

Klinik für Orthopädie und Rheumatologie  
der Wilhelm-Schulthess-Stiftung Zürich

(Chefärzte Prof. Dr. H. Scheier  
Prof. Dr. N. Gschwend)

---

Arbeit unter der Leitung von Prof. Dr. H. Scheier

OSTEOGENESIS IMPERFECTA : 45 PATIENTEN  
AUS DER DEUTSCHSPRACHIGEN SCHWEIZ

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

---

vorgelegt von  
THERESE MARIA STUTZ  
von Volketswil (ZH)

Genehmigt auf Antrag von Prof. A. Schreiber

Zürich 1982

## VORWORT

Ich möchte allen, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben herzlich danken.

- Herrn Prof. Dr. med. H. Scheier, Klinik Wilhelm Schulthess Zürich. Unter seiner Leitung habe ich während eines Praktikums in der Studienzeit an der Klinik Wilhelm Schulthess mit der Befragung und Untersuchung von Patienten begonnen und er hat mich bis am Schluss unterstützt.
- Herrn Prof. Dr. med. M. Bettex, Chirurgische Universitäts-Kinderklinik Bern. Mit seinem Einverständnis durfte ich auch Patienten der Kinderklinik Bern in die Untersuchung einbeziehen.
- Frau Dr. med. S. Braga, Genetische Beratungsstelle der Universitäts-Kinderklinik Bern. Sie hat mir vor allem in der Schlussphase viel geholfen.
- Allen Patienten, die mir bereitwillig Auskunft gaben.

## I. EINLEITUNG

Vor mehr als 300 Jahren veröffentlichte Malebranche (1678) die erste uns überlieferte Beschreibung eines Patienten mit OI. Seither haben sich viele Kliniker und Wissenschaftler mit diesem interessanten Krankheitsbild auseinandergesetzt. Die folgende Tabelle (Tab. 1) soll hierzu einen kurzen Ueberblick geben:

Tabelle 1

DATUM	AUTOR	THEMA
1678	Malebranche	Erste überlieferte Beschreibung dieser Krankheit bei einem 20-jährigen Jüngling.
1788	Ekman	Erster Bericht dieser Krankheit in einer Familie, in der 3 Generationen betroffen sind.
1835	Lobstein	"Osteopsathyrosis idiopathica" Spätform der Krankheit, bei welcher sich die Tendenz zu Frakturen erst in der Kindheit oder in der Adoleszenz manifestiert.
1849	Vrolik	"Osteogenesis imperfecta congenita", Frühform, Krankheit bei welcher die Kinder mit vielen Frakturen der langen Röhrenknochen und einem schlecht ossifizierten Schädel geboren werden.
1896	Spurway; Eddowes	"Blautönung der Skleren" als Bestandteil des Krankheitsbildes beschrieben.

1900	Eddowes	Hypothese, dass OI durch eine allgemeine Hypoplasie des Mesenchyms bedingt sei.
1906	Looser	Fasst die von Lobstein und Vrolik beschriebenen Leiden als 2 verschiedene Manifestationen ein und derselben Krankheit zusammen. Er schlägt die Terminologie "Osteogenesis imperfecta congenita" und "Osteogenesis imperfecta tarda" vor.
1912	Adair-Dighton	Beschreibung eines Falles von progressiver Taubheit, multiplen Frakturen und blauen Skleren.
1918	Van der Hoeve and Kleyn	Progressive Taubheit als ein Bestandteil des Syndroms Osteogenesis imperfecta beschrieben.
1920	Bauer	Unterstützung der von Eddowes aufgestellten Hypothese.
1923	Gibson	Dreieckiges Gesicht und bitemporo-frontale Protuberanz werden als Charakteristika dieser Krankheit beschrieben.
1949	Seedorff	Die genetischen Aspekte der Krankheit bei 180 Betroffenen aus 55 dänischen Familien.
1952 1959	Sofield	Orthopädische Therapie der deformierten langen Röhrenknochen mittels Fragmentierung und intramedullärer Marknagelung.
1961	Smars	Osteogenesis imperfecta in Schweden: Eine klinische, genetische, epidemiologische und sozialmedizinische Studie.
1971	King Bobechko	Orthopädische Beschreibung und Diskussion der chirurgischen Therapie.
1972	McKusick	OI meistens autosomal mit unvollständiger Penetranz und variabler Expressivität vererbt, aber rezessiver Erbgang möglich.
1974	Falvo et al.	Neue Klassifizierung von 90 Patienten in OI congenita, OI tarda Typ I und OI tarda Typ II.

1975	Bauze et al.	Klinische, radiologische und biochemische Studie von 42 Patienten und Einteilung in OI severe, moderate und mild type.
1979	Sillence et al.	Klinische Unterteilung in 4 Typen, wobei bei 2 Typen ein rezessiver Erbgang postuliert wird.
1981	Hollister	Hinweise dafür, dass die meisten Formen der OI auf Defekten der Kollagenstruktur beruhen.
1981	Prockop	Möglichkeit der Analyse der Genstruktur des Kollagens bei OI mit Hilfe von cDNS.

Tab. 1 modifiziert und erweitert nach Fredda et al. (1961)

Zur Epidemiologie der Krankheitsbilder in Europa werden die folgenden Aussagen gemacht:

Smars (1961) schätzt die Häufigkeit der OI in Schweden für die überlebenden Fälle auf 4 - 5 pro 100'000 (lebende Einwohner), Fredda et al. (1961) schätzen zwischen 1 : 40'000 bis 1 : 60'000 für die Osteogenesis imperfecta congenita. Schröder (1964) spricht von 2,6 auf 100'000 (Lebend- und Totgeburten) für die OI Typus Vrolik und 4,7 auf 100'000 für die OI Typus Lobstein im Regierungsbezirk Münster (Deutschland). Dies ergibt für die beiden Formen eine Häufigkeit von 7 - 8 Merkmalsträger auf 100'000. Nehmen wir eine Häufigkeit von 1 : 40'000 bis 1 : 60'000 an, ohne besondere rassistische Verteilung (nach McKusick, 1972) gibt es in der Schweiz ungefähr 120 Personen, die an einer OI leiden.

Im Laufe der Zeit zeichnete sich immer deutlicher ab, dass es sich bei der OI sowohl in klinischer als auch in biochemischer und genetischer Hinsicht um ein heterogenes Krankheitsbild handelt. Mancherlei Versuche der Unterteilung und Gruppierung der verschiedenen Befunde sind gemacht worden und noch heute besteht keine Einigkeit hinsichtlich der Klassifikation.

Auf dem Gebiete der Humangenetik haben sich vor allem Sillence et al. (1979 a & b) im Hinblick auf die genetische Beratung der betroffenen Familien um eine Einteilung bemüht. Aufgrund einer grossangelegten Studie in Victoria/Australien, unterscheiden die Autoren 4 Gruppen:

- OI Typ I: Dominanter Erbgang, blaue Skleren, Knochenbrüchigkeit und präsenile Schwerhörigkeit.
- OI Typ II: Mit Totgeburten oder Tod in der Neugeborenenperiode, small for date babies mit kurzen verkürzten Gliedern. OI Typ II soll autosomal rezessiv vererbt sein.
- OI Typ III: Mit progressiven Deformationen der langen Röhrenknochen und der Wirbelsäule, bläulichen Skleren in der Kindheit und normalen oder schwach blauen Skleren im Erwachsenenalter. Alle Patienten haben Frakturen bei der Geburt oder im ersten Lebensjahr. Diese Form soll auch autosomal rezessiv vererbt sein.

OI Typ IV: Weist einen dominanten Erbgang der Knochenbrüchigkeit auf, aber keine Dentinogenesis imperfecta, keine blauen Skleren und keine frühzeitige Schwerhörigkeit.

Für unsere Untersuchung, die sich insbesondere auch mit der Prognose hinsichtlich einer operativen Korrektur beschäftigt, erwies sich jedoch die Klassifikation, die zum ersten Mal 1974 im Journal of Bone and Joint Surgery erschien, publiziert von Falvo et al. (1974), gestützt auf eine Erfahrung mit Längsschnittkontrollen von 90 Patienten, welche im Hospital for Special Surgery, New York, betreut worden waren, als sinnvoll. Es wird von 3 Formen dieser Krankheit gesprochen:

- OI congenita
- OI tarda type I
- OI tarda type II

1975 erschienen ebenfalls im Journal of Bone and Joint Surgery ein Artikel von Bauze et al. (1975) in dem die drei Formen nach den gleichen Kriterien unterschieden werden. Sie werden lediglich anders benannt:

- OI severe type
- OI moderate type
- OI mild type

Die Kriterien, nach welchen die drei Formen unterschieden werden, lassen sich tabellarisch etwa folgendermassen

zusammenfassen:

Tabelle 2

	Tarda	Tarda	
	Typ II	Typ I	congenita
Osteogenesis imperfecta	mild	moderate	severe
Pos. Familienanamnese	ja	ja	nein
Blaue Skleren	alle	alle	wenige
Frakturen Zahl	wenige	viele	sehr viele
Beginn	spät (nach 1. Lebens- jahr	früh (evtl. bei Ge- burt)	(bei Geburt) (immer intra- uterin)
Skoliose	keine	viele	viele
Rollstuhl	keine	einige	alle
Zwergwuchs	nein	eventuell	immer schwer
Osteosklerose	geleg.	meistens	selten
Dentinogenesis imp.	selten	häufig	meistens
Krümmung der langen Röhren- knochen	nie	immer	immer schwer
Befall der oberen Extremitäten	nie	geleg. mild	immer schwer

Bauze, Smith and Francis (1975)



## II. KASUISTIK

Für diese Studie wurden 45 Patienten untersucht oder befragt. 21 waren in der Klinik Wilhelm Schulthess in Behandlung oder kamen zur einmaligen Untersuchung. 19 weitere Patienten wurden zu Hause aufgesucht und befragt. Fünf gaben telefonisch Auskunft. Von den 45 Patienten waren 11 Kinder, d.h. zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht 16-jährig. Wir benützten die Klassifikation von Bauze et al. um Hinweise auf Prognose und mögliche Therapieerfolge bei chirurgischen Interventionen zu erarbeiten. Tabelle 3 gibt eine Uebersicht, wie häufig die drei Formen bei unseren Patienten verteilt sind.

Tabelle 3

	OI severe type	OI moderate type	OI mild type	Total
Anzahl Patienten	10	19	16	45
Geschlechtsverteilung (m : w)	4 : 6	6 : 13	12 : 4	22 : 23
Altersverteilung in Jahren	0 - 54	3 - 66	9 - 73	3 - 73

Tabelle 4 Anzahl Frakturen pro Jahr im Kindesalter

	Severe type 10 Pat.	Moderate type 19 Pat.	Mild type 16 Pat.
15 Frakturen oder mehr pro Jahr	1 Pat.		
10 - 15 Frakturen pro Jahr	3 Pat.	2 Pat.	
5 - 9 Frakturen pro Jahr	1 Pat.	1 Pat.	
1 - 4 Frakturen pro Jahr	5 Pat.	11 Pat.	
0 - 1 Fraktur pro Jahr		5 Pat.	16 Pat.

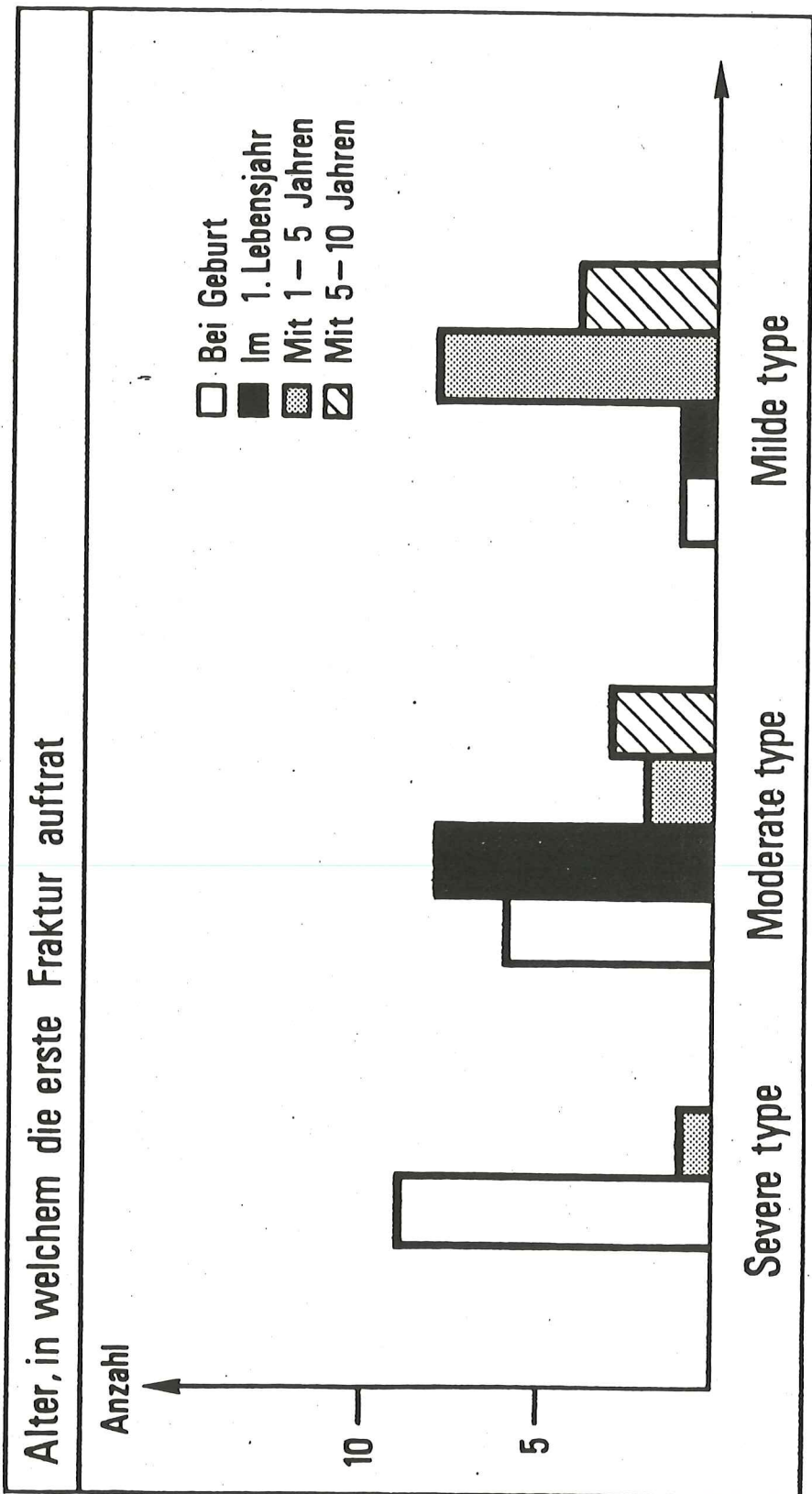


Tabelle 5

Tabelle 6 gibt eine Uebersicht über die Verteilung der andern klinischen Symptome

Typ der OI	Severe type 10 Pat.	Moderate type 19 Pat.	Mild type 16.Pat.
Blaue Skleren	4	14	14
Verkrümmung obere Extr.	10	2	-
Verkrümmung untere Extr.	10	19	3
Skoliose schwer	6	4	1
mittel	3	5	1
mild	1	6	5
keine	-	3	9
Schwerhörigkeit	2	4	2
Dentinogen. imperfecta	6	11 (1)	1
Ekchymosen	-	4 (1)	4
Diaphoresse	4	10 (2)	7
Allgemeine Bandlaxität	7	12 (1)	6
Hüftluxation einseitig	-	3	-
beidseitig	1	1	-

Die Zahlen in Klammern geben diejenigen Patienten an, bei denen sich das entsprechende Symptom nicht ausfindig machen liess.

Tabelle 7 Korrelation mit Körpergrösse (nur erwachsene Patienten)

	Severe type 8 Erw.	Moderate type 13 Erw.	Mild type 11 Erw.
110 cm	8	3	-
110 - 130 cm	-	5	-
131 - 150 cm	-	8	-
150 cm	-	-	11

Tabelle 8 Gehfähigkeit im Erwachsenenalter (nur erwachsene Patienten)

	Severe type 8 Erw.	Moderate type 13 Erw.	Mild type 11 Erw.
ohne Hilfe gehfähig	-	7	11
mit Stöcken oder Apparaten gehfähig	1	2	-
nur im Haushalt mit Stöcken gehfähig	2	3	-
nicht gehfähig	5	1	-

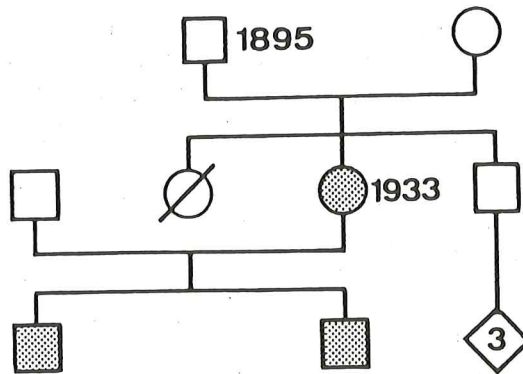
### III. GENETIK

Von den 45 Patienten, die wir in dieser Arbeit erfasst haben, zeigen 23 eine positive Familienanamnese. Die hier folgenden Stammbäume zeigen mit einer einzigen Ausnahme (Fam. MO) einen autosomal dominanten Erbgang. Dazu ist zu bemerken, dass in unserem Krankengut, das durch die Orthopädische Klinik erfasst worden ist, natürlich keine Fälle mit der perinatal letalen Form enthalten sind. Bei dieser Form ist ein autosomal rezessiver Vererbungsmodus beschrieben worden (Sillence et al. 1979 a).

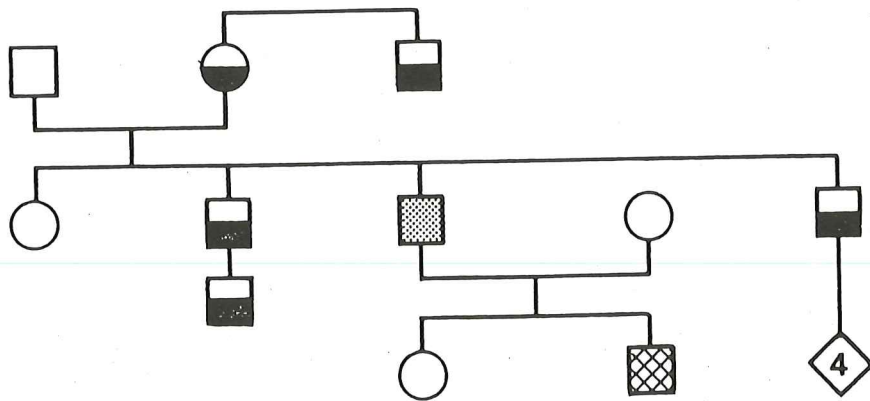
Es gibt Hinweise dafür, dass bei einem väterlichen Alter von über 40 Jahren die Häufigkeit der Spontanmutationen für Krankheiten mit autosomal dominantem Erbgang erhöht ist.

Dies scheint bei Familie Wi. der Fall zu sein.

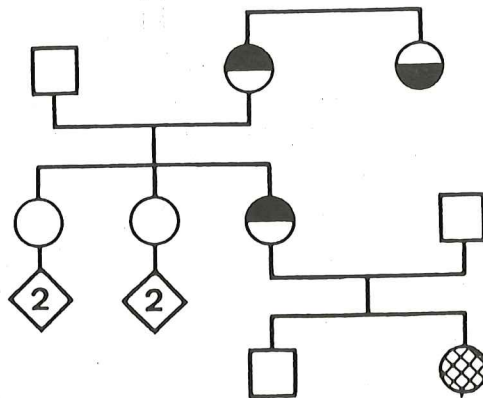
Fam. Wi.



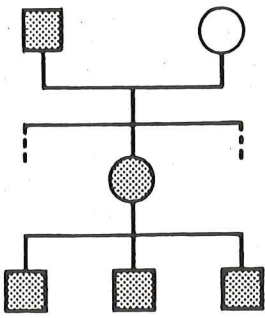
Fam. Rh.



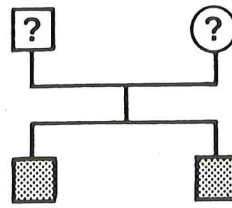
Fam. Fr.



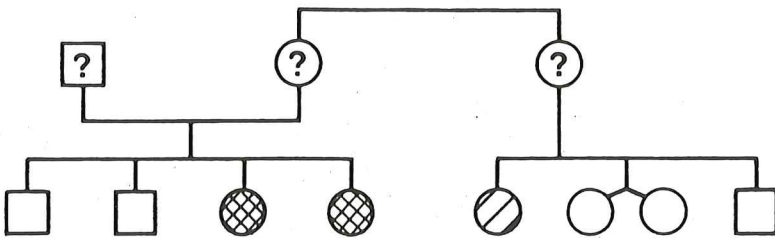
Fam. La.



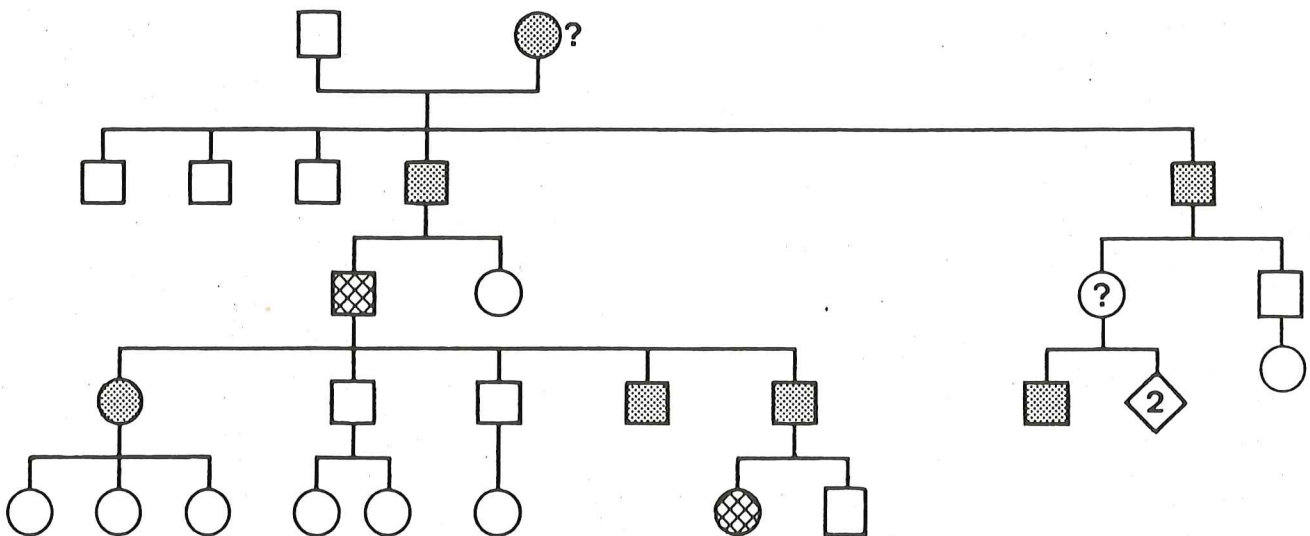
Fam. Mo.



Fam. Bi.



Fam. Th.



■ Mild type

■ Nur blaue Skleren

▣ Moderate type

▣ Andere Missbildung

■ Nur schwerhörig



Es ist bemerkenswert, dass es sich bei der autosomal dominant vererbten OI zum grössten Teil um Patienten mit der milden Form handelt, nur zwei zeigen eine mittelschwere Form. Bei keinem unserer Patienten mit der milden Form ist in der Nachkommenschaft eine schwere Form von OI aufgetreten. Dies unterstützt die Hypothese, wonach es sich bei der schweren Form nicht nur morphologisch, sondern auch genetisch um einen anderen Typ der Krankheit handelt.

#### IV. BEHANDLUNG

##### a) MEDIKAMENTE

1897 (zitiert nach Albright, 1971 & 1975) soll erstmals mit Phosphat versucht worden sein, die Frakturen bei der OI zu reduzieren. Vit. D, Thymusextrakte, Oestrogene, Androgene, Corticosteroide, Vit. A, Röntgenstrahlen, Aluminium und sogar Milch von ovariektomierten Ziegen zeigten alle keine guten Langzeitergebnisse. Solomons und Styner (1969) beschrieben die Wirkung von Magnesium auf den Pyrophosphatmetabolismus bei der OI. Laut einer Veröffentlichung von Münzenberg (1977) ist die Behandlung mit Magnesium jedoch nur in Einzelfällen wirksam.

Castells (1976) beobachtete, dass sich die Osteoporose bei der OI unter der Behandlung mit Calcitonin verbesserte.

Albright (1971 & 75) schreibt, dass 1935 erstmals ein Therapieversuch mit Vitamin C unternommen wurde, der offenbar damals erfolglos war.

Winterfeldt et al. (zitiert nach Münzenberg, 1977) versuchten mit 25 - 50 mg Vit. C/kg Körpergewicht im Tag. Die Ascorbinsäure soll via Zinkstoffwechsel die Aktivität der alkalischen Phosphatase erhöhen und bei der Umwandlung des Prolins in Hydroxyprolin während der Kollagenbildung mitwirken. Jani und Ganz (1977) berichten, dass die Frakturhäufigkeit unter einer täglichen Vitamin-C-Therapie von 50 mg/kg KG zurückgehe.

In der Klinik Wilhelm Schulthess wurde während rund zwei Jahren ein Versuch unternommen, 5 Kinder mit Vitamin C 50 mg/kg KG zu behandeln. Bis jetzt lässt sich keine eindeutige Senkung der Frakturhäufigkeit feststellen, aber angesichts der kurzen Behandlungsdauer und der geringen Patientenzahl lässt sich nichts Eindeutiges aussagen.

#### b) OPERATIVE BEHANDLUNG

Die häufigsten Deformationen sind laut King (1971) unter anderem eine Verbiegung des Femurs in Varus-Stellung und in Antekurvatur und eine Verbiegung der Tibia im Valgus

und in Antekurvation. Sofield (1959) veröffentlichte eine 10-Jahresstudie über operative Korrekturen der Deformationen von Femur, Tibia, Humerus und Ulna durch multiple Osteotomien und Auffädung mit Marknagel. Diese Methode soll folgende Vorteile bringen: Frakturhäufigkeit und Schmerzen sind reduziert, Deformationen korrigiert oder sogar teilweise vermeidbar, stabilere und weniger schmerzhaft Glieder, die auf normale Weise gebraucht werden können. Laut Sofield (1959) kam es offenbar nur zweimal zu einer ernsthaften Infektion, trotz ausgedehnter Freilegung des Knochenschaftes und nur einmal zu einer Nervenverletzung. Es ist auch möglich, dass der Nagel in der Längsachse oder nach der Seite wandert. Wenn der Knochen wächst, verkrümmt er sich meistens unterhalb des distalen Endes des Nagels wieder. So muss ca. 2 - 2 1/2 Jahre nach Einsetzen des Nagels reoperiert werden (Williams, Sofield, 1965 und 1959).

Bailey beschrieb (1965) einen Nagel, welcher aus einem Rohr und einem Stift besteht. Der Stift lässt sich teleskopartig in das Rohr schieben. An den Enden befindet sich ein T-Stück, welches ausserhalb der Wachstumszone an die Epiphysen gesetzt wird. Mit dem Wachstum des Knochens soll der Nagel sich verlängern. Komplikationen:

1. Das System setzt dem Wachstum des Knochens zu viel Widerstand entgegen, so dass es entweder zum Durchschneiden der Epiphyse kommt oder zur Wachstumshemmung.

2. Es kann zum Loslösen des T-Stückes kommen. Dieses muss dann separat aus der Epiphyse entfernt werden, was zur Epiphysenschädigung führen kann.

#### c) BEHANDLUNG IN DER KLINIK WILHELM SCHULTHESS

In der Klinik Wilhelm Schulthess sind in den letzten 15 Jahren bei elf Kindern orthopädische Massnahmen vorgenommen worden. Bei acht Kindern wurden Operationen nach Sofield durchgeführt. Bei allen mussten beide Femore ein- oder mehrere Male korrigiert werden. Bei fünf Kindern wurden auch an den Tibiae ein Korrekturingriff vorgenommen. Nach der Operation werden die Kinder zwei Tage postoperativ im sogenannten "Max und Moritz-Gips" auf die Beine gestellt. Dies geschieht meistens für ca. vier Stunden pro Tag. So wird eine zusätzliche Inaktivitätsosteoporose vermieden. Es ist sicher auch für das psychische Gleichgewicht des Kindes von Vorteil, wenn es nicht den ganzen Tag mit einem Beckengips das Bett hüten muss.

Bei vier von den erwähnten elf Kindern waren auch die Humeri so stark verkrümmt, dass die Beweglichkeit des Armes eingeschränkt war. Deshalb wurden bei diesen Kindern auch am Humerus Operationen nach Sofield vorgenommen.

Sieben Kinder litten an einer mittelschweren ( $20^{\circ}$  -  $50^{\circ}$ ) oder schweren (über  $50^{\circ}$ ) Skoliose. Allen wurde ein Milwaukee-

korsett angepasst, damit eine zusätzliche Krümmung der Wirbelsäule vermieden werden konnte.

## V. DISKUSSION

Die von Bauze et al. (1975) und Falvo et al. (1974) vorgeschlagene Klassifikation, die wir benützt haben, stützt sich ausschliesslich auf klinische Kriterien. In Uebereinstimmung mit den obenerwähnten Autoren fanden wir beim "severe type" 20 - 100 Frakturen. Mit einer einzigen Ausnahme traten die ersten Frakturen unter der Geburt oder pränatal auf. Einen Patienten, bei welchem die Frakturen später auftraten, teilten wir dennoch in diese Gruppe ein, da alle übrigen Kriterien eindeutig für die schwere Form der Krankheit sprachen.

Die Frakturhäufigkeit beim "moderate type" variiert zwischen 5 und 40. Die ersten Frakturen treten im ersten Lebensjahr auf, manchmal jedoch auch schon bei der Geburt. Die Deformierung und Verkrümmung der Extremitäten ist bei weitem nicht so schwerwiegend, wie bei der "severe form". Interessanterweise scheint bei diesen beiden Formen im Einzelfall kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Frakturhäufigkeit und Schweregrad der Knochenverkrümmung zu bestehen.

Beim "mild type" erleiden die Patienten meist weniger als 10 Frakturen, die fast immer nach dem ersten Lebensjahr auftreten. In dieser Gruppe fanden wir die meisten Patienten mit blauen Skleren, während die Dentinogenesis imperfecta vor allem beim "moderate type" aufzutreten scheint. Dies ist eine Beobachtung, die sich mit den Beschreibungen von Bauze et al. (1975) deckt. Nur in einer Familie erhielten wir eine eindeutige Aussage über das vermehrte Auftreten von Schwerhörigkeit, bei allen andern waren die anamnestischen Angaben nicht sicher zu verwerten.

Die oben beschriebene Klassifikation erscheint hinsichtlich der Prognose bezüglich Körperwachstum und Gehfähigkeit, bzw. Selbständigkeit im Erwachsenenalter sinnvoll. Patienten, welche am "severe type" leiden, bleiben ausgesprochen kleinwüchsig, meist unter 110 cm, während alle Patienten mit "mild type" OI grösser als 150 cm, jedoch nicht über 165 cm gross sind. Beim "moderate type" schwankt die Körpergrösse zwischen 110 und 150 cm.

Ueber den Grad der Körperbehinderung kann folgendes ausgesagt werden: Die Mehrzahl der Patienten mit der schweren Form der OI waren nicht gehfähig. Einige wenige Ausnahmen konnten sich mit Hilfsmitteln, wie z.B. Stöcken und Apparaten, in sehr beschränktem Ausmass selbständig fortbewegen, während diejenigen mit der milden Form immer ohne Hilfe gehfähig waren. Bei der Zwischenform lässt sich erfahrungs-

gemäss zum voraus keine sichere Aussage in dieser Hinsicht machen.

Was die operative Behandlung betrifft, lässt sich vorläufig folgende Hypothese aufstellen: Diejenigen Patienten mit der schweren Form von OI können trotz der Korrekturen das Gehen ohne Hilfe nicht erlernen. Für diejenigen mit der "moderate" oder "mild" Form lohnt es sich jedoch, die operative Korrektur möglichst früh vorzunehmen, damit die Fortbewegung schon im Kindesalter unter möglichst achsengerechten Verhältnissen gewährleistet ist.

Wie aus mehreren vorangehenden Studien (Sillence et al. 1979, McKusick 1972, Smars 1961, Krieg et al. 1981) geht auch aus dieser Untersuchung die ausserordentliche Heterogenität des Krankheitsbildes hervor.

Die neuesten Untersuchungen besonders im Hinblick auf die Erforschung des Primärdefektes (Hollister & Prockop 1981) bestärken die Vermutung, dass gewisse, wenn nicht alle Formen der OI auf einen Strukturdefekt des Kollagens zurückzuführen sind. Damit liesse sich auch das Auftreten der Extraskeletaldefekte wie z.B. Aortenklappeninsuffizienz, Gelenkschwäche, etc., die in vielen Fällen mit dem Krankheitsbild einhergehen (Remigio P.A. et al. 1970) erklären.

Die neueste Arbeit von Prockop (1981) befasst sich mit den Genanalysen von Collagenen mit Hilfe der c-DNA. Da OI nicht nur klinisch, sondern auch im Hinblick auf die Vererbung (Sillence et al. 1979) und die biochemischen Veränderungen (Kriegetal 1981) eine grosse Variabilität zeigt, wäre es nicht weiter verwunderlich, wenn bei diesen Untersuchungen, ähnlich wie z.B. bei den Hämoglobinopathien eine Vielfalt von Strukturveränderungen in der Molekularstruktur gefunden würden (Heathcote et al. 1978).

Sicherlich ist es für die Zukunft imperativ, klinische, biochemische und molekulargenetische Erkenntnisse zu vergleichen, um die Frage nach der Prognose, Variabilität und Vererbung beantworten zu können.



## VI. ZUSAMMENFASSUNG

Nach einem kurzen geschichtlichen Ueberblick wird anhand der neueren Literatur die Einteilung der Osteogenesis imperfecta aufgezeigt. Es handelt sich um ein heterogenes Krankheitsbild, wobei hinsichtlich der Klassifikation noch keine Einigkeit besteht.

Für diese Studie wurden 45 Patienten untersucht und befragt. Mit Hilfe der Klassifikation nach Bauze et al. zeigte sich, dass je nach Typ der Osteogenesis imperfecta die Anzahl der Frakturen im Kindesalter beträchtlich variieren kann. Je nach Typ tritt die erste Fraktur schon bei der Geburt oder später auf. Die Korrelation mit der Körpergrösse und die Prognose hinsichtlich Gehfähigkeit im Erwachsenenalter, sowie eine Uebersicht über die Verteilung anderer klinischer Symptome wurden tabellarisch dargestellt.

Im Kapitel über die Genetik sind die Stammbäume von 7 Familien aufgezeichnet. Mit einer einzigen Ausnahme finden wir einen autosomal dominanten Erbgang.

Zum Schluss wird noch auf die medikamentöse und/oder operative Behandlung eingegangen; es zeigt sich, dass bis heute kein eindeutig wirksames Medikament existiert, während bei der chirurgischen Behandlung vor allem mit den Operationen nach Sofield doch einige Erfolge zu verzeichnen sind.

## VII. LITERATURVERZEICHNIS

ADAIR-DIGHTON, C.A.: Four generations of blue sclerotics. Ophthalmoscope 10 (1912) 188-194.

ALBRIGHT, J.A., GRUNT, J.A.: Studies of patients with Osteogenesis imperfecta. J. Bone Joint Surg. 53 - A7 (1971) 1415-1425.

ALBRIGHT, J.A.: Systemic treatment of osteogenesis imperfecta - Historical review. Symposium II on osteogenesis imperfecta. Shriners Hospital for CC Chicago III. May 16 -17 (1975).

BAUER, K.H.: Ueber Osteogenesis imperfecta. Zugleich ein Beitrag zur Frage einer allgemeinen Erkrankung sämtlicher Stützgewebe. Dtsch. Z. Chir. 154 (1920) 166-172.

BAUZE, R.J., SMITH, R., FRANCIS, M.J.O.: A new look at osteogenesis imperfecta. J. Bone Joint Surg. 57 - B1 (1975) 2-12.

BAYLEY, R.W.: Studies of longitudinal bone growth resulting in an extensible nail. Surg. Forum 14 (1963) 455-458.

CASTELLS, S., REDDY, C.M., HASHEMI, S.E.: Synthetic salmon calcitonin: long term effects on osteogenesis imperfecta. Clin. Orthop. 116 (1976) 263 ff.

EDDOWES, A.: Dark sclerotics and fragilitas ossium. Br. Med. J. 2 (1900) 222-225.

EKMAN cited by Seedorff, K.S.: Osteogenesis imperfecta: a Study of Clinical Features and Heredity Based on 55 Danish Families Comprising 180 Affected Members. Copenhagen, Ejnar Munksgaard (1949).

FALVO, K.A., ROOT, L., BULLOUGH, P.G.: Osteogenesis imperfecta: clinical evaluation and management. J. Bone Joint Surg. 56 - a4 (1974) 783-793.

FREDDA, V.J., VOSBURGH, G.J., DiLIBERTI, C.: Osteogenesis imperfecta congenita. Obstet. Gynecol. 18 (1961) 535-547.

GIBSON, H.J.C.: Osteogenesis imperfecta affecting two generations.  
Edinburgh Med. J. 30 (1923) 237-240.

HEATHCOTE, J.G., AL-ALAWI, S.: Osteogenesis imperfecta: Evidence for the existence of an abnormal amino acid sequence in the molecule of dermal collagen.  
J. Inher. Metab. Diss. 1 (1978) 123-128.

HOLLISTER, D.W.: Osteogenesis imperfecta: Promising beginnings and continuing challenges.  
Coll. Res. 1 (1981) 227-234.

JANI, L., GANZ, R.: Osteogenesis imperfecta Frakturen- und Deformitätsbehandlung sowie medikamentöse Therapie.  
Orthopäde 6 (1977) 19-23.

KING, J.D., BOBECHKO, W.P.: Osteogenesis imperfecta: An orthopedic description and surgic review.  
J. Bone Joint Surg. 53 - B (1971) 72-89.

KRIEG, T., KIRSCH, E., MATZEN, K., MUELLER, P.K.: Osteogenesis imperfecta: Biochemical and clinical evaluation of 13 cases.  
Klin. Wochenschr. 59 (1981) 91-93.

LOBSTEIN, J.F.: Lehrbuch der pathologischen Anatomie.  
Stuttgart, Germany (1835).

LOOSER, E.: Zur Kenntniss der Osteogenesis imperfecta congenita und tarda.  
Mitteilungen Grenzgebieten Med. Chir. 15 (1906) 161-165.

MALEBRANCHE cited by Seedorff, K.S.: Osteogenesis imperfecta: A Study of Clinical Features and Heredity Based on 55 Danish Families Comprising 180 Affected Members.  
Copenhagen, Ejnar Munksgaard (1949).

McKUSICK, V.A.: Heritable Disorders of Connective Tissue.  
ed. 4. St. Louis, CV Mosby Co. (1972).

MUENZENBERG, K.J.: Therapeutische Massnahmen bei Osteogenesis imperfecta.  
Arch. orthop. Unfall-Chir. 90 (1977) 265-274.

PROCKOP, D.J.: Combinant DNA and collagen research: Is amino acid sequencing obsolete? Can we study diseases involving collagen by analysis of the genes?  
Coll. Res. 1 (1981) 129-135.

REMIGIO, P.A., GRINVALSKY, H.T.: Osteogenesis imperfecta congenita.  
Amer. J. Dis. Child 119 (1970) 526-528.

- SCHROEDER, G.: Osteogenesis imperfecta: Eine klinisch-erb-  
biologische Untersuchung des Krankengutes in Westfalen.  
Z. menschl. Vererb.- und Konstitutionslehre 37 (1964) 632-676.
- SEEDORFF, K.S.: Osteogenesis imperfecta: a Study of Clinical  
Features and Heredity Based on 55 Danish Families Comprising  
180 Affected Members.  
Copenhagen, Ejnar Munksgaard (1949).
- SILLENCE, D.O., RIMOIN, D.L., DANKS, D.M.: Clinical variabi-  
lity in osteogenesis imperfecta - variable expressivity or  
genetic heterogeneity: Birth Defects: Orig. Art. Ser. 15 (5b)  
(1979 A) 113-129.
- SILLENCE, D.O., SENN, A., DANKS, D.M.: Genetic heterogeneity  
in osteogenesis imperfecta.  
J. Med. Genet. 16 (2) (1979 B) 101-116.
- SMARS, G.: Osteogenesis imperfecta in Sweden, Stockholm,  
Scandinavian University Books.
- SOFIELD, H.A., MILLAR, E.A.: Fragmentation, realignment and  
intramedullary rod fixation of deformities of the long bones  
in children.  
J. Bone Joint Surg. 41 - A (1959) 1371-1391.
- SOFIELD, H.A., PAGE, M.A., MEAD, N.C.: Multiple osteotomies  
and metal - rod fixation for osteogenesis imperfecta.  
J. Bone Joint Surg. 34 - A (1952) 500-502.
- SOLOMONS, C.C., STYNER, J.: Osteogenesis imperfecta: Effect  
of magnesium administration on phosphate metabolism.  
Calc. Tiss. Res. 3 (1969) 318-326.
- SPURWAY, J.: Hereditary tendency to fracture.  
Br. Med. J. 2 (1896) 844-847.
- VAN DER HOEVE, J., KLEYN, J.E.: Blaue Sclera, Knochenbrüchig-  
keit und Schwerhörigkeit.  
Arch. J. Ophthalmol. 95 (1918) 81-89.
- VROLIK, W.: Tabulae ad Illustrandum Embryogenesisin Hominis  
et Mamalium tam Naturalem quam abnormen. Amsterdam (1849).
- WILLIAMS, P.F.: Fragmentation and rodding in osteogenesis  
imperfecta.  
J. Bone Joint Surg. 47 - B1 (1965) 23-31.

## CURRICULUM VITAE

1952 wurde ich als Tochter von Jakob Stutz und Hanna Stutz, geb. Schweizer in Bern geboren. Ich besuchte während 4 Jahren die Primarschule und während 5 Jahren die Sekundarschule in Bern.

Die Mittelschule absolvierte ich am Gymnasium Neufeld in Bern, im Herbst 1972 legte ich die Matura Typ B ab.

Von 1972 bis 1979 widmete ich mich dem Medizinstudium der Universität Bern, das medizinische Staatsexamen bestand ich im Dezember 1979.

Während eines Jahres machte ich verschiedene Vertretungen. Seit dem Frühjahr 1981 arbeite ich als Assistenzärztin an der Chirurgischen Universitäts-Kinderklinik Bern.