klinik trägt maßgeblich zu Einschränkungen der eigenen Mobilität, Selbstversorgung und auch sozialen Interaktion bei.

Klinisch kann die Osteogenesis imperfecta vor allem in fünf Hauptgruppen aufgeteilt werden, welche im Folgenden kurz erläutert werden.

OI Typ I: Dies stellt die mildeste Form (ehemals Osteogenesis imperfecta tarda, Typ Lobstein) dar, welche einen autosomal-dominanten Erbgang aufweist. Es besteht eine normale Körpergröße oder nur geringe Kleinwüchsigkeit.

Der Beginn der Symptome liegt im Kindesalter mit dem Beginn des Laufens.

Auffällig sind weiß-blaue Skleren und im Erwachsenenalter kann aufgrund Otosklerose eine Schwerhörigkeit hinzukommen. Betroffene zeigen ein vergleichsweise niedriges Risiko an schweren Deformitäten langer Röhrenknochen oder Wirbelbrüchen zu erkranken. Jedoch können Betroffene auch das Erwachsenenalter unerkannt erreichen. Im Verlauf kann es zu einer erhöhten Frakturinzidenz und erniedrigten Knochenmineralisierung kommen, welche erst nach Ausschluss anderer Ursachen hinweisgebend für OI sein können. Durch Deformitäten, Skoliose, Kleinwuchs oder Frakturen, kann die Bestimmung mittels DEXA erschwert sein. Abb.2c zeigt eine Fraktur des Humerus bei einem Betroffenen vom OI-Typ I [20].



Abbildung 2: Röntgenologische Darstellung von Deformitäten und Frakturen, sowie deren operative Versorgung

a OI-Typ III mit Fehlstellung oberhalb der K-Drähte

b FD-Nagelkorrektur

c Humerusfraktur bei OI-Typ I

d Humerus-Stabilisierung durch 1 ESIN bei reduzierter Markraumweite

OI-Typ II: Die schwerste Ausprägung der Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt und zeigt neben blauen Skleren, meist schon intrauterine multiple Frakturen (v.a. Rippen und lange Röhrenknochen), Kleinwuchs (disproportional) und eventuell Tod, welcher aufgrund der intrauterinen Frakturen und maximalen Knochenbrüchigkeit meist bei Geburt oder innerhalb des 1.Lebensjahr auftritt [6]. Bereits bei Banalitäten können spontan Frakturierungen stattfinden. Extremitätenknochen der Betroffenen (auch Typ VI, VIII,X) besitzen eine extrem hohe plastische Verformbarkeit, die zu grotesken Fehlstellungen führen kann [20].

OI-Typ III (ehemals Osteogenesis imperfecta congenita, Typ Vrolik, oder auch Vrolik-Syndrom) ist eine sehr schwer verlaufende Form. Im Gegensatz zum Typ II überleben fast alle Kinder das Säuglingsalter, allerdings mit einer verringerten Lebenserwartung bei ca. 25%. Abb. 3a verdeutlicht, wie stark Deformierungen der unteren Extremität bei diesem Typ bereits im Kleinkindalter ausfallen können [20]. Ältere Patienten haben schwere Knochenverformungen und sind kleinwüchsig.

Ausgeprägte Verkrümmungen der Wirbelsäule können im späteren Alter zu Komplikationen der Atmung führen. Die Skleren sind nicht sehr stark bläulich gefärbt, bei älteren Betroffenen sogar weiß erscheinend.

Bei den schweren Formen sind die Patienten meist nicht gehfähig. Kinder zeigen eine verspätete motorische Entwicklung mit verzögertem Erreichen der jeweiligen motorischen Meilensteine [6]. Sie sind auf spezielle Rollstühle angewiesen und benötigen meist von Geburt an eine medikamentöse Behandlung und eine effiziente und v.a. konsequente orthopädische Versorgung in spezialisierten medizinischen Zentren.



Abbildung 3 [20]: Röntgenologische Darstellung der unteren Extremität bei OI Typ III
a schwerer OI-Typ III mit hoher Knochenfragilität der Beine, b im Alter von 3 Jahren nach FD-Nagelung

OI-Typ IV (oft auch als Übergangsform vom Typ I zum Typ III angesehen) stellt eine eher seltene Form der Erkrankung dar, bei der bei Geburt die Kinder häufig normal groß sind, aber im Alter von 2 - 3 Jahren schon im unteren oder unter dem

Größen-Normbereich liegen. 30 % zeigen Wirbelsäulenverkrümmungen, häufig liegt zusätzlich eine Dentinogenesis imperfecta vor. Die Skleren stellen sich weiß - grau dar und sehr selten manifestiert sich eine Hörstörung.

OI-Typ V zeigt ein sehr seltenes Phänomen, bei welchem die Betroffene hyperplastischen Kallus (Callus luxurians) ausbilden [22]. Dieser kann sich auch ohne manifeste Fraktur mit anschließender massiver Verknöcherung zeigen. Außerdem kommt es zu einer eingeschränkten Pronation und Supination an den Unterarmen der Betroffenen aufgrund von Ossifikationen der Membrana interossea zwischen den jeweiligen Knochen.



Abbildung 4: Ossifikation der Membrana interossea bei einer Patientin mit OI Typ V, röntgenologische Darstellung des linken Unterarms

Bei den moderaten Formen (Typ IV und V) sind die Patienten meist gehfähig, zeigen allerdings in den ersten Lebensjahren multiple Frakturen, oft bereits bei banalen Traumata. Eventuell lässt dies zunächst den Verdacht der Kindeswohlgefährdung aufkommen. Außerdem lassen sich oft Deformitäten der langen Röhrenknochen feststellen, wie auf Abb.5 zu sehen (hier allerdings bei Typ I) [20]. Diese Patienten können meist von der medikamentösen und auch orthopädischen Therapie profitieren.



Abbildung 5: Röntgenologische Darstellung von Deformität und Korrektur a Osteogenesis imperfecta Typ I mit einem deformierten Femur links, b Doppelosteotomie zur Korrektur und Fassier-Duval-Teleskopnagelung [20]

Auch in Bezug auf die Körpergröße lässt sich eine weite Spannweite zwischen den einzelnen OI-Typen feststellen. Während unter OI-Typ I eine normale bis nur leicht verminderte Größe zu erwarten ist, leiden Patienten mit OI-Typ III an einem deutlichen Kleinwuchs. Dahingegen zeigt Typ IV nur eine leicht bis moderate Größenminderung [21]. Abbildung 6 verdeutlicht den unterschiedlichen Wachstumsverlauf bei Patienten mit OI-Typ I und III.

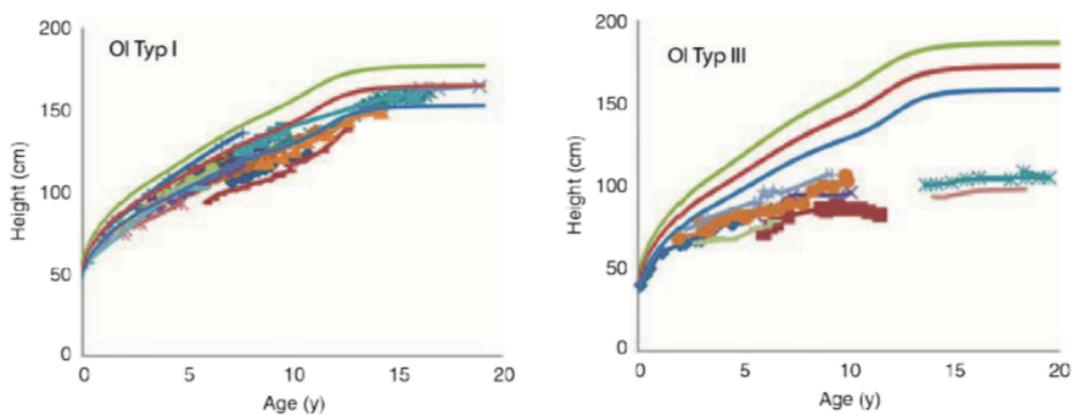


Abbildung 6: Wachstumsverlauf bei Kindern mit OI-Typ I und Typ III
 Perzentilen-Kurven: Grün:P95, Rot:P50, Blau:P3 [23]

Betroffene von OI-Typ I weisen demnach eine relativ normale Wachstumskurve auf. Bei Typ III hingegen wird ein unterhalb der normalen Wachstumskurve verlaufendes Längenwachstum deutlich, welches im Alter von 5-6 Jahren ein Plateau einnimmt. Nicht nur das Wachstum ansich ist verschieden, sondern ebenso die Geschwindigkeit, mit der die Kinder der verschiedenen OI-Typen wachsen: Typ I-Betroffene wachsen praktisch normal schnell, gegensätzlich dazu wachsen OI-Typ III-Patienten deutlich verlangsamt [23].

Eine grobe Übersicht der stark variablen Klinik der verschiedenen OI-Typen liefert Tabelle 3 [6].

Tabelle 3: Klassifikation von OI in Anlehnung an Silience et al. (1979), modifiziert von Glorieux (2008) [6]

OI-Typen	mögliche Ausprägung
Typ I , leichte Form	<ul style="list-style-type: none"> • normale Größe oder wenig kleiner • geringe Knochenfragilität • bläuliche Skleren • keine Dentinogenesis imperfecta • selten Skoliose
Typ II , perinataler Tod	<ul style="list-style-type: none"> • schwerste Form mit schwersten Deformierungen • multiple Brüche in uteri • Tod durch Ateminsuffizienz • Heute nicht mehr perinatal tödlich, sondern überlebbar
Typ III , schwere Form	<ul style="list-style-type: none"> • sehr klein • hohe Knochenfragilität • schwerste Skoliose • schwere Deformitäten der Extremitäten • gräuliche Skleren • Dentinogenesis imperfecta

Typ IV , mittlere Form je nach Ausprägung	<ul style="list-style-type: none"> • eher kleinere Körpergröße • milde-moderate Skoliose • mässige Extremitätendeformitäten • gräulich-weiße Skleren • keine Dentinogenesis imperfecta
Typ V , mittlere Form je nach Ausprägung	<ul style="list-style-type: none"> • wenig reduzierte Körpergröße • mässige Extremitätendeformitäten • Verkalkung der Membrana interossea • hyperplastische Kallusbildung • weiße Skleren • keine Dentinogenesis imperfecta
Typ VI , mittel-schwere Form je nach Ausprägung	<ul style="list-style-type: none"> • eher kleinere Körpergröße • Skoliose vorhanden • Vermehrung des Osteoids • Fischschuppen-Muster der Knochen • weiße Skleren • keine Dentinogenesis imperfecta
Typ VII , mittlere Form je nach Ausprägung	<ul style="list-style-type: none"> • wenig kleinere Körpergröße • verkürzte Oberarm- und Oberschenkelknochen • Coxa vara • weiße Skleren • keine Dentinogenesis imperfecta

Besonders gefährdet sind OI-Patienten mit zu spät oder gar nicht diagnostizierten Atmungsstörungen. Zur Lebensqualitätssteigerung sind auch hier Maßnahmen wie bspw. eine maschinelle Maskenbeatmung in der Nacht einsetzbar [24].

Die Mechanik der Atmung ist bei dieser Patientengruppe durch verschiedenste funktionelle Gegebenheiten verändert und beeinflusst so die permanente Atmung. Im Folgenden ist ein Auszug aus möglichen Besonderheiten der Anatomie Betroffener aufgeführt, welche Einfluss auf die Atmung nehmen könnten:

- Skoliose mit Einschränkung der mechanischen Ausdehnung der Lunge bei der Atmung [25]
- Muskuläre Schwäche [26]
- Die Vitalkapazität der Lunge ist vermindert
- Immobilisation durch den Rollstuhl mit resultierender Abnahme der Lungenvitalkapazität
- Geringere Brustkorbbeweglichkeit mit kompensatorisch vermehrten Zwerchfellbewegungen [27]
- Extremfall: Syringomyelie-Entwicklung mit Lähmungen [28]

Vor allem zu beachten dabei ist, dass die Entwicklung oben genannter Klinik sehr schleichend vonstattengeht. Das könnte unter anderem an nachlassender körperlicher Belastbarkeit, Dyspnoe, Schlafstörungen, Kopfschmerzen und an Sprechpausen zu bemerken sein. Aber auch vermehrte pulmonale Infekte und im schlimmsten Falle eine Dekompensation könnten Hinweise auf eine veränderte pulmonale Situation bei Patienten mit OI sein. Verkannt werden diese Symptomen oft als Störungen der Lunge selbst, was zu nicht geeigneten Therapie wie bsp. Asthmasprays und Sauerstoffgabe resultiert [24].

1.3 Diagnostik

Die Diagnose einer OI ist eine Klinische anhand der oben genannten Symptome und der radiologischen Befunde. Führendes Symptom dabei sind Frakturen bei inadäquatem Traumat.

Zusätzliche Laborwerte und radiologische Untersuchungen dienen ausschließlich zum Ausschluss anderer Erkrankungen oder Dysplasien des Bewegungsapparates. Gesichert werden kann die klinische Diagnose durch genetische Untersuchungen. Diese Analyse kann an DNS aus EDTA-Blut erfolgen. Goldstandard ist zurzeit eine sequenzielle Analyse der für OI-verantwortlichen Gene mittels Sanger-Sequenzierung.

Eine Assoziation von Geno- und Phänotyp dieser Erkrankung wird oft gesucht. Bisher konnte nur ein Zusammenhang des Auftretens von Stoppmutationen bei eher milderer Verlaufsformen im Vergleich zu Mutationen gezeigt werden, die eine qualitative Kollagensynthesestörung bewirken [24]. Eine zuverlässige Genotyp-Phänotyp-Korrelation ist nicht vorhanden [29, 30].

Die genetische Diagnostik dient allerdings zur Identifizierung von Sonderformen und Aufklärung über das Wiederholungs- sowie Weitervererbungsrisikos. Dies bringt eine verbesserte Beratungsmöglichkeit der Familien mit sich.

Außerdem ist eine molekulargenetische Abklärung stets bei Verdachtsfällen einer Kindesmisshandlung indiziert, die mit anderen Methoden nicht eindeutig aufzuklären sind [24].

1.4 Therapie

Die interdisziplinär angelegte Therapie bei OI basiert auf einem 3-Säulen-Prinzip:

- einer medikamentösen Bisphosphonat-Therapie
- verschiedensten orthopädischen Maßnahmen
- einem Rehabilitationsprogramm

Ziele dieses multidisziplinären Ansatzes stellen die Reduzierung der Frakturhäufigkeit und Episoden chronischer Schmerzen, die Verhinderung von Deformierungen und das Auftreten einer Skoliose, sowie der Erhalt der Mobilität und anderer Alltagsfunktionen dar [9, 10].

1.4.1 Medikamentöse Therapie

Grundpfeiler der medikamentösen Behandlung aller OI-Typen mit erhaltener Mineralisation des Knochens ist die Substanzklasse der Bisphosphonate [1, 4, 9, 31-36]. Diese wirken hemmend auf Osteoklasten und drosseln bzw. hemmen so den Abbau der ossären Substanz. Bei der Therapie kommt es zur Einlagerung der Bisphosphonate in die mineralisierte Knochenmatrix. Bei ossärer Resorption werden sie anschließend kontinuierlich abgegeben, was zu einem Dichteanstieg und einer Substanzvermehrung der Knochen führt [37]. Bei noch im Wachstum

befindlichen Kindern verbessert sich außerdem die Wirbelform [9]. Es gibt verschiedene Bisphosphonattypen, die sich in Art und Dauer der Applikation unterscheiden, alle setzen aber die Frakturhäufigkeit herab und fördern so Mobilität und Eigeninitiative.

Indikation für solch eine Therapie stellt das Vorliegen von Wirbelfrakturen und gehäuften nicht-vertebralen Frakturen (2 oder mehr pro Jahr) dar.

Die drei wichtigsten Vertreter aus dieser Gruppe sind die Bisphosphonate Pamidronat, Neridronat und Zoledronat. Der Unterschied liegt vor allem im Anwendungsbereich. Pamidronat wird primär bspw. bei einer tumorinduzierten Hyperkalzämie oder osteolytischen Knochenmetastasen eingesetzt. Hingegen Neridronat bei mittelschweren bis schweren Formen der OI oder dem McCune Albright Syndrom mit schwerer Knochenbeteiligung. Zoledronat findet Verwendung beim M.Paget, bei einer Osteoporose bzw. -penie und ebenfalls bei tumorinduzierten Hyperkalzämien. Gemeinsam haben diese Medikamente ihr Kontraindikationen. Die Gabe ist nicht ratsam bei einer Unverträglichkeit gegenüber dem Wirkstoff, Hypokalzämie, schwerer Niereninsuffizienz, sowie Schwangerschaft und Stillzeit.

Die generell empfohlene Therapiedauer ist nicht gut definiert. Aufgrund der vorhandenen Nebenwirkungen wie bspw. Hypokalzämie und -phosphatämie, Myalgien, Blutbildveränderungen (Anämie, Thrombozytopenie und Lymphopenie) und Verdauungsstörungen, werden meist Behandlungszyklen mit Pausen und keine Dauertherapie empfohlen [38]. Zudem können atypische Frakturen auftreten. Bei Neridronat ist bei Säuglingen als Nebenwirkung ein Bronchospasmus beschrieben, welcher potentiell letal sein kann.

Am langen Röhrenknochen sind die Auswirkungen dieser medikamentösen Therapie besonders sichtbar. Hier bleiben nach jeder Applikation Sklerosierungslinien bestehen, welche transversal verlaufen und dem Verlauf der Wachstumsfuge folgen (Abb.7) [20].



Abbildung 7: Darstellung der sklerotischen Linien oberhalb der Wachstumsfuge nach mehrfacher Bisphosphonattherapie [6]

Diese Linien bleiben nicht lebenslang bestehen, sondern verschwinden nach einigen Jahren. Des Weiteren lassen sich unter der Therapie an den langen Röhrenknochen verarbeitete Metaphysen feststellen [31].

Bisher sind Langzeitwirkungen auf den Knochenumbau noch nicht genügend untersucht [6]. Obwohl bisher keine Heilung für die genetische Ursache der OI gefunden wurde, ist die intravenöse Bisphosphonattherapie noch weit verbreitet [33]. Sehr kontrovers wird vor allem die Wirkung auf die Stabilität der langen Röhrenknochen diskutiert. Günstig beeinflusst wird auf der einen Seite der geometrische Aspekt der Stabilität der Knochen durch die zunehmende Kortikalisdicke ohne dabei die Trabekeldicke negativ zu beeinflussen [39].

Auf der anderen Seite konnten Rauch et al. aufzeigen, dass die Trabekelanzahl unter Bisphosphonattherapie zunehmen, was eine verbesserte Knochenstabilität mit sich bringt [32]. Viele Studien konnten in einem Therapiezeitraum von 2-4 Jahren zu unterschiedlichen OI-Typen Auswirkungen zeigen: vor allem eine vergrößerte Knochenmasse, eine Regeneration von bereits komprimierten Wirbelkörpern und eine rückläufige Frakturrate [35, 40-45]. Trotz dieser positiven Beeinflussung ist der Behandlungsansatz dieser Patienten nicht ausschließlich auf die pharmakologische Therapie limitiert, sondern verlangt meist eine multidisziplinäre Vorgehensweise [46].

Die Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie mit Bisphosphonaten sollten nicht außer Acht gelassen werden. Dazu gehören unter anderem eine Komplexbildung mit Calcium, Ösophagitis, atypische Frakturen und bei Kindern eher selten zu finden aseptische Knochennekrose der Mandibula. Zudem können sie die Heilung nach Korrekturosteotomien verzögern, beeinflussen die Frakturkonsolidierung allerdings nicht negativ [47]. Bisphosphonate verändern die Knochenqualität signifikant, indem sie den Knochen spröder machen [33]. Insbesondere in der operativen Deformitätenkorrektur kann diese Eigenschaft zu erheblichen Schwierigkeiten führen, weil die Osteotomieverläufe oft schlecht kontrollierbar sind und spontan ausgesprengte Fragmenten die Osteosynthese erschweren.

Nichts desto trotz wird empfohlen, dass Kinder mit einer schwer ausgeprägten OI möglichst früh nach Stellung der Diagnose mit Bisphosphonaten behandelt werden sollen. Bei milder betroffenen Patienten sollte diese Therapie in Abhängigkeit der Frakturhäufigkeit in Betracht gezogen werden. Nicht medikamentös behandelt werden sollten ausschließlich Kinder mit sehr geringer Frakturinzidenz [20].

1.4.2 Operative Therapie

Orthopädische Maßnahmen bei der OI-Therapie sollten stets individuell an den Patienten angepasst und von einem Spezialisten ausgeführt werden. Bei Neugeborenen und Kleinkindern beispielsweise sollte eine konservative Behandlung wenn möglich angestrebt werden. Sobald der Knochen eine genügende Größe und Dicke erreicht hat, kann eine intramedulläre Schienung in Betracht gezogen werden, wobei hier v.a. der Durchmesser des Markkanals von entscheidender Bedeutung ist [1]. Schrauben- und Plattenosteosynthesen sind aufgrund zu kurzer Überbrückungsstrecken mit gehäuften Frakturen in den ungeschützten Bereichen obsolet [38].

Ziele dieser chirurgischen Intervention sind neben der Begradigung deformierter Knochen, Fraktur- und Fehlstellungsverminderung auch die Ermöglichung von Sitz-, Steh- und Gehfähigkeit, also eine Verbesserung der Mobilität des Betroffenen.

Das ideale Implantat bei Osteogenesis imperfecta Patienten war lange Zeit der von Bailey und Dubow 1963 entwickelte Teleskopmarknagel. Er besitzt Nagelsegmente, die sich beim Knochenwachstum teleskopartig auseinander ziehen können. Dies gewährleistet quasi ein „Mitwachsen“ des Nagels mit dem Knochen des Patienten [48], sodass sich das Prinzip des Teleskopierens zweier gleitender Marknagelkomponenten für diese Patientengruppe als ideales Osteosyntheseprinzip etabliert hat.

Die neue Generation des Teleskopnagels (Fassier-Duval Nagel) stellt einen weniger invasiven Eingriff dar. Dieser Marknagel wird bei häufigen Frakturen, Pseudarthrosen und stärkeren Fehlstellungen mit Funktionseinbußen operativ in den jeweiligen Knochen eingesetzt. Beinahe alle heute verwendeten Implantate basieren auf diesem epiphysär verriegelbaren, stabilen Teleskop-Prinzip. Ihre Verankerung ist jenseits der Wachstumsfugen, also epiphysär gelegen, um ein Auseinanderziehen der Komponenten durch den Wachstumsdruck zu ermöglichen und durch die Überlappung der Implantatanteile die Stabilität beizubehalten.

Im Allgemeinen stehen Kirschner-Drähte, elatisch stabile intramedulläre Nägel

(ESIN) und die bereits genannten Teleskopnägels zur Verfügung.

ESIN werden gerne an der unteren Extremität wachstumsfugenübergreifend eingesetzt und besitzen ebenfalls einen Teleskopeffekt [49].

Eine hohe Refrakturwahrscheinlichkeit gilt meist als Indikation für die Verwendung eines Teleskopnagels, um präventiv etwaigen weiteren Frakturen entgegen zu wirken. Auch bereits stark deformierte Knochen an der einen Stelle können ein Argument für eine präventive Stabilisierung bisher nicht deformierter Knochen an anderer Stelle sein. Nachteilig bei dieser Art Versorgung ist allerdings die fehlende Rotationsstabilität, die durch eine Gipsimmobilisation ausgeglichen werden muss [20]. Alternativ hat sich in den letzten Jahren eine supplementäre kurze Plattenosteosynthese, oft nur monokortikal fixiert, bewährt, um einerseits die Rotationsstabilität zu gewährleisten und andererseits die Gipsimmobilisation zu vermeiden [50].

Eine verbesserte knöchernen Verankerung zeigt der Fassier-Duval-Teleskopnagel, bei dessen Operation transartikuläre Zugänge verzichtbar sind [51]. Abbildung 8 [20] illustriert einen auf diese Art versorgten zuvor frakturierten Femur, welcher durch die wachstumsgerechte Ausfuhr des Teleskopnagels einen hohen Grad an Stabilität gewonnen konnte.



Abbildung 8 [20]: Stabilisierung einer Fraktur bei OI-Typ IV mittels gut ausfahrenden FD-Nagel

In Intervallen von einigen Jahren muss der Nagel durch ein längeres und dickeres Implantat ausgewechselt werden. Möglichst interdisziplinär sollten jährlich radiologische Verlaufskontrollen stattfinden [52]. Trotz korrekter operativer Stabilisierung der langen Röhrenknochen, bleibt ein lebenslang erhöhtes Risiko von Knochenbrüchen bestehen.

Hauptaugenmerk der orthopädischen Versorgung der Patienten war de dato die Stabilisierung der unteren Extremität zur Erhaltung der Geh- und Stehfähigkeit und zur Verhinderung von Achsinstabilität, die die obigen Ziele in Frage stellen könnten. Erst in den vergangenen Jahren rückte auch die obere Extremität in den Fokus, weil v.a. die schwerst erkrankten Kinder erkannt haben, dass instabile und verbogene obere Extremitäten das selbstständige Fahren eines Rollstuhls und somit das Erhalten der eigenen Selbstständigkeit erschweren.

Im Allgemeinen ist die Frakturhäufigkeit der oberen Extremität aufgrund geringerer

Belastung niedriger. Durch den geringeren Durchmesser der Markkanäle von Radius und Ulna und dem relativ hohen Risiko der Entstehung einer Pseudarthrose am Humerus, stellt die Operation an der oberen Extremität eine hohe Anforderung dar. Hier muss dieser Nachteil etwaigem Funktionszugewinn gegenüber gestellt werden [1].

Besondere Relevanz hat das perioperative Vorgehen bei diesen Kindern. Die Planung einer Deformitätenkorrektur stellt oft eine Herausforderung von Beginn der präoperativen Evaluation bis zu der Entlassung und weiter bis zur endgültigen knöchernen Konsolidierung der Osteomien dar [53]. Eine frühe interdisziplinäre Planung an spezialisierten OI-Zentren sollte unter enger Einbindung von Eltern und Physiotherapeuten stattfinden.

1.4.3 Rehabilitation

Umfassende physiotherapeutisch-rehabilitative Maßnahmen sollten unterstützend eingesetzt werden um Gelenkfunktionen und Muskelkraft zu erhalten oder wiederaufzubauen (Tab.4). Diese sollte sowohl vor als auch nach der chirurgischen Therapie erfolgen. Hierdurch kann ein positiver Einfluss auf die Mobilität der Patienten festgestellt werden [54]. Stationäre Maßnahmen und ambulante Physiotherapie sollten dabei ergänzend wirksam sein.

Tabelle 4: Rehabilitationsstrategien bei Osteogenesis imperfecta [38]

Strategien der Rehabilitation und Modalitäten bei OI
• Gezielte Gelenkdehnung und Muskelkräftigung
• Gebrauch von Gehilfen
• Orthesen für die untere Extremität zur Kompensation von Gelenkinstabilität
• Betreuung und vorsichtige Lagerung
• Rollstühle (manuell, motorgetrieben)
• Ausrüstung zur Kompensation von Kleinwuchs, Deformität, Schwäche
• Förderung von Unabhängigkeit durch Umgebungsanpassung
• Instruktion in physischer Fitness und gesunder Lebensführung
• Vibrationstherapie

1.5 Prognose

Bei OI-Patienten kann die Lebenserwartung maßgeblich durch pulmonale Insuffizienz, basiliäre Impressionen und auch einem Cor pulmonale eingeschränkt werden [1]. Betroffene des OI-Typs I und IV zeigen hingegen eine normale bis geringfügig beeinträchtigte Lebenserwartung [55].

Bereits früh können bei einem Verdacht des Vorliegens einer OI Maßnahmen getroffen werden um etwaige spätere Komplikationen zu vermeiden. Beispielsweise kann während einer Schwangerschaft eine Osteogenesis imperfecta Typ II und III in der routinemäßig durchgeführten Sonographie aufgedeckt werden. Dabei ist vor allem auf verkürzte, verkrümmte Knochen, einer pathologisch erhöhten Sichtbarkeit intrakraniellen Gehalts und einer Schädelkalotte zu achten, welche sich verbiegen lässt [56]. Bei diesem sehr frühen OI-Verdacht können Geburtsmodalitäten verändert werden hinsichtlich geringerer Gefährdung des Ungeborenen. So wird empfohlen solch eine Geburt per Sectio zu planen, selbst wenn es, außer bei OI-Typ III, noch keine evidenzbasierte Daten hinsichtlich Frakturen perinatal gibt [57, 58].

Man konnte durch Einführen der medikamentösen Basistherapie mit Bisphosphonaten bei moderat und schwer betroffenen Patienten, eine Reduktion der Frakturhäufigkeit und des Risikos von ossären Deformitäten maßgeblich senken und so die Mobilität der Betroffenen um ein Erhebliches verbessern [44].

Daneben stellt die optimierte orthopädische Versorgung von Frakturen und Deformitäten ein weiterer wichtiger Baustein in der Prognoseverbesserung dar. Implantate zur Stabilisierung bereits frakturierter oder Korrektur deformierter Knochen wurden zunehmend verbessert. Die abnehmende Invasivität der jeweiligen Operationstechniken konnten zudem die Komplikationsraten des nötigen Eingriffes senken [59]. Es konnte gezeigt werden, dass Kinder, die vor und nach dem operativen Eingriff mit Bisphosphonaten *va.* Pamidronat, behandelt wurden, einen besseren Langzeitverlauf zeigten als diejenigen, die ausschließlich operativ versorgt wurden [60].

In der Therapie der OI und folgend der Prognoseverbesserung des Krankheitsbildes ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und konsequente Betreuung in spezialisierten Zentren unabdingbar.

Die aktuelle Therapie mit ihrem 3-Säulen-Prinzip sollte auf den betroffenen Patienten individuell zugeschnitten sein, um die definierten Ziele bestmöglich zu erlangen. Somit kann nicht nur eine Verlängerung der Lebenserwartung, sondern auch ein auf das Individuum abgestimmtes möglichst selbstständiges Leben unter Erhalt der eigenen Mobilität erzielt werden.

Montpetit et al konnten zeigen, dass das Endresultat nach einer langjährigen multidisziplinären Therapie auch vom OI-Typ abhängig sei. Patienten mit OI-Typ IV und langjährigen interdisziplinären Maßnahmen konnten hervorragende Funktionsverbesserungen in Selbstversorgung und Transfer erzielen, was die Schlüsselrolle zu einem selbstständigen Leben darstellt. Im Vergleich dazu konnten OI-Typ III-Patienten keine verbesserte Funktion in diesen Bereichen zeigen. Bei ihnen war die obere Extremität limitierender Faktor für ein selbstständigeres Leben [61].

1.6 Fragestellung

Die Ziele dieser Promotion sind die Auswertungen der operativen Versorgung von Ober- und/oder Unterarmen bei OI-Patienten im Hinblick auf die Funktionsverbesserung und der Selbstständigkeit im Alltag, sowie Prävention von weiteren Frakturen und Deformitäten. Genauer untersucht wurde der Einfluss der Fassier-Duval-Nagelung und Kirschner-Drahtosteosynthese auf die soziale und körperliche Einschränkung, dies wurde mit dem Pediatric Evaluation of Disability Inventory gemessen.

Das primäre Streben dieser Arbeit bestand darin, die operative Versorgung der oberen Extremität unter speziell folgenden Fragestellungen zu untersuchen:

Ist eine höhere Knochenstabilität mit einer Funktionsverbesserung im Alltag vergesellschaftet? Unterscheiden sich die operativen Maßnahmen der FD-Nagelung von der Spickdraht-Methode in Parametern der Funktionsbesserung und Selbstständigkeit im Alltag? Lassen sich daraus resultierende Empfehlungen für eine individualisierte Therapie mittels Operation darstellen und quantifizieren?

Darüber hinaus sollten Unterschiede in der operativen Versorgung von OI-Patienten mit Fokus auf Komplikationsprävention und mögliche praktikable Umsetzung im klinischen Alltag vergleichend analysiert und bewertet werden. Des Weiteren können die Ergebnisse auf eventuelle sekundäre Einflussfaktoren wie bspw. sozioökonomische Faktoren untersucht werden.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Aus einem Kollektiv, der im Olgahospital Klinikum Stuttgart an der oberen Extremität behandelten Patienten mit Osteogenesis imperfecta mit $n = 50$ wurden die Patienten herausgegriffen, welche einen operativen Eingriff an der oberen Extremität benötigten. Bei dieser Subpopulation handelte es sich um insgesamt $n=24$ Patienten, wovon $n=5$ weiblichen und $n=19$ männlichen Geschlechts waren. Insgesamt wurden 23 Patienten ($n=5$ weiblich, $n=18$ männlich) in die Studie eingeschlossen. Ein Patient verneinte die Teilnahme. Die röntgenologische Auswertung wurde bei 23 Patienten, die Befragung anhand des PEDI bei 22 Patienten durchgeführt, da ein Patient für die anschließende Befragung nicht kontaktiert werden konnte.

Die OI-Typen waren wie folgt vertreten: OI-Typ I $n=1$, OI-Typ III $n=14$, OI-Typ IV $n=1$, OI-Typ V $n=1$, OI-Typ XV $n=1$. Ein Patient wurde als schwer deklariert ohne genaue Zuweisung eines Typs und den restlichen vier Patienten konnte bisher kein definitiver Typ zugeordnet werden. 7 Patienten haben einen Migrationshintergrund. Die Altersspannbreite der Patienten belief sich auf 7 bis 37 Jahren.

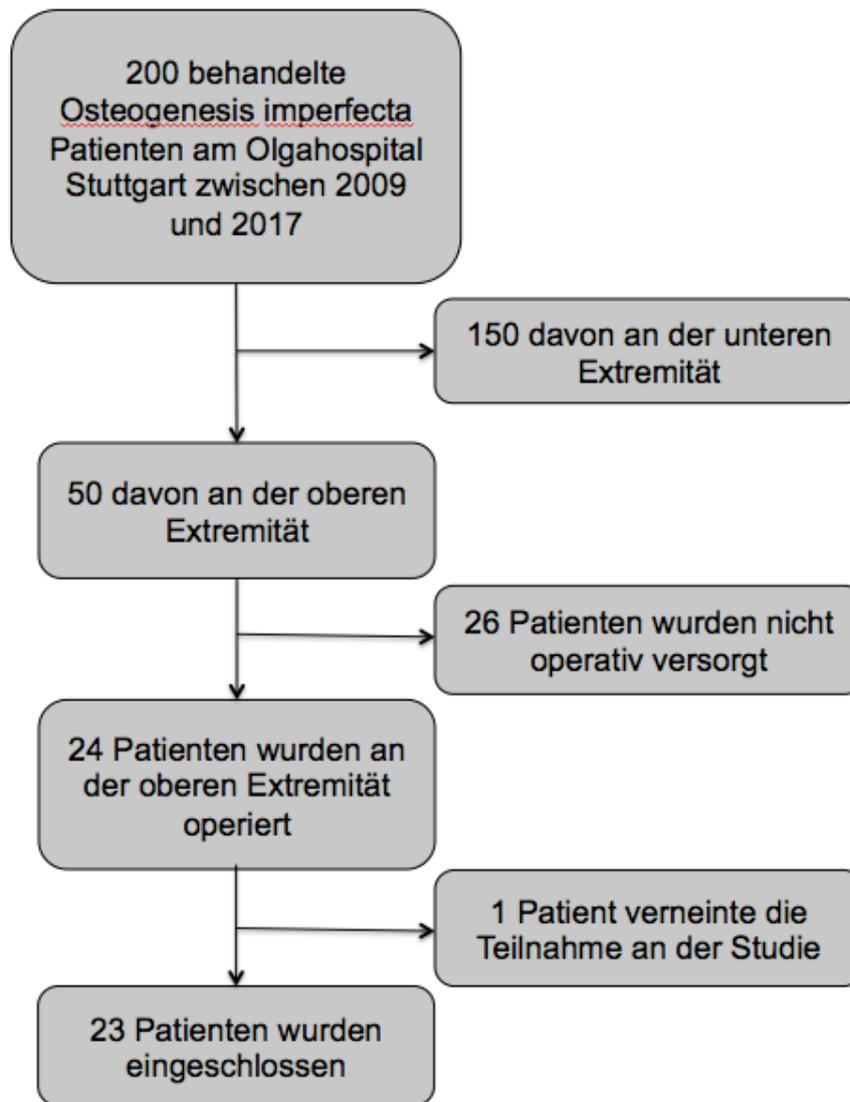


Abbildung 9: Eingeschlossene Patienten an der Studie. Von insgesamt 200 behandelten OI Patienten am Olgahospital Klinikum Stuttgart zwischen 2009 und 2017, wurden 23 in diese Arbeit eingeschlossen

2.1.1 Patientendaten

Tabelle 5 : Patientendaten, der in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten (* OI-Typ nicht klassifiziert)

Nummer	Geschlecht	Geburtsdatum	Alter bei der Datenerhebung	OI-Typ
1	männlich	23.08.2010	7	III
2	weiblich	23.09.1980	37	III
3	weiblich	15.02.2007	10	V
4	männlich	01.09.2004	13	I
5	männlich	25.02.1996	21	III
6	männlich	28.02.2007	10	III
7	weiblich	16.11.1997	20	schwer
8	männlich	15.03.2010	7	XV
9	männlich	07.05.2003	14	III
10	männlich	23.11.1999	18	III
11	männlich	02.11.2006	11	III
12	männlich	30.07.2008	9	III
13	männlich	27.06.2003	14	*
14	männlich	20.07.2002	15	III
15	männlich	18.03.2006	11	*
16	männlich	18.06.2008	9	*
17	weiblich	13.11.2003	14	III
18	männlich	27.11.1996	21	III
19	männlich	22.08.2008	9	III
20	weiblich	26.10.2001	16	*
21	männlich	15.08.2010	7	III
22	männlich	10.06.2005	12	IV
23	männlich	14.09.2000	17	III

Die Erfassung der Patientendaten beinhaltet den Zeitraum von 2009 bis 2017.

2.1.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien dieser Arbeit stellten eine Frakturversorgung und/oder Deformitätenkorrektur der oberen Extremität bei Osteogenesis imperfecta am Klinikum Stuttgart Olgahospital dar. Patienten, die ausschließlich an der unteren

Extremität oder nicht operativ versorgt wurden, sind in diese Studienpopulation nicht eingeschlossen.

Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien des Studienkollektivs

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Osteogenesis imperfecta • Operative Versorgung Ober-/ und/oder Unterarm (am Klinikum Stuttgart) 	<ul style="list-style-type: none"> • Operative Versorgung der Beine • Keine Operation • Operative Versorgung in einem anderem Zentrum

Die statistische Auswertung anhand der prä- und postoperativen Daten wurde anhand der Auswertungsvorgaben des Pediatric Evaluation of Disability Inventory vorgenommen.

2.2 Material

Die Arbeit gliedert sich in zwei grundlegende Teilaspekte: einerseits röntgenmorphologische Aspekte und andererseits die funktionelle Lebensqualität und das Zurechtkommen im Alltag.

2.2.1 Röntgenbilder

Es wurden ausschließlich Röntgenbilder benutzt, die im Rahmen von operativen Maßnahmen und regelmäßigen Kontrolluntersuchungen des Olgahospital Stuttgart angefertigt wurden, sodass die Patienten keiner zusätzlichen Strahlung ausgesetzt waren. Dabei handelte es sich Röntgenaufnahmen des Oberarms in 2 Ebenen.

2.2.2 Pediatric Evaluation of Disability Inventory

Zudem wurden die Patienten und deren Familien anhand des Pediatric Evaluation of Disability Inventory-Fragebogens, kurz PEDI, zur Situation vor und nach der jeweiligen Operation befragt. Dieser Fragebogen wurde von Haley et al. 1992 in den USA konstruiert um Leistungsfähigkeit und generell Leistung von Kindern bei Alltagsaktivitäten zu bemessen. Da zum damaligen Zeitpunkt die ICF (World

Health Organization, 2005) noch nicht fertiggestellt war, ist das PEDI an der ICIDH ausgerichtet.

Er kann bei verschiedenen Diagnosegruppen von körperlichen Behinderungen angewendet werden [62].

Das primäre Ziel des PEDI stellt die Beschreibung der Leistungsfähigkeit und Aktivitätsausführung im alltäglichen Leben des jeweiligen Kindes dar. Dies wird ermöglicht, indem der Grad der Selbstständigkeit und das Ausmaß der Modifikationen, die zum Erreichen der jeweiligen Aktivität benötigt werden, beschrieben werden. Relevant dabei ist, dass die jeweilig befragte Person detailliert mit der Kindesleistung in den jeweiligen Bereichen vertraut ist.

Eines der Hauptziele ist zudem das frühzeitige Erkennen von Entwicklungsverzögerung von Kindern im Vergleich zu Gleichaltrigen [63].

Das PEDI wurde mit Normwerten von 412 Kindern vom Nordosten der Vereinigten Staaten standardisiert [64]. Konzipiert wurde er in erster Linie zur Untersuchung des Entwicklungsstandes von Kindern zwischen 6 Monaten und 7,6 Jahren. Er kann allerdings auch für Ältere eingesetzt werden, vorausgesetzt es liegt kein Rückstand gegenüber Kindern im Alter von 7,6 Jahren ohne Beeinträchtigung vor [63]. Der Fragebogen steht in verschiedensten Sprachen zur Verfügung (englisch, chinesisch, deutsch (Schulze & Page, 2010), holländisch, norwegisch, spanisch, schwedisch und türkisch) und wurde auf Testgütekriterien untersucht [65]. Publiziert wurde die deutsche PEDI-Version im Mai 2014 vom Schulz Kirchner Verlag und stand seit 2015 für die Praxis und auch Forschung zur Verfügung [63]. Vor allem ist er für Kinder gedacht um Alltagsfunktionen und deren Veränderungen aufzuzeigen.

Der PEDI-Bogen ist ein sehr gut untersuchtes Instrument mit einer Reliabilität von 0.95-0.99. Die Validität wurde in verschiedenen Studien als gut angegeben. Zudem findet er Verwendung in der Forschung [66].

Aufgeteilt wird er in 3 Bereiche: funktionelle Fertigkeiten, Unterstützung durch eine Betreuungsperson und die nötigen Modifikationen oder Hilfsmittel. So lassen sich

Selbstversorgung, Mobilität und soziale Kompetenzen der Patienten aufzeigen und objektivieren. Einen detaillierten Einblick liefert Abbildung 11 2.3.2.

Verwendung findet das PEDI in verschiedenen Bereichen, bspw. einerseits als Beurteilungsassessment der aktuellen Leistungsfähigkeit und Alltagsleistungen von Kindern mit und ohne Beeinträchtigung, andererseits als vergleichende Methode alltäglicher Aktivität von Kindern mit und ohne Beeinträchtigung. Falls ein Rückstand gegenüber anderen Kindern vorliegt, kann das PEDI das Ausmaß des Unterschieds detailliert beschreiben. Zusätzlich wird es als Dokumentationshilfe und Evaluation, sowie Darstellung des Outcome in Rehabilitationsprogrammen verwendet [63].

Zusammenfassend kann das PEDI nicht nur wichtige Informationen bezüglich Therapieoptimierung liefern, sondern auch das Ausmaß funktionellen Rückstandes und den genauen jeweilig betroffenen Bereich aufzeigen.

2.3 Methoden

Zur Datenerfassung werden Röntgenbilder und Angaben im standardisierten PEDI-Fragebogens (ausgefüllt vom Patienten selbst bzw. von deren Erziehungsberechtigten zu zwei Zeitpunkten – retrospektiv vor der Operation und prospektiv nach der operativen Versorgung) herangezogen.

2.3.1 Röntgen-morphologisch

Der röntgen-morphologische Teilaspekt der Arbeit stellt die Auswertung von Röntgenbildern der operativ versorgten oberen Extremität dar.

Dabei wird zunächst analysiert, welche Operation durchgeführt wurde. Unterschieden wird dabei, ob ein Fassier-Duval-Nagel (FD-Nagel) eingesetzt oder der Knochen mit Drähten versorgt wurde.

Des Weiteren wird der Grund der jeweiligen Operation untersucht. Relevant hierbei ist, ob aufgrund einer Fraktur, Deformität oder einer Kombination aus Beidem operiert wurde. Mögliche Komplikationen werden hierbei auch beachtet. Bei den Komplikationen handelte es sich um Versagen des Osteosynthesematerials in

Form von Dislokation des Nagels oder erneuten Deformitäten oder Frakturierungen des Knochens.

Bei den Operationen mit FD-Nagel kann mithilfe von zu zwei postoperativen Zeitpunkten erstellten Röntgenbilder die Elongationslänge des FD-Nagels bemessen und so die Ausfuhrfähigkeit und der richtige Sitz des Nagels bewertet werden. Abbildung 10 zeigt eine Messung der Elongationslänge zu zwei Zeitpunkten an. Meist ist der erste Zeitpunkt unmittelbar postoperativ. So kann eine korrekte Lage und stabile Verankerung des Nagels direkt nach der Einlage überprüft werden. Anhand der zwei Messungen kann die Ausfuhrlänge des Nagels in dem Zeitraum bestimmt werden. Zusätzlich kann die Ausfuhr pro Monat berechnet werden und so vergleichend dargestellt werden. Die zweite Messung wurde entweder beim letzten verfügbaren Röntgenbild oder beim letzten Bild vor einer Revisionsoperation durchgeführt.

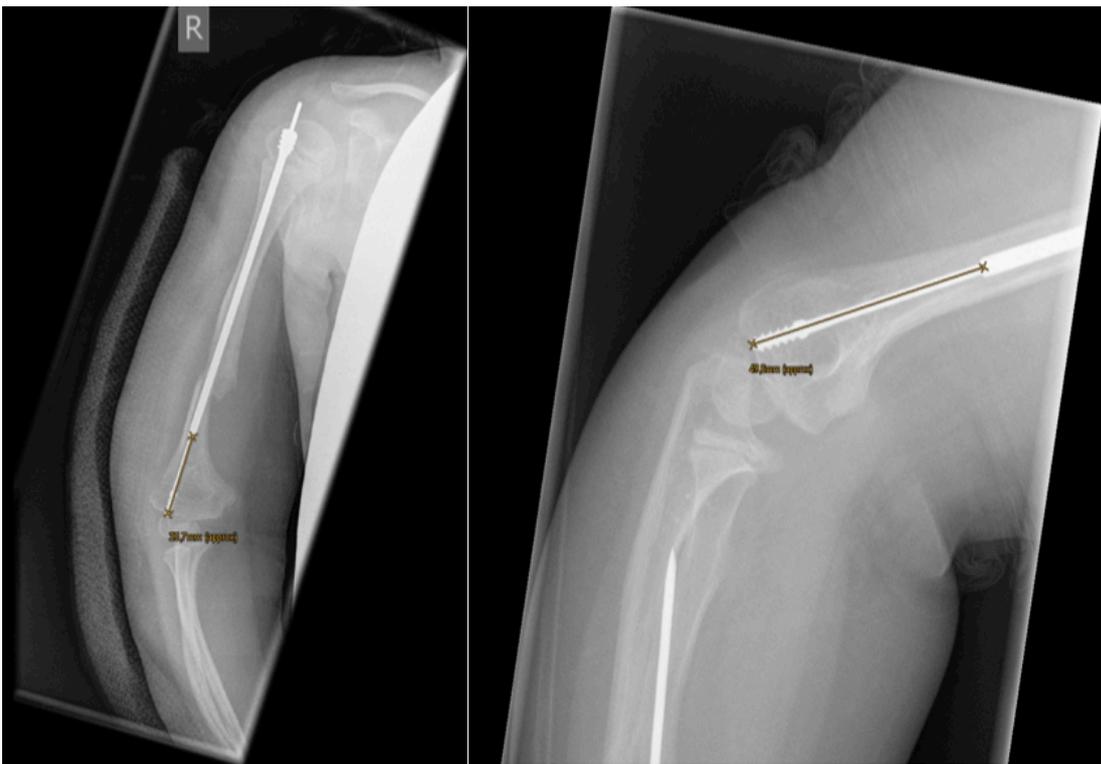


Abbildung 10 : Messung der Elongationslänge des FD-Nagels zu zwei postoperativen Zeitpunkten. Dargestellt ist die Messung der Ausfuhr eines Nagels im rechten Humerus.

2.3.2 Pediatric Evaluation of Disability Inventory

2.3.2.1 Zusammentragen der Rohwerte

Der zweite Teil der Dissertation, die Befragung der Patienten und gegebenenfalls der Eltern anhand des zu zwei Zeitpunkten erhobenen PEDI-Fragebogens nimmt einen wichtigen Teilaspekt der Auswertung ein.

Der wie in 2.2.2 beschriebene PEDI-Fragebogen wird zum ersten Zeitpunkt mit dem Hinweis ausgefüllt, den Zeitraum nach der Operation an den Armen zu beleuchten. Nach ca. 8-12 Monaten füllen die Patienten bzw. Familien den Bogen ein weiteres Mal aus, wobei diesmal explizit die Zeit vor der Operation abgefragt wird.

Bei der ersten Konsultation wird absichtlich die zweite Befragung nicht erwähnt, sodass die Verfälschung der jeweiligen Ergebnisse minimiert werden soll. Der Zeitraum zwischen den beiden Befragungen wird zudem sehr groß angesetzt, damit subjektive Erinnerungen der vorherigen Antworten die der zweiten Fragerunde möglichst nicht beeinflussen.

Im PEDI werden Daten anhand drei Skalen erhoben:

1) „funktionelle Fertigkeiten“, 2) „Unterstützung durch Betreuungsperson“ und 3) „Modifikationsskala“.

Die Subskalen der Skala „funktionelle Fertigkeiten“ enthalten, wie in Tabelle 7 gezeigt, verschiedene Fähigkeiten des alltäglichen Lebens.

In der Bewertung der „funktionellen Fertigkeiten“ wird jedes Item mit einer aus zwei möglichen Antworten versehen: mit 1 (ja, Kind besitzt die Fertigkeit) oder 0 (nein, Kind besitzt die Fertigkeit noch nicht oder gar nicht) gewertet. Innerhalb dieser Skala gibt es wiederum drei Bereiche, die speziell die Selbstversorgung, Mobilität und sozialen Kompetenzen bewerten soll (Tab.7).

Am Ende wird die Summe der Items benutzt um die Gesamtpunktzahl der drei Bereiche zu ermitteln.

Tabelle 7: Subskalen der PEDI-Bereiche Selbstversorgung, Mobilität und soziale Kompetenzen, bezogen auf Kategorie I [63]

Bereich SELBSTVERSORGUNG	Bereich MOBILITÄT	Bereich SOZIALE KOMPETENZEN
Nahrungskonsistenz	Transfer auf die Toilette	Verstehen von Wortbedeutungen
Gebrauch von Besteck	Transfer auf den Stuhl/Rollstuhl	Verstehen von unterschiedlich komplexen Sätzen
Gebrauch von Trinkbehältern	Transfer ins Auto	Funktioneller Einsatz von Kommunikation
Zähneputzen	Transfer ins Bett/Mobilität im Bett	Komplexität der expressiven Kommunikation
Kämmen	Transfer in die Badewanne/Dusche	Problemlösung
Naseputzen	Fortbewegungsart im Haus: Methoden	Sozial interaktives Spiel mit Erwachsenen
Händewaschen	Fortbewegungsart im Haus: Distanzen/ Geschwindigkeit	Interaktion unter Gleichaltrigen
Waschen von Körper und Gesicht	Fortbewegung im Haus: zieht/trägt Gegenstände	Spielen mit Gegenständen
Kleidungsstücke zum Überziehen/vorne offene Kleidungsstücke	Gehen, draußen: Methoden	Informationen zur eigenen Person
Kleidungsverschlüsse	Fortbewegung draußen: Distanzen/ Geschwindigkeit	Zeitliche Orientierung
Hose	Fortbewegung draußen: Oberflächen	Mithilfe im Haushalt
Schuhe/Socken	Fortbewegung draußen: Oberflächen	Selbstschutz
Toilette	Treppen hinaufsteigen	Einbindung in das soziale Umfeld
Blasenkontrolle	Treppen hinabsteigen	
Darmkontrolle		

Bei der zweiten Skala „Unterstützung durch Betreuungsperson“ liegen 20 Items vor, die durch eine Drittperson in eine 6-Punkte-Skala eingestuft wird (Tab.8).

Tabelle 8: Fähigkeiten aus den Bereichen Selbstversorgung, Mobilität und soziale Kompetenzen. Bewertet werden sie mit Items der Skalen „Unterstützung durch Betreuungspersonen“ und „Modifikation“ [63]

Bereich SELBSTVERSORGUNG	Bereich MOBILITÄT	Bereich SOZIALE KOMPETENZEN
Nahrungsaufnahme	Transfer auf den Stuhl/die Toilette	Funktionelles Verständnis
Körperpflege	Transfer ins Auto	Funktionelles Ausdrucksvermögen
Waschen/Baden	Transfer ins Bett/Mobilität im Bett	Gemeinsame Problemlösung
An-/Auskleiden des Oberkörpers	Transfer in die Badewanne/Dusche	Spiel mit Gleichaltrigen
An-/Auskleiden des Unterkörpers	Fortbewegung im Haus	Sicherheit
Toilette	Fortbewegung draußen	
Blasenkontrolle	Treppensteigen	
Darmkontrolle		

TEIL II und III: Unterstützung durch Betreuungsperson und Modifikation

Die folgenden Items den zutreffenden Score für die Unterstützung durch eine Betreuungsperson und die Modifikation eintragen

	Skala Unterstützung durch Betreuungsperson						Modifikationskala				Kommentar
	Keine Unterstützung	Mit Aufsicht	Minimale Unterstützung	Moderate Unterstützung	Eins Unterstützung	Keine Unterstützung	Keine, kinderspezifisch	Kinderspezifisch	Rehabilitativ	Umfassend	
	5	4	3	2	1	0	N	K	R	U	
Bereich SELBSTVERSORGUNG											
A. Nahrungsaufnahme: Essen und Trinken bei Mahlzeiten <i>Nicht zu erfassen sind das Zerschneiden von Fleisch, das Öffnen von Dosen/Behältern und das selbstständige Sich-Bedienen bei Fisch.</i>	5	4	3	2	1	0	N	K	R	U	
B. Körperpflege: Zähneputzen, Haare büstern oder kämmen und Naseputzen	5	4	3	2	1	0	N	K	R	U	
C. Waschen/Baden: Waschen und Trocknen von Gesicht und Händen; Baden oder Duschen <i>Nicht zu erfassen sind der Ein- und Ausstieg in die/die Badewanne/Dusche; Wasser einlaufen lassen oder das Waschen von Rücken und Haaren.</i>	5	4	3	2	1	0	N	K	R	U	
D. An-Auskleiden des Oberkörpers: Sämtliche im Haus getragene Kleidung, die hinten keine Verschlüsse hat; zu erfassen ist die Hilfe beim An- und Ausziehen von Schienen, Prothesen oder dem Korsett <i>Nicht zu erfassen ist das Herausnehmen von Kleidungsstücken aus dem Schrank oder der Schublade.</i>	5	4	3	2	1	0	N	K	R	U	
E. An-Auskleiden des Unterkörpers: Sämtliche im Haus getragene Kleidung; zu erfassen ist die Hilfe beim An- und Ausziehen von Schienen oder Prothesen <i>Nicht zu erfassen ist das Herausnehmen von Kleidungsstücken aus dem Schrank oder der Schublade.</i>	5	4	3	2	1	0	N	K	R	U	
F. Toilette: Umgang mit Kleidung, Toilette, Katheter oder Stomabeutel sowie Hygienemaßnahmen <i>Nicht zu erfassen sind der Transfer zur Toilette, das Einhalten des Zeitplans oder das Aufputzen nach „Unfällen“.</i>	5	4	3	2	1	0	N	K	R	U	
G. Blasenkontrolle: Kontrolle über die Blasenfunktion tagsüber und nachts, Aufputzen nach „Unfällen“, Einhalten des Zeitplans	5	4	3	2	1	0	N	K	R	U	
H. Darmkontrolle: Kontrolle über die Darmfunktion tagsüber und nachts, Aufputzen nach „Unfällen“, Einhalten des Zeitplans	5	4	3	2	1	0	N	K	R	U	
Total SELBSTVERSORGUNG	Summe SELBSTVERSORGUNG										
Bereich MOBILITÄT											
A. Transfer auf den Stuhl/die Toilette: Kinderrollstuhl, Erwachsenenstuhl, normal große Toilette	5	4	3	2	1	0	N	K	R	U	
B. Transfer ins Auto: Mobilität im Auto/Kleinbus/Schulbus; Verwendung von Sitgurten, Ein- und Aussteigen; Öffnen und Schließen von Autotüren	5	4	3	2	1	0	N	K	R	U	
C. Transfer ins Bett/Mobilität im Bett: zu Bett gehen, aufstehen und Positionsveränderung im Bett	5	4	3	2	1	0	N	K	R	U	
D. Transfer in die Badewanne/Dusche: Ein- und Ausstieg bei einer normal großen Badewanne	5	4	3	2	1	0	N	K	R	U	
E. Fortbewegung im Haus: 15 m (3–4 Zimmer); nicht zu erfassen ist das Öffnen von Türen und das Tragen von Gegenständen	5	4	3	2	1	0	N	K	R	U	
F. Fortbewegung draußen: 45 m auf ebenen Flächen; Schwerpunkt auf körperlichen Fähigkeiten, sich draußen zu bewegen (nicht zu berücksichtigen sind das Einhalten von Vorschriften oder Sicherheitsfragen wie zum Beispiel beim Überqueren der Straßen)	5	4	3	2	1	0	N	K	R	U	
G. Treppensteigen: eine Treppe/Stiege (12–15 Stufen) hinauf- und hinabsteigen	5	4	3	2	1	0	N	K	R	U	
Total MOBILITÄT	Summe MOBILITÄT										
Bereich SOZIALE KOMPETENZEN											
A. Funktionelles Verständnis: Verstehen von Aufforderungen und Anweisungen	5	4	3	2	1	0	N	–	R	U	
B. Funktionelles Ausdrucksvermögen: Fertigkeit, über eigene Aktivitäten zu kommunizieren und eigene Bedürfnisse auszudrücken; umfasst auch Klare Artikulation	5	4	3	2	1	0	N	–	R	U	
C. Gemeinsame Problemlösung: umfasst die Kommunikation von Problemen und die Fertigkeit, zusammen mit der Betreuungsperson oder anderen erwachsenen Personen eine Lösung zu suchen; es werden nur alltägliche Probleme berücksichtigt (zum Beispiel verlorenes Spielzeug; Konflikt um Kleiderwahl)	5	4	3	2	1	0	N	–	R	U	
D. Spiel mit Gleichaltrigen: Fertigkeit, zusammen mit vertrauten Gleichaltrigen gemeinsame Aktivitäten zu planen und auszuführen	5	4	3	2	1	0	N	–	R	U	
E. Sicherheit: Lässt in alltäglichen Routinesituationen mit einem gewissen Gefahrenpotenzial Vorsicht walten; zum Beispiel bei Treppenstufen, scharfen oder heißen Gegenständen und im Straßenverkehr	5	4	3	2	1	0	N	K	R	U	
Total SOZIALE KOMPETENZEN	Summe SOZIALE KOMPETENZEN										

Abbildung 11: Darstellung des PEDI Teil II und III, „Unterstützung durch Betreuungsperson und Modifikation“, mit den drei Hauptbereichen Selbstversorgung, Mobilität und soziale Kompetenzen

Diese Skala ist wie folgt zu bewerten: Fünf = keine Unterstützung, vier = mit Aufsicht, drei = minimale, zwei = moderate, eins = maximale und null = totale Unterstützung. Das Total dieses Bereiches wird wieder am jeweiligen Ende berechnet. Bei der „Modifikationskala“ wird aufgezeigt, inwieweit das Kind auf Unterstützung angewiesen ist, wobei es vier Abstufungen gibt:

keine, kinderspezifisch, rehabilitativ oder umfassende Modifikationen [62, 64].

Hierbei wird das Ergebnis anders berechnet, als bei den zwei vorherigen Skalen. Relevant ist nicht die Summe der Punkte in diesem Bereich. Stattdessen wird die Anzahl der Items, die mit „N“ (Nein, keine Modifikationen), „K“ (Kinderspezifisch),

„R“ (Rehabilitativ), „U“ (Umfassend) beantwortet wurden, summiert und entsprechend notiert. Es müssen alle Items ausgefüllt werden, ansonsten kann keine Gesamtbewertung des jeweiligen Bereiches stattfinden.

Das funktionelle Outcome wird anhand des Scores der Bereiche von Selbstversorgung und Mobilität des PEDI bemessen [67]. Engelbert et al konnten bei Kindern mit OI-Typ III zeigen, dass hohe Scores im Selbstversorgungsbereich des PEDI mit einer guten Funktion bei alltäglichen Aktivitäten korreliert [68].

2.3.2.2 T-Werte

Der ermittelten Summen, der jeweiligen drei Bereiche der „funktionellen Fertigkeiten“ und der Skala der „Unterstützung durch Betreuungsperson“ lassen sich Standardpunktzahlen zuordnen, die sogenannten T-Werte. Diese Werte findet man in einer vom Alter abhängigen Tabelle, die speziell für den PEDI konzipiert wurde (siehe [69]). Relevant für die Ermittlung der T-Werte ist das chronologische Alter des befragten Kindes, von dem die zu verwendende Tabelle abhängig ist.

Es gibt Tabellen für folgende Altersklassen (angegeben in Jahre-Monate-Tage):

0-6-0 bis 0-11-30, 1-0-0 bis 1-5-30, 1-6-0 bis 1-11-30, 2-0-0 bis 2-5-30, 2-6-0 bis 2-11-30, 3-0-0 bis 3-5-30, 3-6-0 bis 3-11-30, 4-0-0 bis 4-5-30, 4-6-0 bis 4-11-30, 5-0-0 bis 5-5-30, 5-6-0 bis 5-11-30, 6-0-0 bis 6-5-30, 6-6-0 bis 6-11-30, 7-0-0 bis 7-5-30.

Die Ermittlung von T-Werten ist für Kinder bis zu einem Alter von 7,6 Jahren geeignet. Für jeden Rohwert gibt es einen entsprechenden T-Wert mit einer Standardabweichung. Definitionsgemäß beträgt der T-Wert durchschnittlich für jede Altersstufe 50 mit einer Standardabweichung von 10. Dies bedeutet, dass in jeder Altersgruppe 95% aller Kinder innerhalb einer Spannbreite von 2 Standardabweichungen vom Mittelwert bewertet werden. In der untersuchten Patientenpopulation konnte aufgrund des Alters bei 3 Patienten diese T-Werte bestimmt und verglichen werden.

2.3.2.3 Skalierte Werte

Zur Einschätzung der Leistung des jeweiligen Kindes werden altersunabhängig skalierte Werte benutzt. Somit ist eine Einschätzung des altersunabhängigen Leistungsvermögens in den jeweiligen Bereichen möglich. Verwendung finden die skalierten Werte vor allem in 2 Situationen. Einerseits zur Beurteilung eines Kindes, welches älter als 7,6 Jahre ist und einen erheblichen funktionellen Rückstand aufweist.

So kann die relative Leistung und Leistungsfähigkeit in den jeweiligen Bereichen ermittelt werden. Andererseits zur Darstellung um eine eventuelle Verbesserung innerhalb eines gewissen Zeitraumes darzustellen. Wenn bspw. die Leistung eines Individuums Rehabilitation zugenommen hat, könnten T-Werte nur zeigen, dass die funktionellen Fertigkeiten weiterhin unterhalb der Norm verglichen zu Anderen in dieser Altersklasse liegen, weil die Veränderungen nicht groß genug waren, um den Rückstand in der Altersgruppe aufzuholen. Skalierte Werte hingegen können stetige Fortschritte der Fertigkeiten aufzeigen und sind diesem Fall aussagekräftiger als T-Werte.

Den Rohwerten werden in Tabellen skalierte Werte zugeordnet, die für alle Altersstufen einsetzbar sind. Somit stellen die skalierten Werte eine angemessene Auswertung für Kindern älter als 7,6 Jahren dar. Sie basieren auf einer Normstichprobe und stellen das Verhältnis von Fähigkeit zu maximalen Fähigkeit dar, entsprechend einer prozentualen Fähigkeit.

Diese Werte zeigen eine Spannweite von 0 – 100, wobei Werte gegen „0“ auf ein geringes Leistungsvermögen und Werte gegen „100“ auf ein hohes Leistungsvermögen aufmerksam machen.

2.3.2.4 Konfidenzintervall

Jedem T-Wert und jedem skalierten Wert wird ein Standardmessfehler (SEM) zugeordnet, welche ebenfalls in der jeweiligen Tabelle des PEDI zu finden sind. Der SEM gibt eine Möglichkeit an, die Präzision der Werteschätzung, die durch zufällige Faktoren entstanden ist, zu quantifizieren.

Er kann benutzt werden um Konfidenzintervalle zu berechnen und stellt ein Maß für die Genauigkeit der ermittelten Werte dar. Das heißt, es kann eine Bandbreite berechnet werden, worin der wahre T-Wert mit hoher Wahrscheinlichkeit liegt. Ein 67%-Konfidenzintervall ergibt sich aus dem Wert ± 1 SEM, ein geschätzter Wert ± 2 SEM ergibt ein 95%-Konfidenzintervall für den wahren Wert. Empfohlen wird ein Konfidenzniveau von 95%. Somit hat man bei einem Ergebnis und 2 SEM um diesen Wert herum die Gewissheit, dass das Ergebnis mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% zwischen dem Wert ± 2 SEM liegt.

2.3.2.5 Interpretation der Werte

T-Werte stellen ein Maß für die Gesamtleistung und Leistungsfähigkeit des Kindes verglichen zu Gleichaltrigen dar. Punktzahlen außerhalb der Bandbreite von 10-90 sind sehr selten und haben eine sehr geringe normative Bedeutung. Sie werden als „<10“ oder „>90“ angegeben. Relevant ist demnach die Leistung des Einzelnen im Vergleich zum Mittelwert von Gleichaltrigen, welcher immer mit 50 angegeben ist (SEM von 10). Mit den Werten der jeweiligen Bereiche können Profile mit den relativen Stärken und Schwächen erstellt werden.

Bei den skalierten Werten werden die Kinder nicht mit Gleichaltrigen verglichen. Stattdessen können die Werte anzeigen, wo die individuelle Leistung relativ zum höchsten Wert im PEDI liegt.

Von hoher Relevanz bei der Interpretation nach eventuellen individuellen Veränderungen zwischen zwei Testdurchläufen, ist der SEM. Die Veränderung sollte mindestens 3 SEM betragen, damit sie mit einer hohen Wahrscheinlichkeit (>95%) nicht auf Zufallsfaktoren basiert, sondern auf der tatsächlich veränderten Leistung und Leistungsfähigkeit des Kindes. Diese Schwelle (kleinste erkennbare Veränderung) wird SDD genannt. Die Veränderung sollte stets größer als die SDD sein. Die Auswertungskriterien des PEDI legen dieses Niveau, ab dem eine Veränderung als signifikant gewertet werden kann, selbst fest. Für das Signifikanzniveau wurde deshalb 3 SEM festgelegt.

2.4 Ethik

Die Patienten wurden vor Analyse ihrer Röntgenbilder und der Befragung schriftlich aufgeklärt. Es wurde ausdrücklich auf den Datenschutz und den sensiblen Umgang mit erhobenen Daten hingewiesen. Der Ethikantrag wurde am 23.08.2017 bewilligt. Nummer: 416/2017BO2

Ethik-Kommission: Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen, Gartenstraße 47, 72074 Tübingen.

Vorsitzender der Kommission: Prof. Dr.med. Dieter Luft

2.5 Datenschutz

Der Datenschutz wurde gewährt, indem die Patientennamen in der gesamten Bearbeitungszeit und in der Dissertationsschrift pseudonomisiert wurden. Um die Anonymität der Patienten sicherzustellen, wurden diese ausschließlich mit Ziffern für die Auswertung geführt.

3. Ergebnisse

3.1 Röntgen-morphologisch

3.1.1 Präoperativ

Nach Anwendung der unter 2.1.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich ein Patientenkollektiv, an welchem 40 Operationen an Ober- und Unterarmen durchgeführt wurden. Anhand der präoperativen Röntgenbilder konnte der jeweilige Grund für die Operation festgestellt werden.

Tabelle 9: Indikationen der operativen Versorgung

Operationsgrund	Anzahl Operationen
Fraktur	22
Deformität	8
Kombination aus 1 und 2	8
Pseudarthrose	2

Als Indikationen für die chirurgische Versorgung konnten Frakturen, Deformitäten, eine Kombination aus Beiden und eine Pseudarthrose eruiert werden.

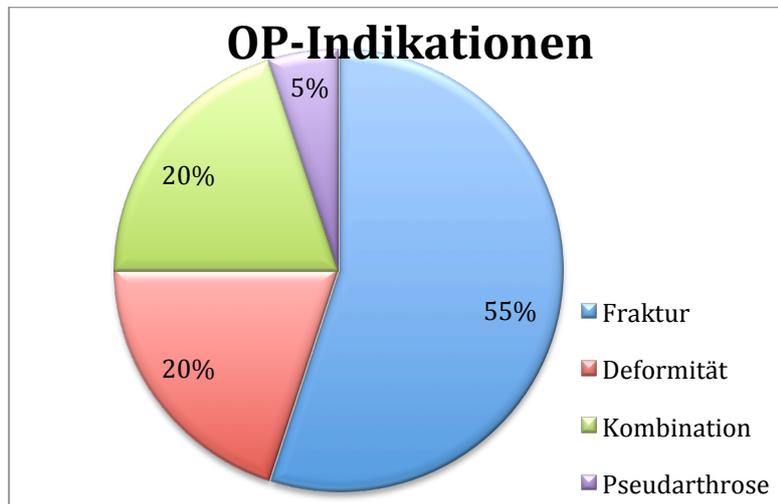


Abbildung 12: Graphische Verteilung der OP-Indikationen. Aufgrund einer Fraktur mussten mehr als die Hälfte der Patienten operativ versorgt werden. Knapp ein Fünftel aufgrund einer Deformität oder der Kombination aus Fraktur und Deformität. Blau=Fraktur, Rot=Deformität, Grün=Kombination aus Fraktur und Deformität, Lila=Pseudarthrose

55% der Operationen wurden aufgrund einer Fraktur durchgeführt. Deformitäten oder eine Kombination aus Deformitäten und Frakturen stellten jeweils ein Fünftel (20%) der OP-Indikationen dar. Bei 5% wurde eine Pseudarthrose als Operationsgrund aufgeführt. Die Verteilung der Indikationen, die schlussendlich zur Operation führten, sind graphisch in Abbildung 12 dargestellt.

Abb.13 zeigt die prä- und postoperativen Situationen eines Patienten, der aufgrund einer Humerusfraktur mittels FD-Nagels osteosynthetisch versorgt wurde.

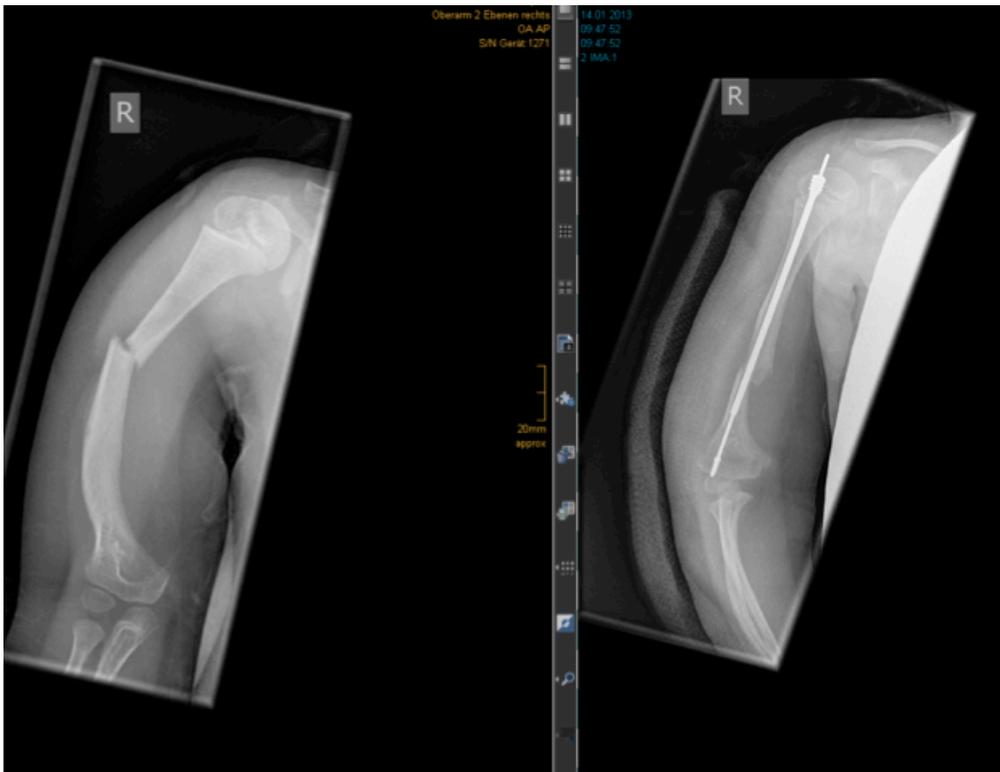


Abbildung 13: Röntgenologische Darstellung einer operativen Versorgung einer Fraktur des rechten Humerus mittels FD-Nagel bei einem Patienten mit OI-Typ III

Ein weiterer Grund für eine Osteosynthese der Oberarme waren starke Deformitäten und somit einhergehender Funktionsverlust. Wie in Abbildung 14 zu sehen, wurde ein Patient aufgrund multiple deformierten rechten Ober- sowie Unterarmen mittels Nagelung und Drähten versorgt.

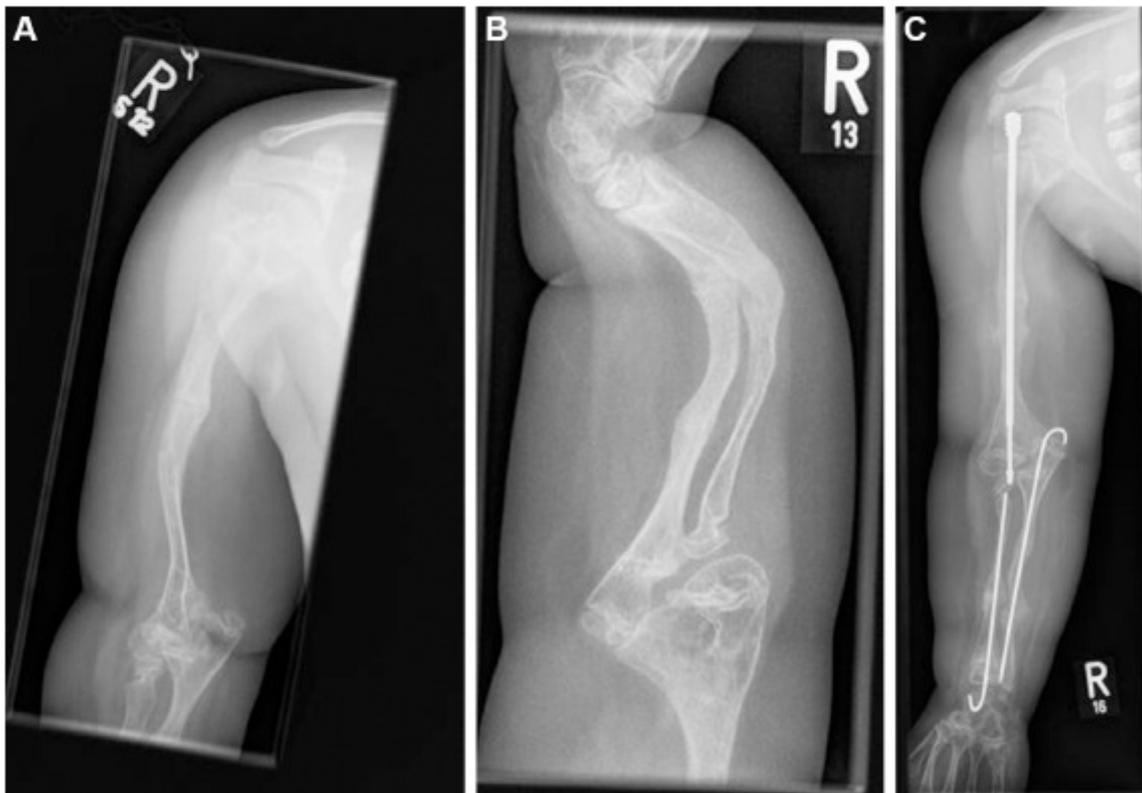


Abbildung 14: Röntgenologische Darstellung eines rechten Humerus. Mehrfach beeinträchtigter OI-Patient mit stark deformierten rechten Humerus (a) und rechten Unterarms (b). Simultane Korrektur des rechten Ober- und Unterarms mittels Teleskopnagels im Humerus und gegenläufigen Kirschnerdrähten in Ulna und Radius (c) [70]

Die durchschnittliche Zahlen an benötigten Osteotomien sind aufgeschlüsselt nach dem Osteosynthesegrund in Tabelle 10 dargestellt. Durchschnittlich waren ein bis zwei Osteotomien zur operativen Versorgung nötig.

Tabelle 10: Anzahl durchschnittlich benötigter Osteotomien bei der Versorgung der oberen Extremität. Aufschlüsselung nach Osteosynthesegrund und operativer Versorgung des Humerus, sowie Radius und Ulna.

Grund für die Osteosynthese	Durchschnittliche Osteotomiezahl	
	Humerus	Radius/Ulna
Fraktur	1.6	1
Deformität	2.4	1.5
Kombination aus Fraktur und Deformität	1.4	1.5

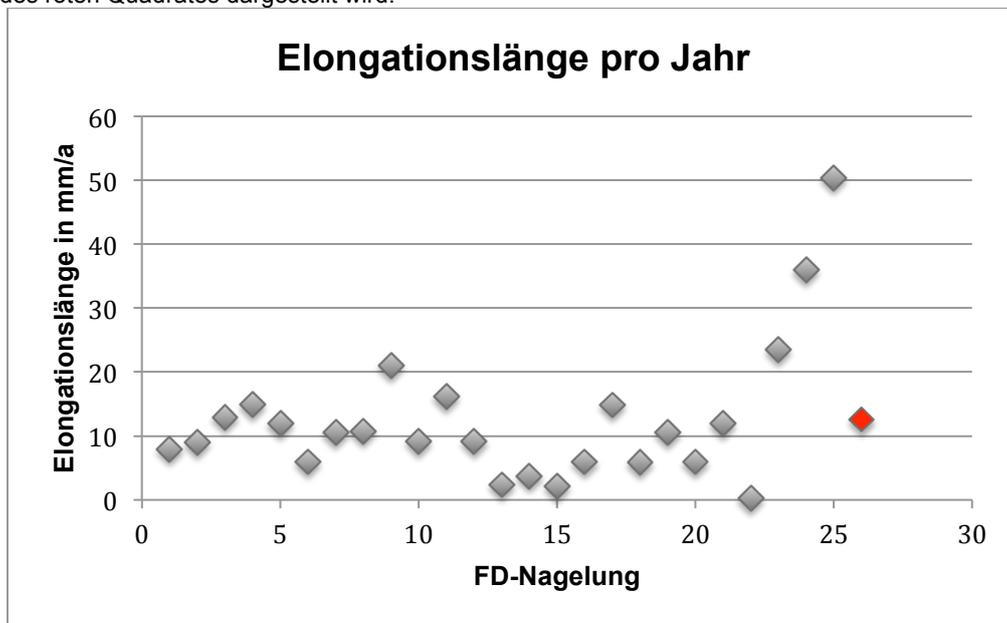
3.1.2 Postoperativ

Bei den postoperativ durchgeführten Röntgenbildern stand vor allem eine Stellungskontrolle des Osteosynthesematerials im Vordergrund. Außerdem konnte die Funktion des FD-Nagels anhand dessen Ausfuhr abgeschätzt werden.

Die Ausfuhrstrecken der Nägel jeder einzelnen osteosynthetischen Versorgung pro Jahr werden in Tabelle 11 graphisch dargestellt.

Das mittlere Follow-up zwischen den postoperativen Röntgenbildern liegt bei 26,3 Monaten.

Tabelle 11: Graphische Darstellung der Elongationslänge der FD-Nägel pro Jahr, mit Aufschlüsselung jedes einzelnen Patienten (graue Quadrate) und einer durchschnittlichen Elongation von 12,6mm, welche anhand des roten Quadrates dargestellt wird.



Die durchschnittliche Gesamtelongationslänge der FD-Nägel liegt bei 20,5 mm, was eine durchschnittliche Ausfuhr von 12,6 mm jährlich beträgt (rote Markierung).

In Abbildung 15 ist exemplarisch die Messung der Ausfuhr eines FD-Nagels im rechten Humerus eines 14-jährigen Jungens dargestellt. Der Zeitraum zwischen beiden Röntgen-Aufnahmen beträgt knapp ein Jahr. Zusätzlich kann die Verankerung des Nagels an den Knochenenden beurteilt werden.

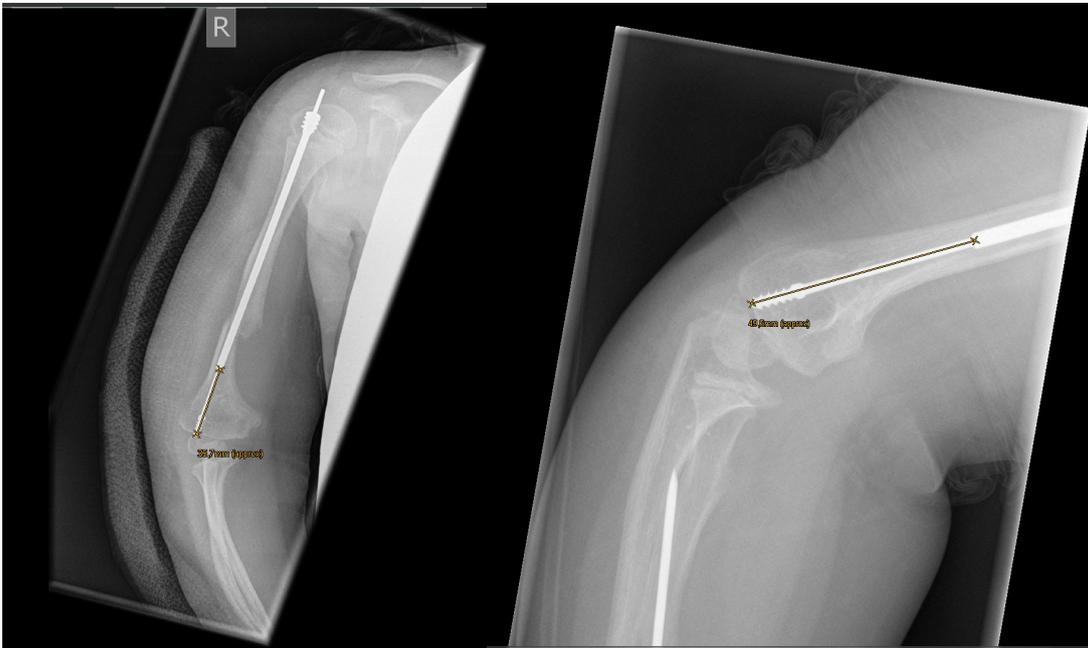


Abbildung 15: Graphische Darstellung der Messung der Ausfuhr des FD-Nagels im rechten Humerus zu zwei Zeitpunkten. Im Jahr 2013 (links) und knapp ein Jahr später (rechts).

In diesem Beispiel zeigt der Nagel eine gute Zentrierung und Verankerung im Knochen. Im Jahr 2013 betrug die Ausfuhrstrecke des Nagels 35,7mm. Knapp ein Jahr später schon 49,8mm, was eine Elongationslänge von 14,1mm innerhalb eines Jahres entspricht. Somit liegt dieser Wert des Jungens über dem Durchschnitt des Patientenkollektivs.

3.1.3 Therapie

Die überwiegende Anzahl an Patienten wurde am Humerus mit FD-Nägeln versorgt und hatte somit die Möglichkeit, dass sich diese dem Wachstum anpassen können. In der Studienpopulation von insgesamt 23 Patienten wurden 70% der Patienten (16) mit den FD-Nägeln versorgt: bei 25% (4) dieser Patienten kam ausschließlich ein FD-Nagel zum Einsatz, bei den restlichen 75% (12) zur

weiteren Stabilisierung zusätzlich noch ein Spickdraht vor allem in Ulna und Radius. Ausschließlich Drähte wurden bei 26% der Patienten (6) benutzt, wovon jeweils knapp 45% in den Ober- und Unterarm, 10% in die Clavicula eingesetzt wurden. Ein Patient erhielt eine operative Versorgung mittels Platte.

Insgesamt wurden 26 FD-Nägel bei 23 Patienten eingesetzt.

65% der Patienten erhielten mehrere FD-Nägel oder Spickdrähte in die obere Extremität.

Bei 22%, der mit FD-Nägeln versorgten Patienten, sowie bei einem Patienten, welcher eine Versorgung der Clavicula mit Drähten erhielt, kam es zu Komplikationen.

Tabelle 12: Darstellung von Komplikationsrate und –grund, bezogen auf die FD-Nagelung des Patientenkollektivs

Patient (n)	Mittlere Untersuchungszeit (Jahr)	Implantat	Komplikationsrate (Humerus) (%)	Komplikationsgrund: Ausfuhr des Nagels (%)	Komplikationsgrund: anderes (%)
23	5	FD-Nagel	22	40	60

Bei diesem Patientenkollektiv traten folgende Komplikationen auf: Refrakturen, Verlust der distalen Verankerung, sowie der Nagelelongation, Dislokation der proximalen Verankerung oder eine Pseudarthrose.

Insgesamt mussten im Laufe der Jahre 26% der Patienten eine Revisionsoperation erhalten, was in 80% der Fälle am Versagen des Nagels lag. Zu 40% ist dies auf einen Elongationsverlust des FD-Nagels zurückzuführen. Bei je 20% traten eine Dislokation der proximalen Verankerung oder der Verlust der Distalen auf. Ein Patient erlitt eine Refraktur.

Ein Beispiel hierfür stellt die Situation von Patient 16 dar (siehe 3.6).

3.2 PEDI-Auswertung prä- und postoperativ

3.2.1 Präoperativ

Im ersten Modul des PEDI „funktionelle Fertigkeiten“ stellen sich die skalierten Werte mit Standardabweichungen jedes einzelnen Patienten wie folgt dar:

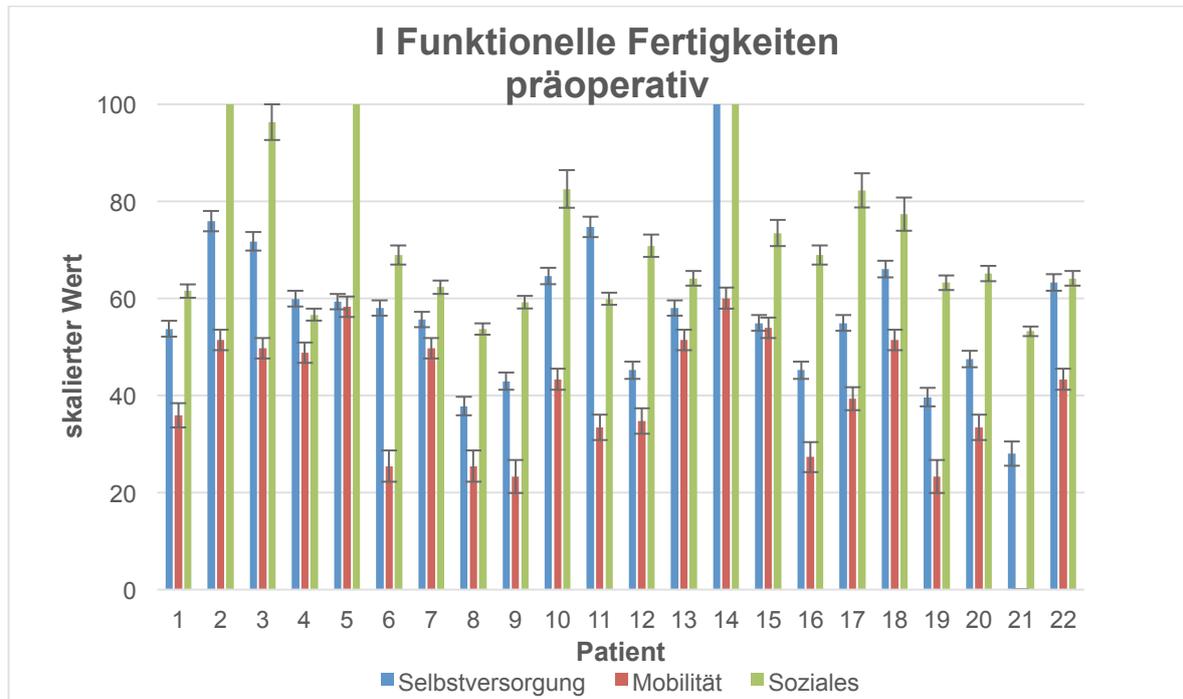


Abbildung 16: Graphische Darstellung der Einzelwerte der Kategorie I „funktionelle Fertigkeiten“, präoperativ aller Patienten. Blau=Selbstversorgung, rot=Mobilität, grün=Soziales.

Durchschnittlich zeigt das Patientenkollektiv folgende skalierte Werte in der Kategorie I „funktionelle Fertigkeiten“:

Tabelle 13: Auflistung der durchschnittlichen skalierten Werte der Kategorie I „funktionelle Fähigkeiten“ des Patientenkollektivs, mit SEM zum präoperativen Zeitpunkt

Kategorie I präoperativ	Skalierter Wert	± SEM
Selbstversorgung	57.2	1.7
Mobilität	36,8	2.4
Soziales	71.9	1.7

Die präoperative Verteilung der Einzelwerte in der Kategorie II „Unterstützung von Betreuungspersonen“ wird in Abbildung 17 dargestellt.

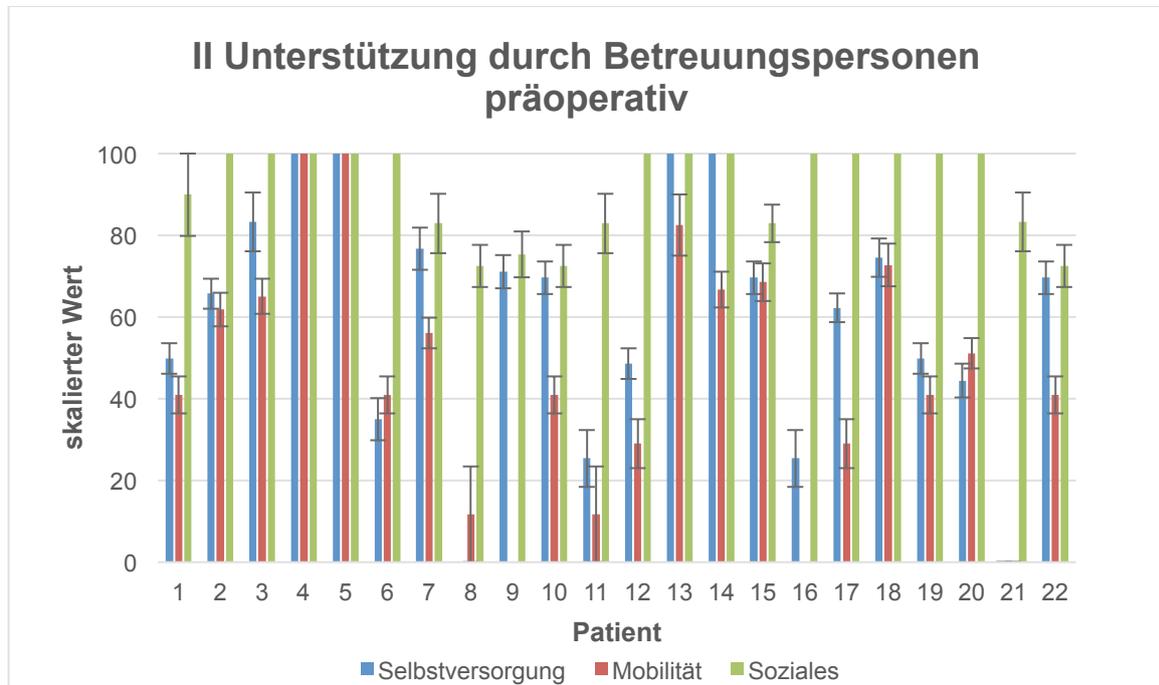


Abbildung 17: Graphische Darstellung der Einzelwerte der Kategorie II „Unterstützung durch Betreuungspersonen“, präoperativ aller Patienten. Blau=Selbstversorgung, rot=Mobilität, grün=Soziales.

Im Durchschnitt aller Patienten ergeben sich die Werte für den präoperativen Stand wie in Tabelle 14 dargestellt:

Tabelle 14: Auflistung der durchschnittlichen skalierten Werte der Kategorie II „Unterstützung durch Betreuungspersonen“ des Patientenkollektivs, mit SEM zum präoperativen Zeitpunkt

Kategorie II präoperativ	Skalierter Wert	± SEM
Selbstversorgung	60.0	3.4
Mobilität	45.9	4.3
Soziales	90.2	2.9

Die von Patient 1 und 8 zum präoperativen Zeitpunkt ermittelten T-Werte werden in Tabelle 15 und 16 dargestellt.

Tabelle 15: Auflistung der T-Werte inkl. SEM von Kategorie I "funktionelle Fertigkeiten" und Kategorie II "Unterstützung durch Betreuungspersonen" von Patient 1, zum präoperativen Zeitpunkt

Patient 1: präoperativ	T-Wert	± SEM
Kategorie I:		
Selbstversorgung	<10	
Mobilität	<10	
Soziales	26.1	1.3
Kategorie II:		
Selbstversorgung	<10	
Mobilität	<10	
Soziales	26.1	1.3

Tabelle 16: Auflistung der T-Werte inkl. SEM von Kategorie I "funktionelle Fertigkeiten" und Kategorie II "Unterstützung durch Betreuungspersonen" von Patient 8, zum präoperativen Zeitpunkt

Patient 8: präoperativ	T-Wert	± SEM
Kategorie I:		
Selbstversorgung	<10	
Mobilität	<10	
Soziales	18,7	1.1
Kategorie II:		
Selbstversorgung	<10	
Mobilität	<10	
Soziales	26.1	1.3

3.2.2 Postoperativ

Die postoperativen Daten beider Kategorien jedes einzelnen Patienten stellen sich in Abbildung 18 und 19 dar.

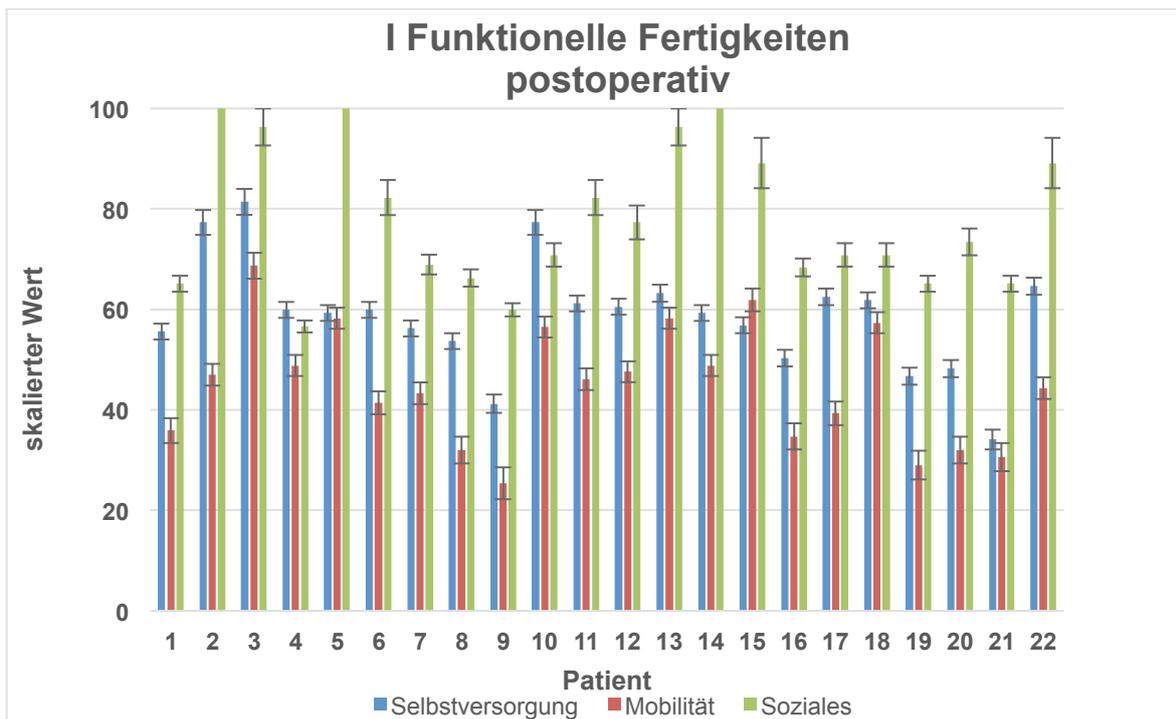


Abbildung 18: Graphische Darstellung der Einzelwerte der Kategorie I „funktionelle Fertigkeiten“, postoperativ aller Patienten. Blau=Selbstversorgung, rot=Mobilität, grün=Soziales.

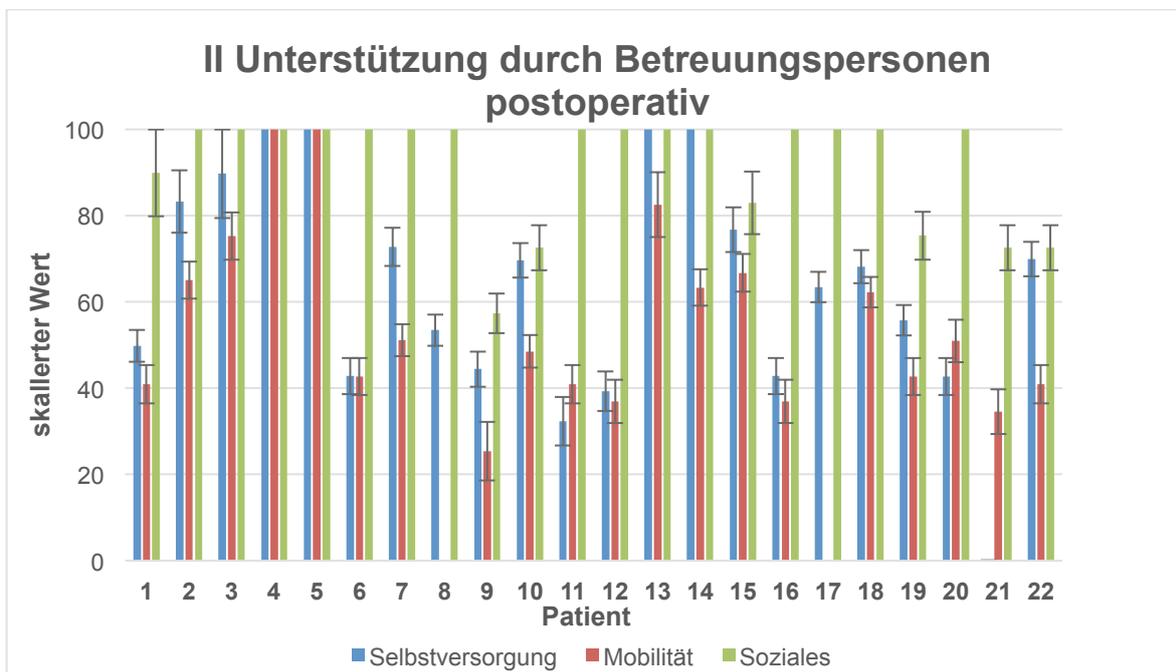


Abbildung 19: Graphische Darstellung der Einzelwerte der Kategorie II „Unterstützung durch Betreuungspersonen“, postoperativ aller Patienten. Blau=Selbstversorgung, rot=Mobilität, grün=Soziales.

Für die Durchschnittswerte aller Patienten in Kategorie I ergeben sich die Werte, wie in Tabelle 17 und 18 dargestellt.

Tabelle 17: Auflistung der durchschnittlichen skalierten Werte der Kategorie I „funktionelle Fertigkeiten“ des Patientenkollektivs, mit SEM zum postoperativen Zeitpunkt

Kategorie I postoperativ	Skalierter Wert	± SEM
Selbstversorgung	58.7	1.7
Mobilität	44.9	2.4
Soziales	74.7	2.3

Tabelle 18: Auflistung der durchschnittlichen skalierten Werte der Kategorie II „Unterstützung durch Betreuungspersonen“ des Patientenkollektivs, mit SEM zum postoperativen Zeitpunkt

Kategorie II postoperativ	Skalierter Wert	± SEM
Selbstversorgung	63.5	3.6
Mobilität	50.3	3.9
Soziales	87.4	2.3

Für die von Patient 1 und 8 zum postoperativen Zeitpunkt ermittelten T-Werte beider Kategorien gilt folgendes:

Tabelle 19: Auflistung der T-Werte inkl. SEM von Kategorie I "funktionelle Fertigkeiten" und Kategorie II "Unterstützung durch Betreuungspersonen" von Patient 1, zum postoperativen Zeitpunkt

Patient 1: postoperativ	T-Wert	± SEM
Kategorie I:		
Selbstversorgung	<10	
Mobilität	<10	
Soziales	29.6	1.4
Kategorie II:		
Selbstversorgung	19.4	3.1
Mobilität	<10	
Soziales	63.8	10.2

Tabelle 20: Auflistung der T-Werte inkl. SEM von Kategorie I "funktionelle Fertigkeiten" und Kategorie II "Unterstützung durch Betreuungspersonen" von Patient 8, zum postoperativen Zeitpunkt

Patient 8: postoperativ	T-Wert	± SEM
Kategorie I:		
Selbstversorgung	<10	
Mobilität	<10	
Soziales	30.6	1.5
Kategorie II:		
Selbstversorgung	22.4	3
Mobilität	<10	
Soziales	74.1	

3.3 Prä- und postoperative Daten im Gesamtvergleich

In allen durch den PEDI erfragten Bereichen konnten signifikante Verbesserungen einzelner Patienten in der Alltagsaktivität festgestellt werden. Das bedeutet, es konnten Veränderungen der skalierten Werte größer als 3 SEM postoperativ festgestellt werden, wodurch eine Signifikanz aufgewiesen wird.

Bei 64% aller Patienten zeigte sich postoperativ eine signifikante Verbesserung der Alltagsfunktionen oder der einhergehend benötigten Unterstützung.

Insgesamt wiesen 55% der Befragten postoperativ eine signifikante Funktionsverbesserung in mindestens einen der untersuchten Bereichen auf. 24% der Patienten benötigten nach der Operation weniger Unterstützung im Alltag als noch zuvor.

Bei 41% aller Patienten zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Fertigkeiten im sozialen Umgang, bei 29% in Bezug auf die Selbstversorgung. Im Bereich der Mobilität ließ sich bei 36% der Patienten eine signifikante Besserung der Funktionen im Alltag feststellen. Die dabei nötige postoperative Unterstützung durch Betreuungspersonen nahm bei 9.5% des Gesamtkollektivs sowohl bei der Selbstversorgung als auch den sozialen Kompetenzen ab. 9% der Patienten

konnten eine Besserung der benötigten Unterstützung im Bereich der Mobilität erzielen. Insgesamt zeigten 19% der Patienten eine Verschlechterung der funktionellen Fertigkeiten in mindestens einem postoperativen Bereich, welche signifikant war. Lediglich ein Patient benötigte postoperativ mehr Unterstützung durch Betreuungspersonen als zuvor. Die Auswertungen der gesamten Werte der untersuchten Patienten bezüglich Funktion und notwendigen Unterstützung im Alltag werden in Abbildung 20 und 21 graphisch dargestellt.

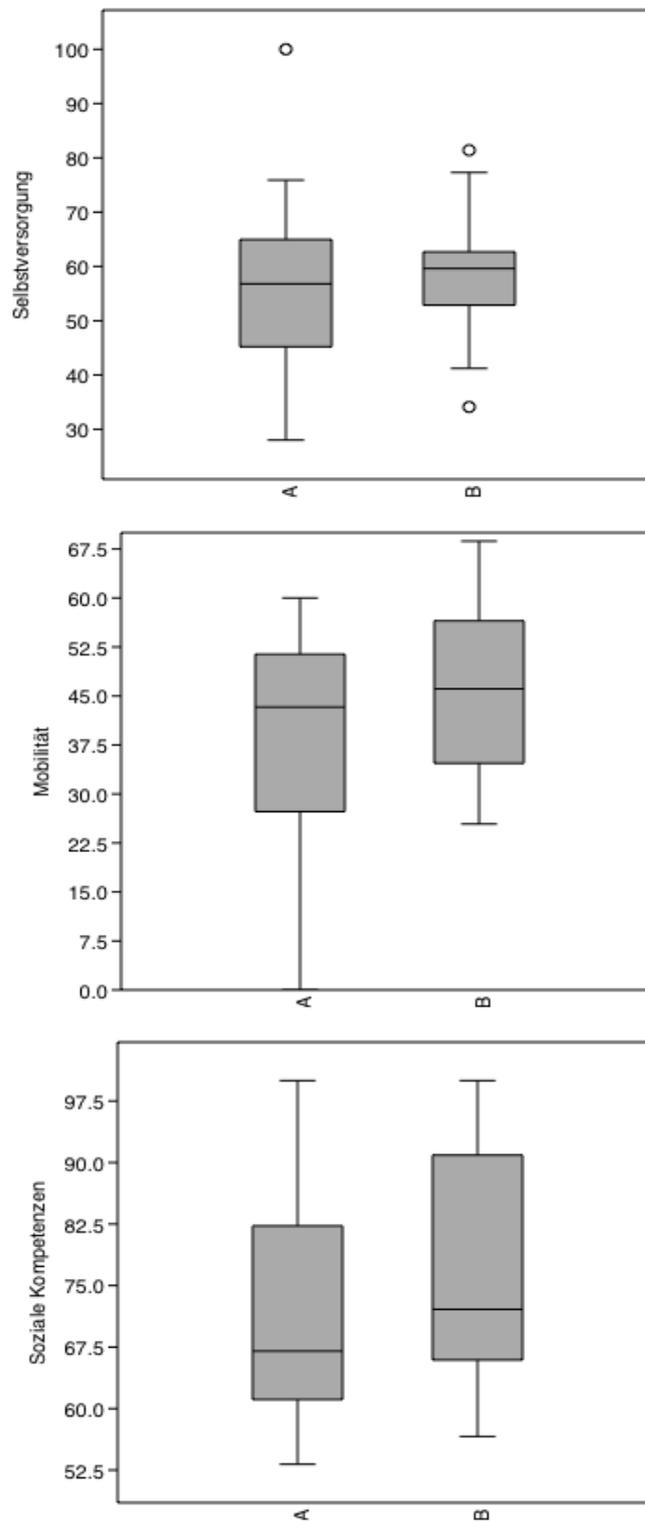


Abbildung 20: Boxplot-Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler der untersuchten Patienten, bezogen auf Kategorie I „funktionelle Fertigkeiten“ in Selbstversorgung, Mobilität und sozialen Kompetenzen, A präoperative Situation der 22 Patienten , B postoperative Situation der 22 Patienten

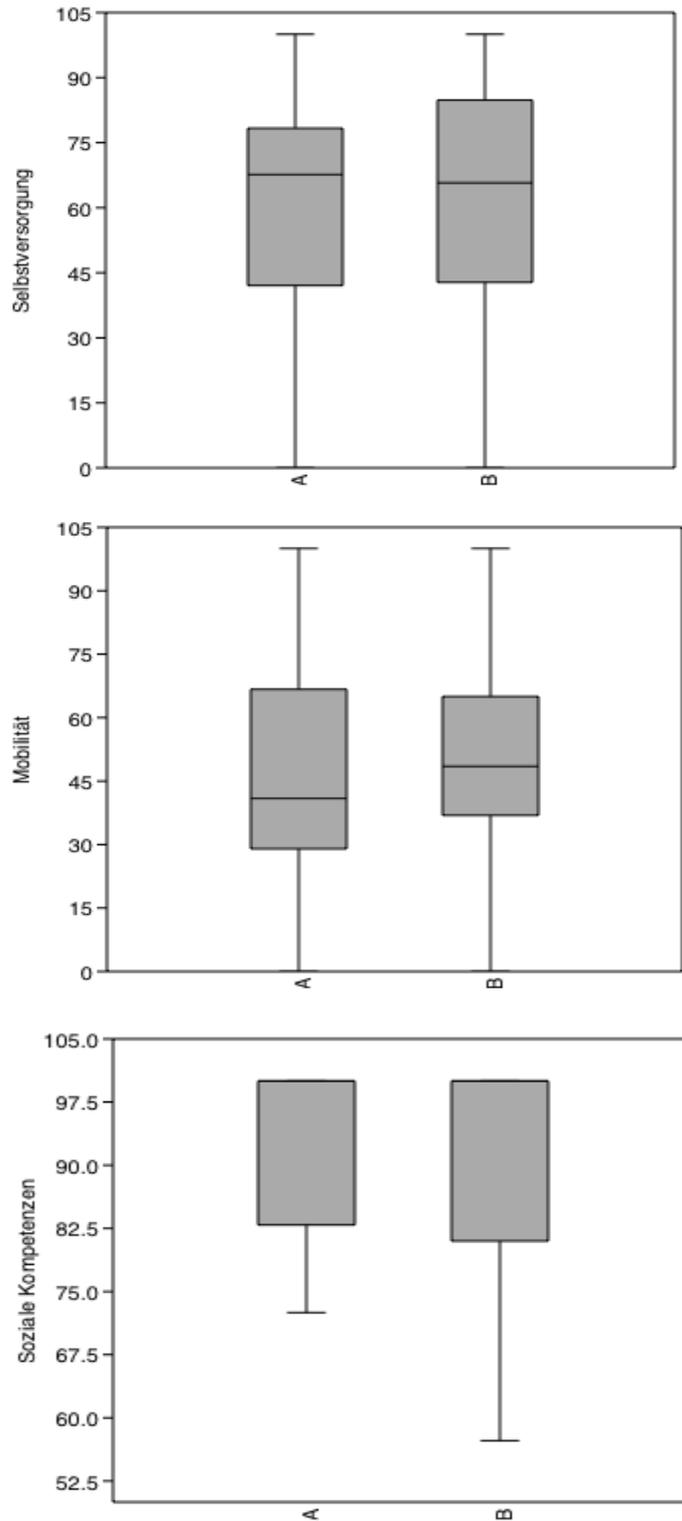


Abbildung 21: Boxplot-Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler der untersuchten Patienten, bezogen auf Kategorie II „Unterstützung durch Betreuungspersonen“ in Selbstversorgung, Mobilität und sozialen Kompetenzen, A präoperative Situation der 22 Patienten , B postoperative Situation der 22 Patienten

Die durchschnittlichen skalierten Werte zu beiden Zeitpunkten sind in den folgenden Tabellen dargestellt. Im Durchschnitt aller Patienten kam es weder in Kategorie I noch in Kategorie II zu einer signifikanten Zu- oder Abnahme der funktionellen Fertigkeiten oder dem Maß der alltäglichen Unterstützung.

Tabelle 21: Darstellung der durchschnittlichen skalierten Werte prä- und postoperativ der Kategorie I „funktionelle Fertigkeiten“ von 22 Patienten, bezogen auf Selbstversorgung, Mobilität und Soziales

Kategorie I	Präoperativ Skalierter Mittelwert ± SEM	Postoperativ Skalierter Mittelwert ± SEM
Selbstversorgung	57.2 ± 1.7	58.7 ± 1.7
Mobilität	36.8 ± 2.4	44.9 ± 2.4
Soziales	71.9 ± 1.7	74.7 ± 2.3

Tabelle 22: Darstellung der durchschnittlichen skalierten Werte prä- und postoperativ der Kategorie II „Unterstützung durch Betreuungspersonen“ von 22 Patienten, bezogen auf Selbstversorgung, Mobilität und Soziales

Kategorie II	Präoperativ Skalierter Mittelwert	Postoperativ Skalierter Mittelwert
Selbstversorgung	60.0 ± 3.4	63.5 ± 3.6
Mobilität	45.9 ± 4.3	50.3 ± 3.9
Soziales	90.2 ± 2.9	87.4 ± 1.7

In der Gegenüberstellung der prä- und postoperativen T-Werte von Patient 1 und 8 fallen vor allem im sozialen Bereich signifikante Änderungen auf. Dies zeigt sich sowohl in Kategorie I, als auch in II.

Tabelle 23: Darstellung der T-Werte prä- und postoperativ der Kategorie I von Patient 1 und 8, bezogen auf die Kategorie I „funktionelle Fertigkeiten“ in Selbstversorgung, Mobilität und Sozialen

Kategorie I	Präoperativ T-Wert \pm SEM	Postoperativ T-Wert \pm SEM
Patient 1: Selbstversorgung	<10	<10
Mobilität	<10	<10
Soziales	26,1 \pm 1,3	29,6 \pm 1,4
Patient 8: Selbstversorgung	<10	<10
Mobilität	<10	<10
Soziales	18,7 \pm 1,1	30,6 \pm 1,5

Tabelle 24: Darstellung der T-Werte prä- und postoperativ der Kategorie II von Patient 1 und 8, bezogen auf die Kategorie II „Unterstützung durch Betreuungspersonen“ in Selbstversorgung, Mobilität und Sozialen

Kategorie II	Präoperativ T-Wert \pm SEM	Postoperativ T-Wert \pm SEM
Patient 1: Selbstversorgung	19,4 \pm 3,1	19,4 \pm 3,1
Mobilität	<10	<10
Soziales	63,8 \pm 10,2	63,8 \pm 10,2
Patient 8: Selbstversorgung	<10	22,4 \pm 3
Mobilität	<10	<10
Soziales	46,3 \pm 5,2	74,1

Die T-Werte von Patient 1 zeigen, dass er präoperativ in der Durchführung von Alltagsaktivitäten deutlich unter der Altersnorm liegt. Dies trifft sowohl in Skala I „funktionelle Fertigkeiten“, als auch in Skala II „Unterstützung durch Betreuungspersonen“ zu. Durch die chirurgische Stabilisierung der Arme konnte er, vergleichend zu Gleichaltrigen, keine signifikante Besserung erzielen. Die Unterstützung durch Betreuungspersonen im Hinblick sozialer Kompetenzen liegt allerdings sowohl prä- als auch postoperativ über der Altersnorm.

Patient 8 zeigt ähnlich schlechte präoperative Werte im Vergleich zur gleichaltrigen Population. Dieser konnte allerdings durch die Operation signifikant in sozialen Funktionen profitieren, als auch in einer reduzierten Hilfsbedürftigkeit im Bereich Selbstversorgung und Sozialem.

Auffällig sind vor allem die Fertigkeiten Selbstversorgung und Mobilität, welche bei beiden Patienten mehr als vier Standardabweichungen unterhalb vom Mittelwert der Altersgruppe liegt.

Bei der direkten Gegenüberstellung von ausschließlich mit Drähten versorgten Patienten und denen mit FD-Nägeln, fällt folgendes auf:

67% der ausschließlich mit Drähten versorgten Patienten zeigten postoperativ eine signifikante Besserung der funktionellen Leistungsfähigkeit in ein oder mehreren Kategorien. Bei den Patienten, welche ausschließlich mit Nägeln versorgt wurden, konnte in 75 % der Fälle eine signifikante Veränderung in Hinblick auf Funktionsverbesserung im Alltag erzielt werden.

In Bezug der sozioökonomischen Faktoren wurden Geschlecht und Migrationshintergrund näher untersucht.

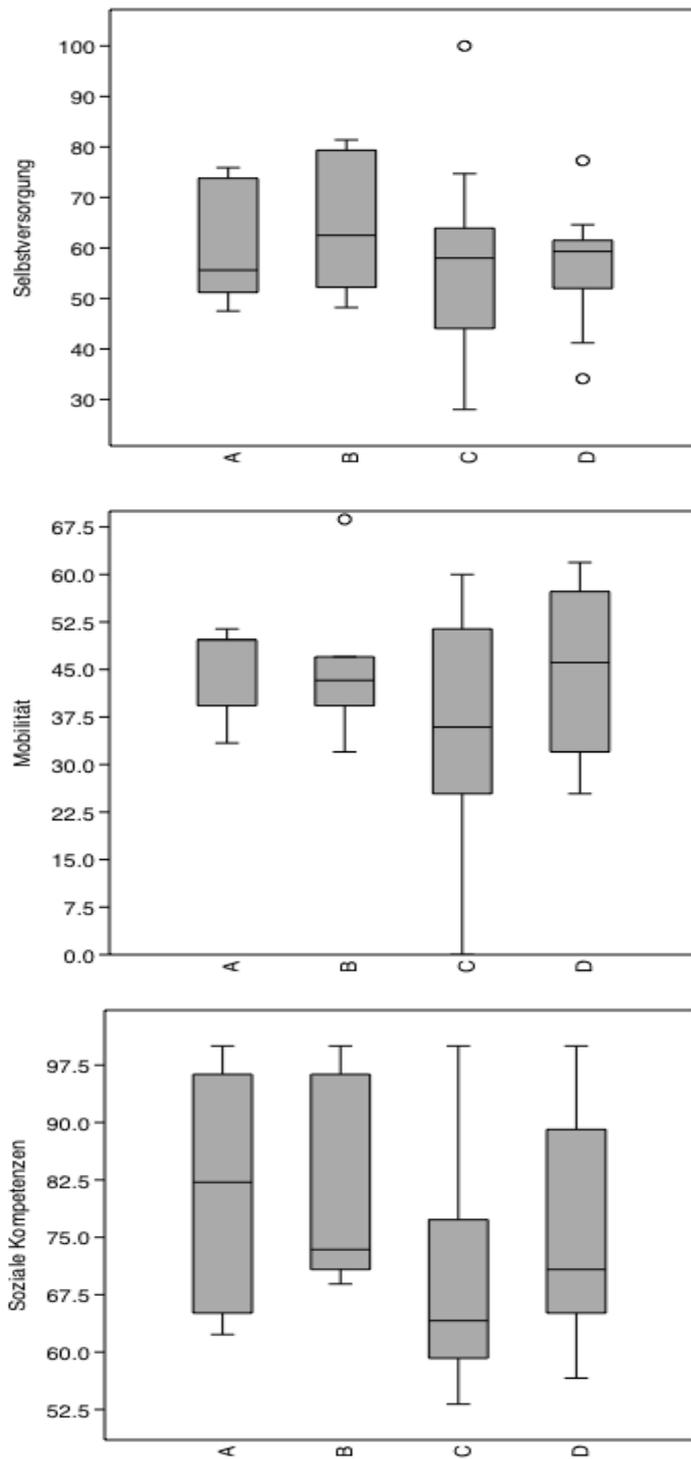


Abbildung 22: Boxplot-Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler der untersuchten Patienten, bezogen auf Kategorie I „funktionelle Fertigkeiten“ unterteilt nach weiblichen und männlichen Geschlechts, A präoperative Situation von weiblichen Patienten , B postoperative Situation von weiblichen Patienten , C präoperative Situation von männlichen Patienten , D postoperative Situation von männlichen Patienten

Im Bereich der Selbstversorgung konnten beide Geschlechter durch die operative Versorgung ähnlich gut profitieren. Hinsichtlich Mobilität war dies beim männlichen Geschlecht ebenfalls der Fall. Die Mädchen zeigten präoperativ einen vergleichsweise guten Wert auf. Postoperativ verschlechterte sich dieser allerdings durchschnittlich. So eine Verschlechterung konnte ebenfalls im sozialen Aspekt erkannt werden. Die Jungs hingegen profitierten durchschnittlich durch die Operation in Bezug auf soziale Kompetenzen.

Von den weiblichen Patienten konnten 80% eine signifikante Änderung in mindestens einem Bereich der Alltagsfunktionen aufweisen. 65% der männlichen Probanden konnten durch die Operation mindestens in einem Bereich eine signifikante Verbesserung der Funktionen aufweisen. Die dabei nötige Unterstützung durch Betreuungspersonen nahm bei 20% der Mädchen und 18% der Jungs signifikant ab.

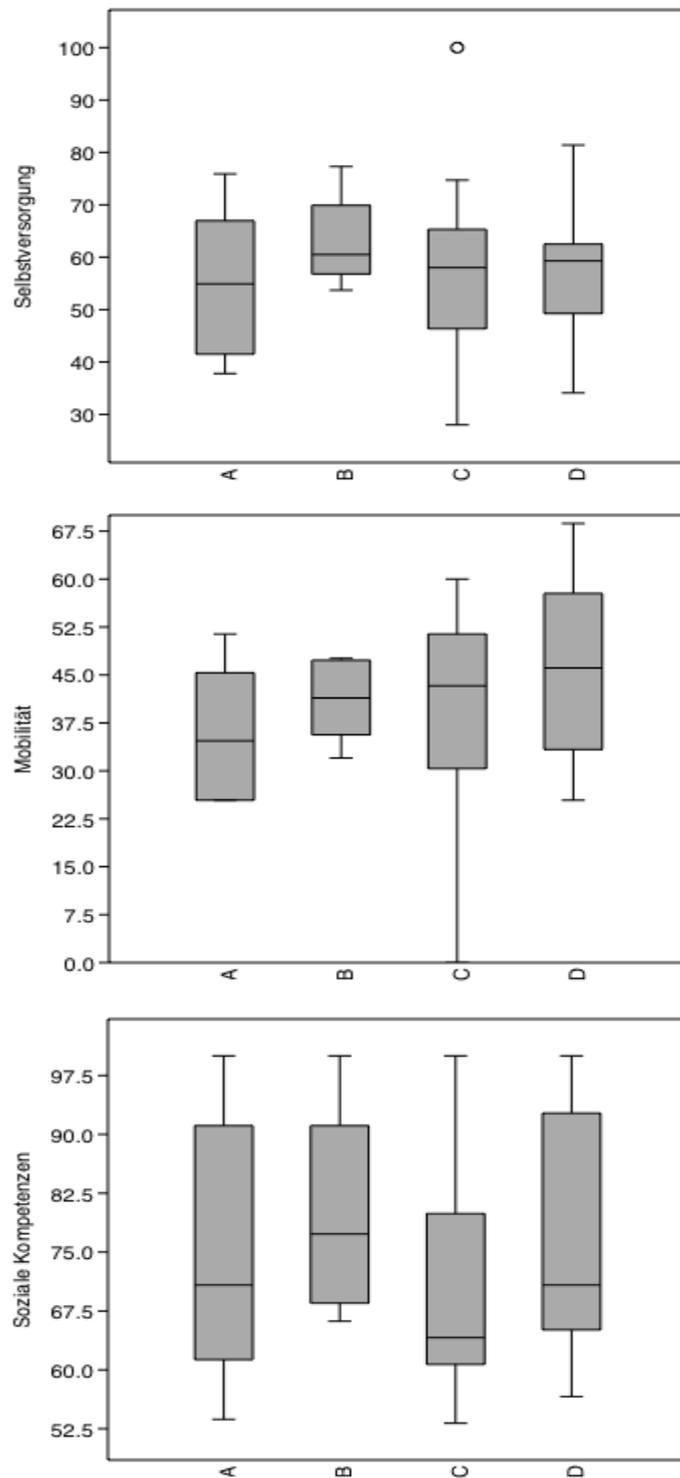


Abbildung 23: Boxplot-Darstellung der Mittelwerte und Standardfehler der untersuchten Patienten, bezogen auf Kategorie I „funktionelle Fertigkeiten“ unterteilt nach mit/ohne Migrationshintergrund, A präoperative Situation von Patienten mit Migrationshintergrund, B postoperative Situation von Patienten mit Migrationshintergrund, C präoperative Situation von Patienten ohne Migrationshintergrund, D postoperative Situation von Patienten ohne Migrationshintergrund

In allen drei Bereichen der Kategorie „funktionelle Fertigkeiten“ konnten sowohl Patienten mit, als auch ohne Migrationshintergrund eine Verbesserung der alltäglichen Funktionen aufzeigen. Patienten mit Migrationshintergrund weisen in den Bereichen Selbstversorgung und Mobilität einen geringeren präoperativen Wert auf. Bei den sozialen Kompetenzen einen Höheren.

86% der Patienten mit Migrationshintergrund zeigten signifikante Verbesserungen in der postoperativen Situation. Davon 50% der Fälle in Kategorie I, 17% in Kategorie II und 33% sowohl in Kategorie I, als auch II.

Bei den Patienten ohne Migrationshintergrund zeigen 56% signifikante Besserungen der funktionellen Werte. Davon 78% nur in Kategorie I, je 11% in Kategorie I und ebenso viele in I und II.

3.4 Fallbeispiel

Anhand zweier Patienten kann der Einfluss der Operation an den Armen von OI-Patienten besonders auf funktionelle Eigenschaften gut verdeutlicht werden.

3.4.1 Fallbeispiel 1

Eine 9-jährige weibliche Patientin wurde 2009 an beiden Oberarmen aufgrund Frakturen mittels FD-Nagelung versorgt. Der postoperative Verlauf gestaltete sich problemlos. Es konnte eine Elongationslänge des Nagels von 9 mm pro Jahr gemessen werden.

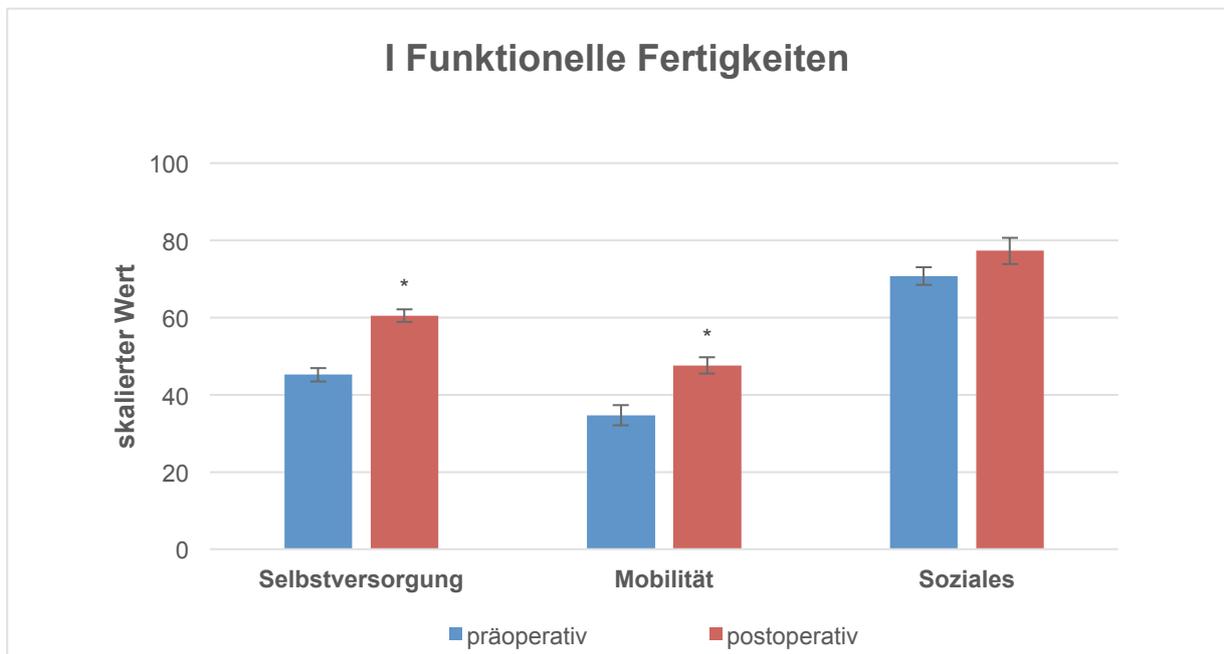


Abbildung 24: Darstellung der Ergebnisse des Patienten 12 zu zwei Zeitpunkten, bezogen auf Kategorie I „funktionelle Fertigkeiten“ prä- und postoperativ. Blau=präoperativ, rot=postoperativ.

Diese Patientin zeigt postoperativ eine Verbesserung der Funktionen hinsichtlich Selbstversorgung und Mobilität, welche signifikant ist (*). Die Veränderung der sozialen Kompetenz ist zwar ebenfalls positiv, zeigt aber keine Signifikanz.

3.4.2 Fallbeispiel 2

Ein 19-jähriger männlicher Patient wurde 2005 aufgrund einer Fraktur am rechten Humerus mit einem FD-Nagel chirurgisch versorgt.

Postoperativ im Jahr 2014 stellte sich das chirurgische Ergebnis wie folgt dar:



Abbildung 25: Röntgenologische Darstellung des rechten Humerus von Patient 16 postoperativ (2014). Der FD-Nagel zeigt eine regelrechte proximale und distale Verankerung.

Der Nagel wurde gut eingebracht und fand eine stabile Verankerung (Abb.25). Es zeigte sich ein gutes Maß an Stabilität des Arms. Die prä- und postoperativen Werte im PEDI sind in Abbildung 26 graphisch gegenübergestellt.

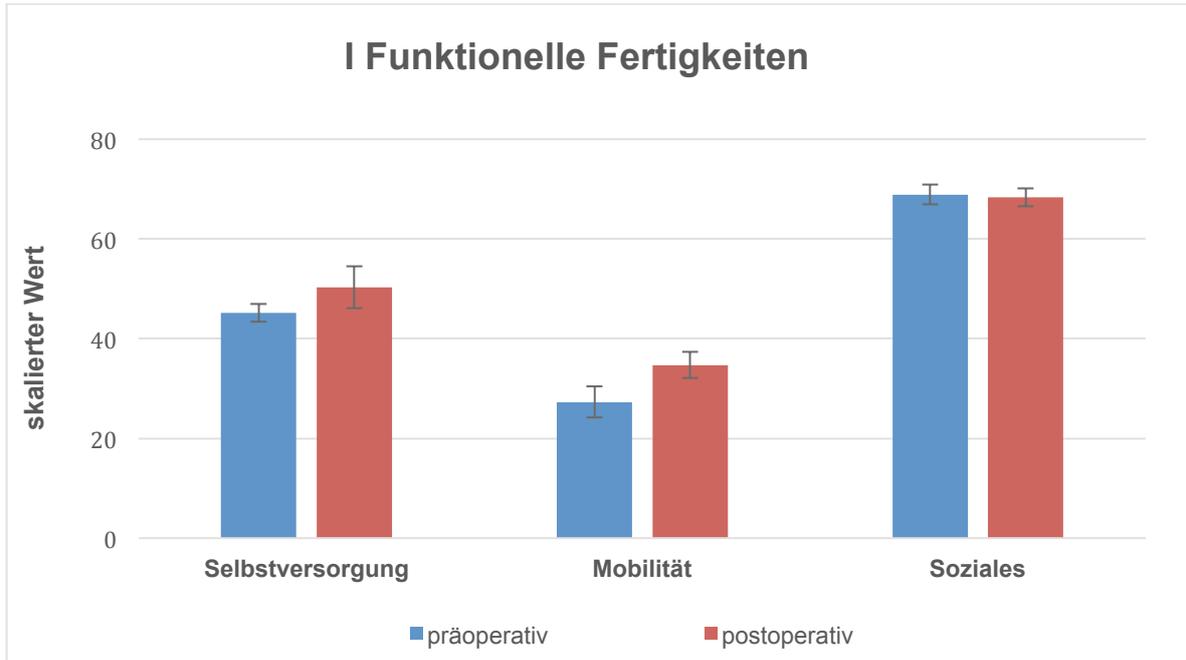


Abbildung 26: Darstellung der Ergebnisse des Patienten 16 zu zwei Zeitpunkten, bezogen auf die Kategorie I „funktionelle Fertigkeiten“ prä- und postoperativ. Blau=präoperativ, rot=postoperativ.

Dieser Patient zeigt nach der Operation eine verbesserte Funktion in Mobilität und Selbstversorgung. Die sozialen Fähigkeiten bleiben durch den Eingriff annähernd unverändert. Im Laufe der Jahre wurden Röntgenbilder angefertigt, sodass eine Stellungskontrolle gewährleistet war. Hier zeigte sich der FD-Nagel zunehmend distal auswandernd (Abb. 27). Zusätzlich wurden subjektiv Funktionseinbußen im Alltag bemerkt.



Abbildung 27: Röntgenologische Darstellung des rechten Humerus von Patient 16 vor und nach der Revisionsoperation - links: Röntgenkontrolle des rechten Humerus mit nach distal auswandernden FD-Nagel 08/18, - rechts: unmittelbar nach der Revision 01/19 einliegender Nagel

Aufgrund des Versagens des Nagels wurde Ende 2018 die Indikation zur Revision gestellt. Der unmittelbar postoperative Befund des Revisionseingriffes stellt sich in Abbildung 27 rechts dar. Dieser zeigt ein direkt postoperativ zufriedenstellendes Ergebnis. Der Patient wurde nun erneut zur Situation befragt, sodass PEDI-Werte zu drei Zeitpunkten vorliegen:

- zur präoperativen Situation 2014 (vor OP 1) ¹
- zur postoperativen Situation (nach OP 1) ²
- zur jetzigen Situation vor der Revision (vor OP 2) ³

Die Werte werden in Tabelle 25 und 26 aufgeführt.

Tabelle 25: Auflistung der skalierten Werte mit Standardfehler des Patienten 16 zu drei Zeitpunkten, bezogen auf die Kategorie I „funktionelle Fertigkeiten“, 1 präoperativ, 2 postoperativ, 3 prä-Revision

Kategorie I	¹ Skalierter Wert ± SEM	² Skalierter Wert ± SEM	³ Skalierter Wert ± SEM
Selbstversorgung	45,2 ± 1,8	50,3±1,7	59,3±1,6
Mobilität	27,3±3,1	34,7±2,6	37,1±2,4
Soziales	68,9±2	68,3±1,8	70,8±2,3

Tabelle 26: Auflistung der skalierten Werte mit Standardfehler des Patienten 16 zu drei Zeitpunkten, bezogen auf die Kategorie II „Unterstützung durch Betreuungspersonen“, 1 präoperativ, 2 postoperativ, 3 prä-Revision

Kategorie II	¹ Skaliertes Wert ± SEM	² Skaliertes Wert ± SEM	³ Skaliertes Wert ± SEM
Selbstversorgung	25,4±7	42,8±4,2	44,4±4,1
Mobilität	0	36,9±5	11,7±11,7
Soziales	100	100	100

Die oben genannten Daten werden in Abbildung 28 und 29 graphisch dargestellt, wobei Signifikanz mit * markiert ist.

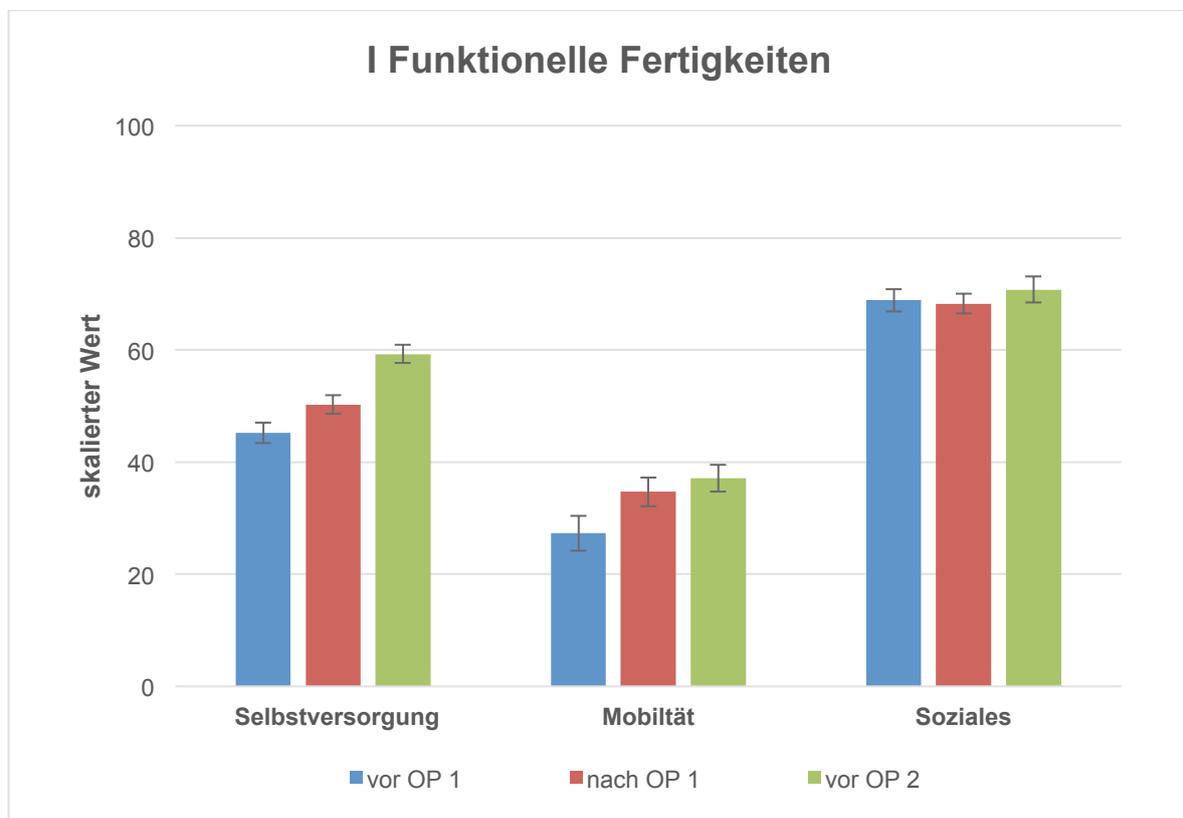


Abbildung 28: Darstellung der skalierten Werte mit Standardfehler des Patienten 16 zu drei Zeitpunkten, bezogen auf die Kategorie I „funktionelle Fertigkeiten“. Blau=präoperativ, rot=postoperativ, grün=prä-Revision.

Der präoperative Wert war im Vergleich zum Postoperativen in der Kategorie „Funktionelle Fertigkeiten – Selbstversorgung und Mobilität“ deutlich geringer.

Der Patient zeigte in diesen beiden Bereichen eine Verbesserung durch die erste Operation, welche allerdings nicht signifikant ist.

Trotzdem durfte der Patient subjektiv durch die erste Operation einen Zugewinn in Alltagsfunktionen hinsichtlich Selbstversorgung und Mobilität erleben.

Die kurz vor der Revision erfassten PEDI-Werte in den oben genannten Bereichen stiegen im Vergleich zu den Vorherigen. Diese scheinbaren Besserungen in allen drei Bereichen vor der Revision zeigen keine Signifikanz.

Abbildung 29 zeigt die Daten für die Unterstützung durch Betreuungspersonen. Vor allem im Bereich „ Mobilität“ sieht man den Einfluss der chirurgischen Versorgung deutlich. Vor der ersten Operation 2014 hatte der Patient hier einen skalierten Wert von 0, d.h. er war auf totale Unterstützung angewiesen. Nach der Nagel-Einbringung stieg dieser deutlich an. Der Patient benötigte also postoperativ weniger Unterstützung in seiner Mobilität als noch zuvor. Wohingegen er vor der Revision wieder zunehmende Hilfe benötigte, was in einem starken Abfall des Wertes verdeutlicht wird. Beide Werteänderungen waren signifikant (hier mit * markiert).

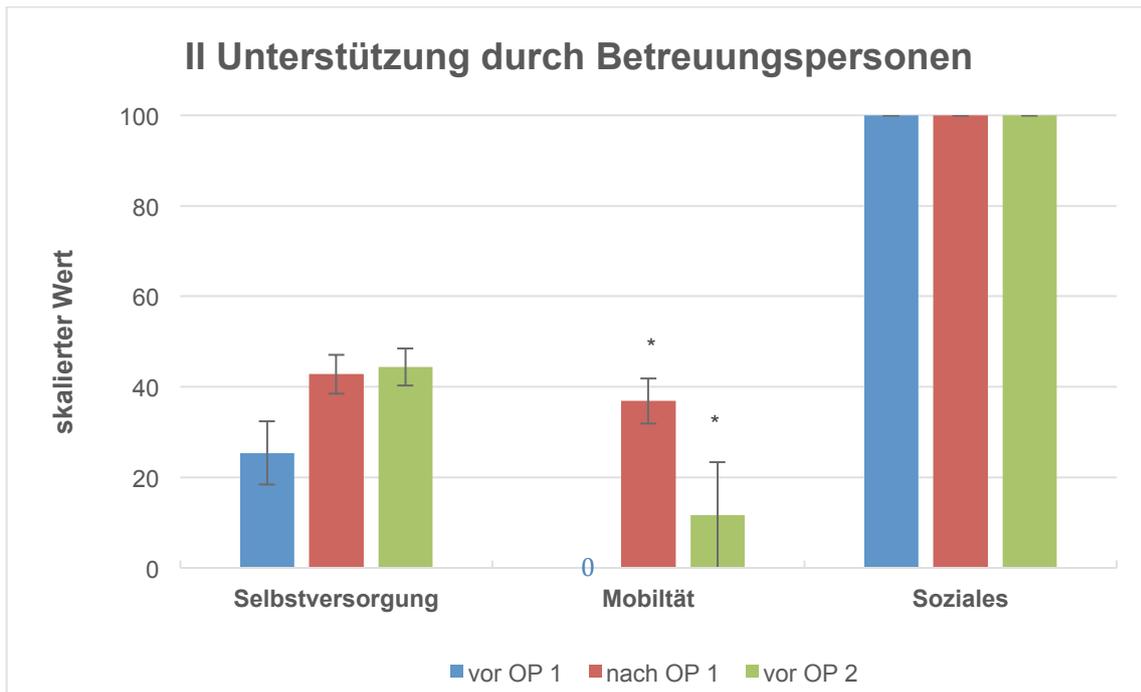


Abbildung 29: Darstellung der skalierten Werte mit Standardfehler des Patienten 16 zu drei Zeitpunkten, bezogen auf die Kategorie II „Unterstützung durch Betreuungspersonen“. Blau=präoperativ, rot=postoperativ, grün=prä-Revision.

Vor Operation 1 war die obere Extremität des Patienten instabil und erlang durch die Operation 2014 ein höheres Maß an Stabilität. Die Erhöhung der postoperativen Werte zeigt auf, dass die durch die Versorgung der Arme verbundene Stabilitätserhöhung einen positiven Einfluss auf die funktionellen Fertigkeiten des Patienten hatte. Insbesondere die Werte im Bereich der Mobilität in Kategorie II verdeutlichen den Zusammenhang zwischen erhöhter Knochenstabilität und einem verminderten Bedarf an Hilfe von Dritten.

Aufgrund des Versagens des Nagels kam es Jahre später zu einer zunehmenden Instabilität eines Armes. Die vor der Revisionsoperation erhobenen Daten im Bereich der Unterstützung durch Betreuungspersonen verdeutlichen, dass der Patient kurz vor der zweiten Operation wieder ein erhöhtes Maß an Unterstützung benötigte um seine eigene Mobilität zu gewährleisten.

Trotz allem verlor der Patient in diesem Beispiel durch die verminderte Knochenstabilität subjektiv nicht an funktionellen Fertigkeiten. Dies könnte an der vermehrten Hilfestellung von Seiten der Betreuungspersonen liegen, welche der Patient vor der Revisionsoperation wieder verstärkt benötigte.

Alles in allem verdeutlicht dies die enge Korrelation einer hohen Stabilität der oberen Extremität mit einer Funktionsverbesserung und damit einhergehender Reduktion der notwendigen Unterstützung durch Dritte im alltäglichen Umgang von OI-Patienten.

Soziale Kompetenzen konnten in diesem Beispiel anscheinend weder durch die erste Versorgung, noch der Revisionsoperation in beiden Kategorien kaum bis gar nicht verändert werden. Allerdings waren sie bereits auch schon zu Beginn auf einem hohen Niveau.

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Fragestellung

Diese Doktorarbeit wertet die operative Versorgung von Ober- und/oder Unterarmen bei OI-Patienten im Hinblick auf die Funktionsverbesserung der oberen Extremität und der Selbstständigkeit im Alltag und Prävention von weiteren Frakturen und Deformitäten aus.

Besonderes Augenmerk wird daraufgelegt, ob eine höhere Knochenstabilität mit einer Funktionsverbesserung im Alltag vergesellschaftet ist. Darüber hinaus sollten Unterschiede in der operativen Versorgung von OI-Patienten mit Fokus auf Komplikationsprävention und mögliche praktikable Umsetzung im klinischen Alltag vergleichend analysiert und bewertet werden.

4.2 Limitation der Studie

Es muss beachtet werden, dass ein Teil der Daten retrospektiv ermittelt wurden und so nicht frei von Subjektivität und Erinnerungslücken sind. Erwartungen und Erfahrungen können die Wertung des Operationsergebnisses beeinflussen. Datenerhebungen, die auf subjektiven Parametern basieren sind durch die Wahrnehmung und auch Erwartungshaltung der Probanden anfällig für Verzerrungen.

Als mögliche Störfaktoren in der Beurteilung und Auswertung ist zu nennen, ob eine verbesserte alltägliche Funktion ausschließlich auf die erhöhte Knochenstabilität zurück zu führen ist. Denkbar wäre, dass zusätzlich die Alterung der Patienten mit einhergehenden Lernprozessen einen relevanten Part hinsichtlich sich bessernden funktionellen Fertigkeiten und Abnahme der nötigen Unterstützungen darstellt. Hinzukommen noch weitere denkbare Einflussgrößen, welche Funktion und einhergehende benötigte Unterstützung tangieren können. Zu nennen wäre hier auch die psychische Belastung durch eine chronische Erkrankung, welche im Laufe der Jahre einen zu- oder auch abnehmenden Beitrag zu Funktionsverbesserung bzw. - einbüßen leisten könnte.

Zusätzlich könnten sozioökonomische Faktoren das Rehabilitationsausmaß und somit das Endergebnis in Bezug auf funktionellen Fertigkeiten beeinflussen. Hierbei möglich wären bspw. Geschlecht, Migrationshintergrund oder Bildungsstand der Eltern.

Des Weiteren ist für eine Funktionsverbesserung selbstverständlich nicht nur die obere Extremität relevant, sondern eine Kombination aus erhöhter Stabilität des gesamten Körpers als ausschlaggebenden Punkt für eine verbesserte Funktion. In dieser Studie wurde das Hauptaugenmerk auf die Versorgung der oberen Extremität gelegt, gleichwohl viele der Patienten auch andere osteosynthetisch versorgten Körperbestandteile haben.

4.3 Vergleich der Ergebnisse der Studie

Obwohl die OI zu den Skeletterkrankungen mit dem größten Spektrum an pharmakologischen Therapieoptionen gehört [71], stellt das chirurgische Vorgehen einen sehr erfolgreichen und vielfach verwendeten Zweig dar. Eine chirurgische Stabilisierung und Korrektur von Knochendeformitäten stellt unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung den Hauptbestandteil in bisherig veröffentlichten Studien dar, insbesondere für OI [24, 72].

Die obere Extremität rückt bei OI-Patienten rückt immer mehr in den Fokus [73], mit dem prinzipiell gleichen Ziel, wie bei der unteren Extremität, allerdings deutlich höherem Alter bei Operationszeitpunkt. Die Ergebnisse sind bisher sehr vielversprechend [73-76].

Bei insgesamt 64% aller in dieser Arbeit untersuchten Patienten kam es postoperativ zu einer Verbesserung der alltäglichen Funktionen, v.a. im sozialen Bereich konnte prozentual die größte Auswirkung gesehen werden. Die nötige Unterstützung im Alltag nahm bei knapp ein Viertel der Patienten postoperativ ab. Die hier dargestellten Ergebnisse decken sich gut mit bereits veröffentlichten Daten aus früheren OI-Studien. Ein hohes Maß an Knochenstabilität,

wiederhergestellt bzw. vergrößert durch einen operativen Eingriff, erhöhte die alltägliche Funktionsausübung von OI-Patienten. Es konnte gezeigt werden, dass dabei der Grund für die Osteosynthese (Fraktur, Deformität) wenig ausschlaggebend ist in Bezug auf das Endresultat der Stabilität. Eine Osteosyntheseversorgung mit Teleskop-FD-Nägeln zeigte eine größere Funktionsverbesserung hinsichtlich selbstständiger Versorgung und Mobilität im Alltag. Zusammenfassend ist eine FD-Nagelung die beste chirurgische Methode bei OI-Patienten mit multiplen Frakturen und Knochendeformitäten [77].

Anhand des Fallbeispiels konnte ein wichtiger Kritikpunkt der operativen Versorgung bei OI-Patienten aufgezeigt werden. In all den Jahren haben sich trotz verbesserten Operationstechniken und weiterentwickelten Implantaten die Komplikations- und Revisionsrate nicht stark verändert [59, 78-81]. Die Art der Komplikationen haben sich nicht groß verändert: weiterhin stehen wie im Beispiel dieser Studie insuffiziente distale und proximale Verankerungen, Blockaden des Teleskopmechanismus und Verbiegungen im Vordergrund [59, 78-81]. Die überwiegende Mehrzahl dieser Komplikationen wird durch den schwachen Knochen an sich verursacht, also der Grunderkrankung also selbst. Die Komplikationsrate in dem hier untersuchten Patientenkollektiv liegt mit 26% zwischen den bisher beschriebenen Raten intramedullärer Stabilisierung anderer Studien, welche allerdings hauptsächlich die untere Extremität untersuchten und neben FD-Nägeln auch andere intramedulläre Implantaten wählten [59, 80, 81]. Birke et al 2011 und Azzam et al 2018 zeigten Komplikationsraten explizit bei FD-Nagelung von 40-45% [59, 80]. In Bezug zu diesen Werten liegt die Komplikationsrate in dem hier untersuchten Kollektiv unter den bisherig beschriebenen. Auch die Art der Komplikationen in dieser Arbeit deckt sich mit den oben Beschriebenen aus früher durchgeführten Nachuntersuchungen. Trotz dieser Komplikationen hat sich das Aktivitätsniveau der Patienten mit erhöhter Knochenfragilität klar verbessert.

2011 konnte bereits ein Zusammenhang zwischen FD-Nagelung des Femurs und einem Zugewinn in den Bereichen motorischer Funktionen, alltäglicher Selbstversorgung und Mobilität gefunden werden, darüber hinaus ebenfalls in physiologischen Anforderungen hinsichtlich Größenentwicklung [82].

Bereits in Studien im Jahre 2015 stellte sich ebenfalls die obere Extremität als Schlüsselfaktor für eine erhöhte Alltagsaktivität dar und somit der Schritt zu einem unabhängigen Leben. Vor allem in alltäglichen Fertigkeiten, wie bspw. dem Toilettengang oder komplexeren Fertigkeiten ist eine stabile obere Extremität ausschlaggebendes Element [61].

Mild betroffene Patienten können postoperativ ein annähernd normales Leben führen, Sport miteingeschlossen. Stärker Betroffene können kürzere Gehstrecken und die alltägliche Versorgung besser bewältigen, sodass sie ein höheres Niveau an Selbstständigkeit erlangen. Diese Patienten akzeptieren die hohe Komplikationsrate, weil sie wissen, dass sie ein höheres Maß an Mobilität und Lebensqualität durch die chirurgische Versorgung erlangen können [70].

In dieser Arbeit konnte im Bereich der funktionellen Fertigkeiten signifikante Verbesserungen hinsichtlich Selbstversorgung, Mobilität und auch Sozialverhaltens durch Stabilisierung der Arme nachgewiesen werden. Zudem nahm die notwendige Unterstützung durch Betreuungspersonen in allen Bereichen signifikant ab. Diese Ergebnisse decken sich demnach sehr gut mit den oben genannten Studienergebnissen vor vier Jahren.

Die bei 13% der Patienten ermittelten T-Werten konnte aufzeigen, dass die hier untersuchten OI-Patienten in der Durchführung von Alltagsaktivitäten deutlich unter der Altersnorm liegen. Dieses unterdurchschnittliche Abschneiden ist sowohl in der präoperativen Situation, als auch in der Postoperativen feststellbar. Scheinbare Mängel liegen vor allem in Mobilität und Selbstversorgung. Im sozialen Bereich ist ebenso erkennbar, dass die Fähigkeiten nicht altersgerecht sind. Wobei diese im Vergleich zur Altersklasse nicht ganz so schlecht ausgeprägt sind. Die nicht sichtbaren Verbesserungen der T-Werte könnten so interpretiert werden, dass die

Veränderungen zwar vorhanden, nicht aber signifikant gegenüber den Leistungen von Gleichaltrigen sind. Denn mithilfe der skalierten Werte aller Patienten lies sich der Erwerb von verbesserten Fähigkeiten und ein geringeres Maß an benötigter Unterstützung aufzeigen.

Der hier verwendete PEDI-Fragebogen eignet sich demnach gut um alltägliche Funktionen der Patienten zu quantifizieren und Rückschlüsse auf das Funktionsmaß ziehen zu können. Bereits im Jahre 1997 konnten Engelbert et al bei Kindern mit OI-Typ III zeigen, dass hohe Scores im Selbstversorgungsbereich des PEDI mit einer guten Alltagsfunktion insbesondere bei körperlichen Aktivitäten korreliert [68].

Eine starke Korrelation zwischen Knocheninstabilität der oberen Extremität und Funktionsverschlechterung im Alltag, wie sie bereits früher beschrieben wurde [61], konnte in dieser Arbeit ebenfalls aufgezeigt werden.

In Bezug auf sozioökonomischen Faktoren, welche das funktionelle Outcome chirurgisch versorgter OI-Patienten beeinflussen könnten, wurde hier Geschlecht und Migrationshintergrund näher untersucht.

Hinsichtlich geschlechtsspezifischen Ansprechens auf pharmakologische Therapieoptionen konnten bisherige Studien keine Unterschiede feststellen, obgleich Geschlechtsunterschiede in der Inzidenz von Frakturen bei OI-Patienten beschreiben sind [83]. Dieser Arbeit konnte in Bezug auf die chirurgische Therapie zeigen, dass Mädchen prozentual häufiger eine postoperative Funktionsverbesserung aufweisen als Jungs. Von den weiblichen Patienten konnten alle Befragten eine signifikante Änderung in mindestens einem Bereich der Alltagsfunktionen aufweisen, bei den Jungs hingegen nur 63%. Die dabei nötige Unterstützung durch Betreuungspersonen nahm bei 20% der Mädchen und 13% der Jungs signifikant ab.

Bei den untersuchten Patienten konnten alle mit Migrationshintergrund eine signifikante Verbesserung der Alltagsfunktionen in mindestens einer Kategorie erzielen. Diese Daten decken sich nicht mit denen aus Studien, welche zeigen,

dass Menschen mit Migrationshintergrund eine geringere Inanspruchnahme von Rehabilitation mit nicht selten geringerer Versorgungszufriedenheit haben [84, 85]. Oft wird suggeriert, dass Menschen mit ausländischer Herkunft weniger auf Rehabilitationsmassnahmen achten oder sich mit diesen auseinandersetzen. In dieser Arbeit konnte kein Unterschied im funktionellen Outcome zwischen Kindern mit und ohne Migrationshintergrund festgestellt werden.

Insgesamt gibt es große individuelle Schwankungen in Bezug auf Funktion, Mobilität und benötigte Unterstützung zwischen den einzelnen Patienten. Diese Schwankungen werden durch Angabe der Durchschnittswerte nicht zu genüge dargestellt. Einzelfallbeispiele mit massiver Verbesserung stehen Patienten, die nicht von der operativen Versorgung profitieren gegenüber, ohne dass das Ergebnis vorhersagbar wäre.

In der hier vorliegenden Studie ließen sich auch in der Gesamtheit zufriedenstellende Zusammenhänge zwischen einer erhöhten Knochenstabilität der oberen Extremität und einer verbesserten Lebensführung im Alltag von OI-Patienten nachweisen. Auffällig ist, die doch eher geringe signifikante Veränderung in Bezug auf die Unterstützung durch Betreuungspersonen, trotz der Verbesserung der Funktionen im alltäglichen Leben der Patienten.

5. Zusammenfassung

In der hier vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Outcomevariablen nach operativer Versorgung von Ober- und/oder Unterarmen bei OI-Patienten anhand des standardisierten Pediatric Evaluation of Disability Inventory-Fragebogens im Hinblick auf Funktionsverbesserung der oberen Extremität und der Selbstständigkeit im Alltag untersucht. Alle chirurgischen Möglichkeiten verfolgen als primäres Ziel die Stabilität des Knochens und ermöglichen somit ein möglichst unbeschwerteres Leben. Das Ziel dieser Arbeit war es bei OI-Patienten einen möglichen Zusammenhang zwischen Stabilisierung der oberen Extremität und einer verbesserten Alltagsaktivität hinsichtlich verschiedenster Aspekte zu untersuchen. Primär wurde der Einfluss einer Fassier-Duval-Nagelung und Kirschner-Drahtosteosynthese auf die soziale und körperliche Einschränkung (gemessen mit dem PEDI) analysiert.

Hierfür wurden 40 Operationen an Ober- und Unterarmen bei 23 Patienten (5 weiblich, 18 männlich) nach einem mittleren Nachuntersuchungszeitraum von 5 Jahren untersucht. Die Arbeit gliedert sich in zwei grundlegende Teilaspekte: einerseits röntgen-morphologische Aspekte und andererseits die funktionelle Lebensqualität und das Zurechtkommen im Alltag, welches anhand des PEDI quantifiziert wird. 16 Patienten wurden mit FD-Nägeln versorgt: bei 25 % dieser Patienten kam ausschließlich ein FD-Nagel, bei den anderen zusätzlich noch ein Kirschner-Draht vor allem in Ulna und Radius zum Einsatz. Insgesamt wurden 26 FD-Nägel eingesetzt. Ausschließlich mit Drähten wurden 26% der Patienten versorgt, jeweils knapp 45% in den Ober- und Unterarm, 10% in die Clavicula. Ein Patient erhielt eine operative Versorgung mittels Platte. Eine Revision musste bei 26% der Patienten durchgeführt werden, was in 80% der Fälle an einem Versagen des Nagels lag. Insgesamt liegen die hier untersuchten OI-Patienten in der Durchführung von Alltagsaktivitäten deutlich unter der Altersnorm. Auffällig dabei sind vor allem die Werte für Mobilität und Selbstversorgung. Sowohl präoperativ, als auch postoperativ zeigen sich hier große Mängel im Vergleich zur gleichaltrigen

Population. Bei allen hier eingeschlossenen Patienten liegen die Fertigkeiten in Selbstversorgung und Mobilität mehr als vier Standardabweichungen unterhalb vom Mittelwert der Altersgruppe. Im sozialen Bereich ist ebenso erkennbar, dass die Fähigkeiten der OI-Patienten nicht altersgerecht sind. Insgesamt profitierten 64% aller Patienten signifikant von der chirurgischen Versorgung der oberen Extremität in Bezug auf Alltagsfunktionen und/oder abnehmender Hilfsbedürftigkeit. Insgesamt konnten sich 55% aller Patienten in mindestens einem Bereich der funktionellen Fertigkeiten signifikant verbessern. Knapp ein Viertel erzielte eine signifikante Abnahme der dabei benötigten Unterstützung und gewann so ein größeres Maß an Selbstständigkeit. 9.5% der Gesamtpopulation benötigte postoperativ weniger Hilfe in den Bereichen Selbstversorgung und sozialen Kompetenzen. Zurückkommend auf die hier in der Studie bearbeiteten Fragestellungen (siehe 1.6), kann man sagen, dass eine hohe Stabilität der oberen Extremität von OI-Patienten mit einer Funktionsverbesserung im Alltag vergesellschaftet ist und diesen somit ein unabhängigeres und selbstständigeres Leben ermöglicht. Des Weiteren scheint der sozioökonomische Faktor Migrationshintergrund keinen Einfluss auf das Endresultat zu haben. In wie weit das Geschlecht Auswirkungen auf das funktionelle Outcome hat, bleibt nach dieser Analyse weiter offen. Hingegen wenig ausschlaggebend für die Endfunktion ist, ob die Extremitäten mit FD-Nägeln oder Kirschnerdrähten versorgt wurden. Beide Methoden zeigen vergleichbar gute Ergebnisse.

Eine FD-Nagelung stellt eine zuverlässige Methode der Stabilisierung des Humerus dar und somit eine Möglichkeit der Funktionsverbesserung und vermehrten Selbstständigkeit im Alltag von OI-Patienten. Welche Art der Osteosynthese für den Patienten das Richtige ist, muss allerdings individuell, auch im Hinblick auf vorhandene Nebendiagnosen oder bisherigen Therapieversuchen entschieden werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Bonafé, L., et al., Osteogenesis imperfecta: Klinik, Diagnose und Management vom Kindes- bis ins Erwachsenenalter. *Swiss Medical Forum*, 2013: p. 925-931.
2. Behrman, R., R. Kliegman, and H. Jenson, *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. 2004, Philadelphia: Philadelphia, Pa., Saunders.
3. Martin, E. and J.R. Shapiro, Osteogenesis imperfecta: epidemiology and pathophysiology. *Curr Osteoporos Rep*, 2007. 5(3): p. 91-7.
4. Phillipi, C.A., T. Remington, and R.D. Steiner, Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(4): p. CD005088.
5. Barbosa-Buck, C.O., et al., Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. *Am J Med Genet A*, 2012. 158A(5): p. 1038-45.
6. Rauch, F. and F.H. Glorieux, Osteogenesis imperfecta. *Lancet*, 2004. 363(9418): p. 1377-85.
7. Bardai, G., et al., Osteogenesis Imperfecta Type I Caused by COL1A1 Deletions. *Calcif Tissue Int*, 2016. 98(1): p. 76-84.
8. Plotkin, H., Syndromes with congenital brittle bones. *BMC Pediatrics*, 2004.
9. Marini, J.C., et al., Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers*, 2017. 3: p. 17052.
10. Forlino, A. and J.C. Marini, Osteogenesis imperfecta. *Lancet*, 2016. 387(10028): p. 1657-71.
11. Bonafe, L., et al., Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A*, 2015. 167A(12): p. 2869-92.
12. Forlino, A., et al., New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol*, 2011. 7(9): p. 540-57.
13. Schaffner, M., et al., Dentinogenesis imperfecta. *Swiss dental journal*, 2013. 123.
14. Baljet, B., Aspects of the history of osteogenesis imperfecta (Vrolik's syndrome). *Ann Anat*, 2002. 184(1): p. 1-7.
15. Bregou Bourgeois, A., et al., Osteogenesis imperfecta: from diagnosis and multidisciplinary treatment to future perspectives. *Swiss Med Wkly*, 2016. 146: p. w14322.
16. Van Dijk, F.S. and D.O. Sillence, Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*, 2014. 164A(6): p. 1470-81.
17. Mrosk, J., et al., Diagnostic strategies and genotype-phenotype correlation in a large Indian cohort of osteogenesis imperfecta. *Bone*, 2018. 110: p. 368-377.
18. Palomo, T., T. Vilaca, and M. Lazaretti-Castro, Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2017. 24(6): p. 381-388.

19. Warman, M.L., et al., Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A*, 2011. 155A(5): p. 943-68.
20. Wirth, T., *Der Orthopäde. Osteogenesis imperfecta*. Vol. 41. 2012: Springer Medizin.
21. Steiger, M., *Wir beissen uns durch, S.V.O. imperfecta*, Editor. 2017.
22. Semler, O., et al., A mutation in the 5'-UTR of IFITM5 creates an in-frame start codon and causes autosomal-dominant osteogenesis imperfecta type V with hyperplastic callus. *Am J Hum Genet*, 2012. 91(2): p. 349-57.
23. Germain-Lee, E.L., et al., Cross-sectional and longitudinal growth patterns in osteogenesis imperfecta: implications for clinical care. *Pediatr Res*, 2016. 79(3): p. 489-95.
24. Hoyer-Kuhn, H., et al., Diagnostik und Therapie der Osteogenesis imperfecta. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 2017. 165(4): p. 333-346.
25. Widmann, R.F., et al., Spinal deformity, pulmonary compromise, and quality of life in osteogenesis imperfecta. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1999. 24(16): p. 1673-8.
26. Takken, T., et al., Cardiopulmonary fitness and muscle strength in patients with osteogenesis imperfecta type I. *J Pediatr*, 2004. 145(6): p. 813-8.
27. LoMauro, A., et al., Rib cage deformities alter respiratory muscle action and chest wall function in patients with severe osteogenesis imperfecta. *PLoS One*, 2012. 7(4): p. e35965.
28. Wang, T., G. Yang, and A. Alba, Chronic ventilator use in osteogenesis imperfecta congenita with basilar impression. 1994, *Arch Phys Med Rehabil*. p. 699.
29. Rauch, F., et al., Genotype-phenotype correlations in nonlethal osteogenesis imperfecta caused by mutations in the helical domain of collagen type I. *Eur J Hum Genet*, 2010. 18(6): p. 642-7.
30. Ben Amor, I.M., F.H. Glorieux, and F. Rauch, Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant osteogenesis imperfecta. *J Osteoporos*, 2011. 2011: p. 540178.
31. Glorieux, F.H., Experience with bisphosphonates in osteogenesis imperfecta. *Pediatrics*, 2007. 119 Suppl 2: p. S163-5.
32. Rauch, F., et al., The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest*, 2002. 110(9): p. 1293-9.
33. Dwan, K., et al., Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(7): p. CD005088.
34. Palomo, T., et al., Intravenous Bisphosphonate Therapy of Young Children With Osteogenesis Imperfecta: Skeletal Findings During Follow Up Throughout the Growing Years. *J Bone Miner Res*, 2015. 30(12): p. 2150-7.
35. Gatti, D., et al., Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res*, 2005. 20(5): p. 758-63.
36. Shi, C.G., Y. Zhang, and W. Yuan, Efficacy of Bisphosphonates on Bone Mineral Density and Fracture Rate in Patients With Osteogenesis

- Imperfecta: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Ther*, 2016. 23(3): p. e894-904.
37. Semler, O., C. Land, and E. Schonau, [Bisphosphonate therapy for children and adolescents with primary and secondary osteoporotic diseases]. *Orthopade*, 2007. 36(2): p. 146-51.
 38. Schulthess H., M.C., Kränzlin M., Die Glasknochenkrankheit. *medinfo*, 2018.
 39. Roldan, E.J., T. Pasqualini, and L. Plantalech, Bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta may improve bone mineralization but not bone strength. Report of two patients. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 1999. 12(4): p. 555-9.
 40. Vuorimies, I., et al., Zoledronic acid treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Horm Res Paediatr*, 2011. 75(5): p. 346-53.
 41. Glorieux, F.H., et al., Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*, 1998. 339(14): p. 947-52.
 42. Astrom, E. and S. Soderhall, Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child*, 2002. 86(5): p. 356-64.
 43. Plotkin, H., et al., Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(5): p. 1846-50.
 44. Land, C., et al., Effect of intravenous pamidronate therapy on functional abilities and level of ambulation in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr*, 2006. 148(4): p. 456-60.
 45. Land, C., et al., Vertebral morphometry in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate treatment. *Bone*, 2006. 39(4): p. 901-6.
 46. Zeitlin, L., F. Fassier, and F.H. Glorieux, Modern approach to children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop B*, 2003. 12(2): p. 77-87.
 47. Munns, C.F., et al., Delayed osteotomy but not fracture healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. *J Bone Miner Res*, 2004. 19(11): p. 1779-86.
 48. Bailey, R.W. and H.I. Dubow, Studies of Longitudinal Bone Growth Resulting in an Extensible Nail. *Surg Forum*, 1963. 14: p. 455-8.
 49. Boutaud, B. and J.M. Laville, [Elastic sliding central medullary nailing with osteogenesis imperfecta. Fourteen cases at eight years follow-up]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*, 2004. 90(4): p. 304-11.
 50. Franzone, J.M. and R.W. Kruse, Intramedullary nailing with supplemental plate and screw fixation of long bones of patients with osteogenesis imperfecta: operative technique and preliminary results. *J Pediatr Orthop B*, 2018. 27(4): p. 344-349.
 51. Fassier, F., P. Duval, and A. Dujone, A new telescopic femur nail for the treatment of osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Br* 87. Vol. 87. 2005, London. 101.
 52. Esposito, P. and H. Plotkin, Surgical treatment of osteogenesis imperfecta: current concepts. *Curr Opin Pediatr*, 2008. 20(1): p. 52-7.

53. Goeller, J., et al., Perioperative management of pediatric patients with Osteogenesis imperfecta undergoing orthopedic procedures. *Curr Anesthesiol Rep*, 2017.
54. Semler, O., et al., Results of a prospective pilot trial on mobility after whole body vibration in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Clin Rehabil*, 2008. 22(5): p. 387-94.
55. Paterson, C.R., S.A. Ogston, and R.M. Henry, Life expectancy in osteogenesis imperfecta. *BMJ*, 1996. 312(7027): p. 351.
56. Krakow, D., et al., Evaluation of prenatal-onset osteochondrodysplasias by ultrasonography: a retrospective and prospective analysis. *Am J Med Genet A*, 2008. 146A(15): p. 1917-24.
57. Cubert, R., et al., Osteogenesis imperfecta: mode of delivery and neonatal outcome. *Obstet Gynecol*, 2001. 97(1): p. 66-9.
58. Parasuraman, R., et al., Pregnancy management in type III maternal osteogenesis imperfecta. *J Obstet Gynaecol*, 2007. 27(6): p. 619-21.
59. Birke, O., et al., Experience with the Fassier-Duval telescopic rod: first 24 consecutive cases with a minimum of 1-year follow-up. *J Pediatr Orthop*, 2011. 31(4): p. 458-64.
60. el-Sobky, M.A., et al., Surgery versus surgery plus pamidronate in the management of osteogenesis imperfecta patients: a comparative study. *J Pediatr Orthop B*, 2006. 15(3): p. 222-8.
61. Montpetit, K., et al., Multidisciplinary Treatment of Severe Osteogenesis Imperfecta: Functional Outcomes at Skeletal Maturity. *Arch Phys Med Rehabil*, 2015. 96(10): p. 1834-9.
62. Law, M., C. Baum, and W. Dunn, *Measuring Occupational Performance: Supporting Best Practice in Occupational Therapy*. 2nd ed. 2005: Slack Incorporated; 2nd edition (September 2, 2005).
63. Haley, S.M., et al., PEDI-D. Assessment zur Erfassung von Aktivitäten des täglichen Lebens bei Kindern mit und ohne Beeinträchtigung. 2014.
64. Haley, S.M., et al., Lessons from use of the Pediatric Evaluation of Disability Inventory: where do we go from here? *Pediatr Phys Ther*, 2010. 22(1): p. 69-75.
65. Heer, R. and E. Müller, COPM, MADL und PEDI bei Kindern mit schwerer Zerebralparese, in *Institution for occupational therapy 2011*, Zurich university: Affoltern, Zurich.
66. Becker, H. and U. Steding-Albrecht, *Ergotherapie im Arbeitsfeld Pädiatrie*. 2nd ed. 2015, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
67. Haley, S.M., *Featured instrument: The Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI)*. *Rehabil Outcomes Meas*, 1997.
68. Engelbert, R.H., et al., Functional outcome in osteogenesis imperfecta: disability profiles using the PEDI. *Pediatr Phys Ther*, 1997: p. 18-22.
69. Haley, S.M., et al., *PEDI-D Pediatric Evaluation of Disability Inventory*. 1992.
70. Wirth, T., The orthopaedic management of long bone deformities in genetically and acquired generalized bone weakening conditions. *J Child Orthop*, 2019. 13(1): p. 12-21.

71. Jelin, A.C., et al., Skeletal Dysplasias: Growing Therapy for Growing Bones. *Front Pharmacol*, 2017. 8: p. 79.
72. Mueller B, E.R., Baratta-Ziska F, et al. , Consensus statement on physical rehabilitation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. 2018.
73. Grossman, L.S., et al., Initial Experience With Percutaneous IM Rodding of the Humeri in Children With Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr Orthop*, 2018. 38(9): p. 484-489.
74. Khoshhal, K.I. and R.D. Ellis, Functional outcome of Sofield procedure in the upper limb in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop*, 2001. 21(2): p. 236-7.
75. Ashby, E., et al., Functional Outcome of Humeral Rodding in Children With Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr Orthop*, 2018. 38(1): p. 49-53.
76. Ashby, E., et al., Functional Outcome of Forearm Rodding in Children With Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr Orthop*, 2018. 38(1): p. 54-59.
77. Sterian, A., et al., Osteosynthesis in Osteogenesis Imperfecta, telescopic versus non-telescopic nailing. *J Med Life*, 2015. 8(4): p. 563-5.
78. Rosemberg, D.L., et al., Effects of a telescopic intramedullary rod for treating patients with osteogenesis imperfecta of the femur. *J Child Orthop*, 2018. 12(1): p. 97-103.
79. Shin, C.H., et al., Dual Interlocking Telescopic Rod Provides Effective Tibial Stabilization in Children With Osteogenesis Imperfecta. *Clin Orthop Relat Res*, 2018. 476(11): p. 2238-2246.
80. Azzam, K.A., et al., Mid-term Results of Femoral and Tibial Osteotomies and Fassier-Duval Nailing in Children With Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr Orthop*, 2018. 38(6): p. 331-336.
81. Karbowski, A., et al., Experience with Bailey-Dubow rodding in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Pediatr Surg*, 2000. 10(2): p. 119-24.
82. Ruck, J., et al., Fassier-Duval femoral rodding in children with osteogenesis imperfecta receiving bisphosphonates: functional outcomes at one year. *J Child Orthop*, 2011. 5(3): p. 217-24.
83. Boskey, A.L., et al., Are Changes in Composition in Response to Treatment of a Mouse Model of Osteogenesis Imperfecta Sex-dependent? *Clin Orthop Relat Res*, 2015. 473(8): p. 2587-98.
84. Brzoska, P. and O. Razum, [Accessibility and quality of rehabilitative services among migrants in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2015. 58(6): p. 553-9.
85. Reiss, K., et al., [Identification and sampling of people with migration background for epidemiological studies in Germany]. *Gesundheitswesen*, 2013. 75(6): p. e49-58.

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde am Olgahospital Stuttgart unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Thomas Wirth in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Tübingen Klinik für Orthopädie unter Prof. Dr. med. Nikolaus Wülker durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Thomas Wirth, ärztlicher Direktor Klinikum der Landeshauptstadt Stuttgart Orthopädische Klinik des Olgahospital.

Sämtliche Datenerhebungen und Befragungen wurden von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte ebenfalls durch mich.

Ich versichere das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren, als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Zürich, den 05. Februar 2020

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Nikolaus Wülker als Doktorvater für die Annahme und Betreuung dieser Arbeit.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Thomas Wirth für die Betreuung und Begleitung meiner Dissertation, die stets sehr zuverlässig und engagiert war. Darüber hinaus möchte ich mich noch besonders für die medizinische Unterstützung bedanken, die mir bereits vergessene Möglichkeiten eröffnet und mir neuen Mut verliehen hat.

Ich danke den mitwirkenden Kindern und Familien für die Beantwortung der Fragebögen, die damit einen großen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet haben.