

Physiologie des Knochenwachstums

→ Lektion 1: Formen der Ossifikation – PD Dr. Uwe Maus

Die Ossifikation des Skeletts erfolgt in zwei unterschiedlichen Formen. Die **desmale, direkte, Verknöcherung**, Osteogenesis membranacea, bezeichnet die Entwicklung von Knochen aus Bindegewebe. Die hierin reichlich enthaltenen Mesenchymzellen entwickeln sich direkt über Osteoblasten zu Osteozyten. Gleichzeitig werden auch Osteoklasten gebildet. Der ursprünglich entstandene Knochen ist ein Faserknochen der dann im weiteren Verlauf zu Lamellenknochen umgebaut wird. Die Knochen des Schädeldaches, des Gesichtsschädels und die Clavicula verknöchern desmal.

Die chondrale, indirekte Ossifikation, Osteogenesis cartilaginea, bezeichnet die Verknöcherung knorpelig vorgebildeter Skelettknochen. Hierbei entstehen aus den Mesenchymzellen zunächst Knorpelzellen, welche dann zu Knochenzellen differenzieren. Zunächst kommt es bei dieser Ossifikationsform zu einer Kondensation von mesenchymalen Zellen, die dann zu Chondrozyten differenzieren und kondensieren. Die Kondensation wird von Perichondrium umgeben, welches eine wichtige Rolle bei der Wachstumsregulation und der Differenzierung des Knorpels einnimmt. Durch Proliferation der Chondrozyten wird das Längenwachstum des Skelettelementes ermöglicht. Während der weiteren Differenzierung stellen die Chondroblasten in der Mitte des Skelettelementes die Proliferation ein und werden schließlich hypertroph. Sie nehmen hierbei ein Vielfaches an Größe und Volumen zu und sterben letztendlich durch Apoptose ab. Gleichzeitig dringen Chondroblasten in den Bereich der hypertrophen Chondrozyten ein und bauen die Knorpelmatrix ab. Es kommt zum Einsprossen von Blutgefäßen in den Bereich des resorbierten Knorpels, wodurch letztlich auch Osteoblasten mit einwandern und zu einer Verknöcherung führen. Ein Wachstum dieser Knochen ist nur solange möglich, wie Knorpel vorhanden ist. Anders als bei der desmalen Verknöcherung ist bei der chondralen Ossifikation das Vorhandensein von Chondroblasten, also knorpelabbauenden Zellen, eine Voraussetzung.

Die Regulation ist ein komplexer Vorgang, der durch eine Vielzahl verschiedener Gene und Wachstumsfaktoren, Sonic hedgehog (Shh), Homöobox (Hox)-Gene, Fibroblast Growth factor (FGFs), Indian hedgehog (Ihh) u.a. gesteuert wird.

Die chondrale Ossifikation wird weiterhin in die endochondrale und die perichondrale Ossifikation unterteilt.

Die endochondrale Ossifikation beginnt im Inneren des Knorpels und kommt vor allem in den Epiphysen vor. Die Knochenanlagen in den Epiphysen treten erst nach der Geburt auf. Eine Ausnahme stellen lediglich die distale Femurepiphyse und die proximale Tibiaepiphyse dar. In diesen beiden Epiphysen beginnt die Knochenbildung unmittelbar vor der Geburt im 10. Fetalmonat. Die Entwicklung dieser Knochenkerne wird daher auch als Reifezeichen angesehen.

Die perichondrale Ossifikation nimmt ihren Ausgang vom Perichondrium und ist auf die Diaphyse beschränkt.

Das Längenwachstum im Bereich der Epiphysenfuge erfolgt zunächst über die enchondrale Ossifikation.

Das Dickenwachstum im Bereich der Diaphyse erfolgt durch die Ablagerung von Knochenmaterial unter dem Stratum osteogenicum des Periosts.

Physiologie des Knochenwachstums

→ Lektion 2: Störungen des Knochenwachstums - PD Dr. Uwe Maus

Störungen des Knochenwachstums werden eingeteilt in generalisierte und lokalisierte Wachstumsstörungen.

In die Gruppe der generalisierten Wachstumsstörungen gehören der Minder- und Hochwuchs. Während der Minderwuchs durch metabolische und endokrine Störungen verursacht wird, tritt der Hochwuchs ausschließlich bei endokrinen Ursachen auf. Die Primärdiagnostik bei generalisierten Wachstumsstörungen besteht aus einem Röntgenbild der linken Hand im anterior-posterioren Strahlengang zur Bestimmung des Skeletalters. Dieses dient zum Vergleich mit dem chronologischen Alter bzw. dem Längenalter.

Lokalisierte Wachstumsstörungen treten auf in Form von Hypo- und Hyperplasie sowie Fehlwachstum, welches epiphysär, im Bereich der Wachstumsfuge oder meta-diaphysär lokalisiert sein kann, auf. Die Primärdiagnostik einer lokalisierten Wachstumsstörung besteht im Wesentlichen aus der Anamnese des Patienten und einer Röntgenaufnahme der betroffenen Region.

Lokalisierte Wachstumsstörungen können durch die unterschiedlichsten endogenen und exogenen Noxen verursacht werden. Die Ausprägung der Wachstumsstörung hängt u.a. von der Lokalisation der Störung ab. Bei Störungen im metaphysären und diaphysären Bereich kommt es durch Störungen des periostalen Breitenwachstums zu Verjüngungen des Knochens und ggfs. geringfügigen Achsabweichungen. Bei ausgedehnteren Läsionen im Epiphysenbereich entstehen Verformungen der Gelenkfläche. Wachstumsstörungen im Bereich der Epiphysenfuge führen zu Störungen des Längenwachstums und/oder Achsabweichungen.

Insbesondere bei der Pathogenese der epiphysären Wachstumsstörungen spielen Durchblutungsstörungen eine wesentliche Rolle. Ätiologisch kommen für diese Durchblutungsstörungen endogene und teilweise unbekannte Faktoren, Traumata, Infektionen, Bestrahlungen, Operationsfolgen und Tumore in Betracht.

Bei Durchblutungsstörungen der Epiphysen ist die Ursache in vielen Fällen nicht bekannt. Der Verlauf imponiert morphologisch und radiologisch wie eine Knochennekrose, so dass diese deskriptiv als aseptische Osteochondrosen bzw. Osteochondronekrosen bezeichnet werden. Die häufigsten aseptischen Osteochondronekrosen sind der Morbus Perthes, Morbus Scheuermann, die Osteochondrosis dissecans der Femurkondylen und die Osteochondrosen der Tibiaapophyse (M. Osgood-Schlatter) und des Os naviculare pedis (M. Köhler I).

Für das Ausmaß der posttraumatischen epiphysären Wachstumsstörung ist der Schaden an der Proliferationszone der Wachstumsfuge entscheidend. Bei Frakturen, welche die Epiphysenfuge durchkreuzen, kann es durch die Bildung eines Brückenkallus zu einer vorzeitigen Verknöcherung der Wachstumsfuge und einer daraus resultierenden Wachstumsstörung kommen. Bei einem vollständigen Verschluss der Wachstumsfuge kommt es zu einem vorzeitigen Wachstumsstillstand und zu einer relativen Verkürzung der Skelettregion. Bei einem einseitig entstehenden Brückenkallus hingegen resultiert eine Achsabweichung der betroffenen Extremität. Die Wachstumspotenz der Epiphysenfuge kann auch durch weiter von der Wachstumsfuge entfernt liegende Verletzungen durch die posttraumatische Durchblutungssteigerung beeinflusst werden. Die hämatogene Osteomyelitis im Kindesalter tritt bevorzugt in den Metaphysen der betroffenen Region auf und kann durch eine Wachstumsplattendestruktion zu Störungen des epiphysären Wachstums führen.

Die Anwendung ionisierender Strahlen sowie Tumore sind seltene Ursachen für eine Wachstumsstörung. Nach Bestrahlung maligner Tumoren im Kindesalter kann es jedoch zu ausgeprägten Läsionen an der Wachstumsfuge mit vorzeitigem Wachstumsstillstand kommen. Das Wachstum der Epiphysenfuge kann durch operative Maßnahmen geschädigt, aber auch gezielt beeinflusst werden. Kindliche Frakturen sind daher so zu versorgen, daß das epiphysäre Wachstum nicht beeinträchtigt wird. Umgekehrt ist durch die gezielte Anwendung operativer Maßnahmen, wie temporäre oder definitive Epiphyseodesen, eine Wachstumsteuerung möglich.

Physiologie des Knochenwachstums

→ Lektion 3: Physiologie der Knochenbruchheilung

– PD Dr. Christopher Niedhart

Die Frakturheilung ist ein komplexer Prozess, der von mehreren Faktoren abhängig ist. Zu beachten sind hier zum einen Ort und Art der Fraktur mit besonderer Bedeutung der Durchblutungssituation, zum anderen die Stabilität und Ausrichtung der Frakturrenden zueinander.

Klassischerweise wird die Frakturheilung in die primäre Frakturheilung und in die sekundäre Frakturheilung unterteilt. Die primäre Frakturheilung oder primär kortikale Heilung findet statt bei direkt miteinander in Kontakt stehenden Knochenenden. Es kommt zu einer direkten Überbrückung des Defekts ohne Kallusformation. Ähnlich wie im normalen Knochenumbau wird überschüssiges und nekrotisches Knochengewebe von Osteoklasten resorbiert. Diese auch desmale Ossifikation genannte Heilung findet nur statt, wenn die Knochenenden optimal anatomisch adaptiert sind. Diese Voraussetzungen sind in der Regel nur bei sehr kleinen Knochendefekten oder schmalen Frakturspalten vorhanden.

Bei der normalen Frakturheilung findet in der Regel die sogenannte sekundäre Frakturheilung statt. Sie verläuft in mehreren, zeitlich nacheinander ablaufenden Phasen unter Bildung eines Frakturkallus. Die Phasen der sekundären Frakturheilung können nicht scharf voneinander abgegrenzt werden, da sie sich gegenseitig beeinflussen und überlappend ineinander übergehen.

Folgende Phasen lassen sich voneinander abgrenzen:

- Verletzungs-/Frakturphase mit Bildung eines Frakturhämatomes (I)
- Entzündungs- und Granulationsphase (II)
- „Soft Kallus“-Bildung (III)
- Ossifikation, Kallushärtung (IV)
- Modeling und Remodeling (Phase des Umbaus) (V)

I) In der **Verletzungs- bzw. Frakturphase** werden der Knochen und das umliegende Weichteilgewebe verletzt. Durch die Verletzung der lokalen vaskulären Strukturen ist die Nährstoff- und Sauerstoffabgabe gestört. Es kommt zur Hämatombildung mit nachfolgender Infiltration mit Entzündungszellen, Makrophagen, Stammzellen und Thrombozyten.

II) In der **Entzündungs- und Granulationsphase** werden zahlreiche Zytokine (z.B. Interleukine) und Wachstumsfaktoren (z.B. TGF- β , BMP) freigesetzt, die sowohl die Angiogenese als auch das Einwandern der zur Reparatur notwendigen Zellen steuern. Aus dem Hämatom entwickelt sich ein Granulationsgewebe durchsetzt von Fibroblasten, Osteoblasten, Kapillaren und Kollagen, welches nachfolgend das Hämatom ersetzt. Hierbei spielen vor allem die lokalen Wachstumsfaktoren wie TGF- β , BMP, IGFs, bFGF oder PDGF eine Rolle.

III) Nach Abklingen der Entzündungsphase wird der Bluterguss, in dem sich jetzt bereits ein Netz von Fibrin und Kollagen gebildet hat, durch Granulationsgewebe mit Fibroblasten, weiterem Kollagen und zahlreichen Kapillaren ersetzt. Dieser sogenannte „weiche Kallus“ führt die erste Überbrückung der Frakturrenden herbei. Osteoklasten beginnen, tote, nicht durchblutete Knochensubstanz abzubauen, während Osteoblasten mit der Knochenneubildung im Bereich der Knochenhaut beginnen. Dies wird „primäre Kallusreaktion“ genannt. Am Ende dieser Phase sind die Bruchenden teils durch Bindegewebe, teils durch Knochen weich miteinander verbunden. Im Röntgenbild sieht man jetzt eine Unschärfe des Bruchspaltes und noch flauere Verschattungen in und um den Bruchspalt.

IV) Im Übergangsbereich des weichen Kallus zum Geflechtknochen des harten Kallus beginnt die enchondrale Ossifikation, die die Kallushärtung einleitet. Die Chondrozyten hypertrophieren und bilden Vesikel, die in die extrazelluläre Matrix migrieren. Diese Vesikel enthalten Enzyme, die die Matrix proteolytisch zersetzen. Außerdem nehmen sie an der Kalziumregulation teil. Beides sind wichtige Funktionen bei der Kalzifizierung des weichen Kallus. Dieser Prozess lässt sich in beinahe identischer Art und Weise in der Wachstumsfuge beobachten. Nach der Kalzifizierung des Knorpels wachsen Gefäße ein, die wiederum Vorläuferzellen der Osteoblasten einschwemmen. Der gehärtete Kallus besteht nun aus Geflechtknochen.

VI) Es folgt die Phase des Umbaus (modeling und remodeling), in der der Geflechtknochen durch das Zusammenspiel von Osteoklasten und Osteoblasten in einem langwierigen Prozess in Lamellenknochen umgewandelt wird. Mit Abschluß dieser Phase ist in der Regel eine Restitutio ad integrum erreicht, das heißt der Knochen ist entsprechend seiner Position wieder in Kortikalen und spongösen Knochen aufgeteilt und an die biomechanische Belastungssituation angepasst.

Störungen der Knochenbruchheilung

→ Lektion 4: Formen der Pseudarthrosen und ihre operativen Behandlungsmöglichkeiten – PD Dr. Christopher Niedhart

In Abhängigkeit von der Art und Lokalisation einer Fraktur sowie der lokalen Begleitverletzungen sind die meisten Knochenbrüche innerhalb von spätestens 3-4 Monaten verheilt. Bei einer Heilungsdauer von 4 bis 6 Monaten spricht man von einer verzögerten Frakturheilung („delayed union“), bei fehlender Durchbauung auch nach 6 bis 8 Monaten von einer Pseudarthrose („non-union“).

Die vitale Pseudarthrose lässt eine ausreichende Vaskularisation erkennen, jedoch besteht eine Instabilität der Fraktur. Dagegen zeigt die avitale Pseudarthrose neben einer Instabilität zugleich eine mangelhafte Durchblutung, oft auch infizierte Areale oder Sequester.

Ursachen können mechanische oder biologische Ursachen sein: Zu den mechanischen Ursachen zählen ein fehlender Fragmentkontakt durch Defekt, Fragmentdistraktion, Muskelinterponat oder Instabilität. Zu den biologischen Ursachen zählen Durchblutungsstörungen, die entweder auf systemische Störungen wie Diabetes mellitus, pAVK oder Nikotinabusus zurückzuführen sind, oder die lokal im Frakturbereich bestehen etwa durch das Trauma selbst, osteosynthetische Verfahren wie etwa die Markraumböhrung oder als Infektfolge, häufig bei offener Fraktur.

Die Inzidenz von Pseudarthrosen ist bei einigen Knochen gehäuft, etwa dem Tibiaschaft, Os scaphoideum, Schenkelhals, Unterarm oder Clavicula.

Klassifikation: Man unterscheidet den Sonderfall der angeborenen Pseudarthrose (z.B. Tibiapseudarthrose) von der erworbenen. Die erworbenen Pseudarthrosen werden in aseptisch bzw. septisch sowie atroph und hypertroph unterteilt.

In der Regel bestehen bewegungs- und belastungsabhängige Schmerzen. Bei der Untersuchung ist auf Achs- und Rotationsfehler zu achten. Bei der infizierten Pseudarthrose können Entzündungssymptome vorliegen, die Bestimmung der Entzündungsparameter zur Differentialdiagnose ist obligat. Häufig stellt sich die Pseudarthrose im Röntgenbild eindeutig dar, bei unklaren Befunden können als weitere diagnostische Maßnahmen die konventionelle Tomographie, die Computertomographie oder die Szintigraphie weiterhelfen. Die MRT ermöglicht die Beurteilung einer bestehenden Osteitis. Die allgemeine periphere Durchblutung ist zu überprüfen. Während eine hypertrophe Pseudarthrose unter Umständen durch externe Immobilisation zur Ausheilung gelangen kann, ist bei einer atrophen Pseudarthrose die operative Revision Mittel der Wahl.

Bei vitalen Pseudarthrosen zeigt sich im Röntgenbild in der Regel eine mehr oder minder ausgeprägte Kallusreaktion, Ursache der Pseudarthrose ist meist eine Instabilität im Frakturspalt. Meist reicht ein osteosynthetischer Verfahrenswechsel mit ausreichender Stabilisierung. Ein Anfrischen des Frakturbereiches ist nicht zwingend notwendig. Bei der avitalen Pseudarthrose liegt jedoch eine lokale Knochenbildungsstörung vor. Hier muss neben einer adäquaten Stabilisierung eine Anfrischung des Frakturbereiches erfolgen, ggf. ist eine additive Spongiosaplastik notwendig. Bei einem großen avitalen Bereich gelingt die Heilung nur unter akuter Verkürzung oder durch eine gleichzeitige Kallusdistraktion mit Fixateur externe.

Bei der Infektpseudarthrose steht die Sanierung des Infektes im Vordergrund. Wichtig ist neben der Erueierung des zugrundeliegenden Keimes ein radikales Debridement infizierter Bereiche sowohl im Knochen als auch Muskel. Avitale Knochenbereiche (Sequester) müssen entfernt werden. Implantate, insbesondere Hohlknägel sind zu entfernen. Die gepulste Druckspülung hilft beim Anfrischen des umliegenden Gewebes bei gleichzeitiger Keimreduktion. Begleitmaßnahme ist eine nach Antibioogramm durchgeführte Antibiose über mindestens 6 Wochen gepaart mit der Anwendung lokaler Antibiotikaträger. Nach nachgewiesener Infektfreiheit beginnt der Wiederaufbau des Knochens entweder über gestielte Transplantate oder eine Kallusdistraktion mittels Fixateur externe.

Störungen der Knochenbruchheilung

→ Lektion 5: Stellenwert von Ultraschall, Magnetfeld, Elektrotherapie und ESWT – PD Dr. Christopher Niedhart

Neben der operativen Therapie als „Golden Standard“ der „behandlungswürdigen/-pflichtigen“ Pseudarthrose haben sich in den letzten Jahren einige neue Therapieansätze entwickelt. Es ist klar darauf hinzuweisen, dass bei der infizierten Pseudarthrose eine operative Revision zwingend notwendig ist, da sonst keine Infektfreiheit erreicht werden kann. Hier stehen die konservativen Therapiemethoden an letzter Stelle, wenn die Infektfreiheit erreicht wurde.

Auch bei den nicht infizierten Pseudarthrosen gilt die Regel, dass hypertrophe Pseudarthrosen in erster Linie stabilisiert werden müssen, während bei der atrophischen Pseudarthrose eine Revitalisierung im Vordergrund steht.

Kann die Stabilität einer Pseudarthrose nur mit erheblichem Aufwand erreicht werden, ist ggf. ein konservativer Therapieversuch unter Entlastung zu bedenken. Bei atrophischen Pseudarthrosen kann die Vitalität durch externe Maßnahmen unter Umständen verbessert werden.

Die Anwendung des gepulsten Ultraschalls zur Therapie von Pseudarthrosen wird seit fast 20 Jahren angewandt, dennoch sind die bisher vorliegenden Studienergebnisse unbefriedigend. Der gepulste Ultraschall soll eine positive Wirkung auf den Blutfluß, die Knochenneuformation sowie das Remodeling haben. Mehrere Studien beschreiben eine beschleunigte Fraktur-/Pseudarthrosenheilung unter gepulstem Ultraschall. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2009 kam jedoch zu dem Ergebnis, dass der Nachweis der Wirkung als „moderat bis sehr gering“ einzustufen sei (Busse JW et al, BMJ 2009).

Durch die Anwendung der Magnetfeldtherapie sollen die Durchblutung und der Zellstoffwechsel positiv beeinflusst werden. Einzelbeschreibungen eines positiven Einflusses auf Pseudarthrosen liegen vor. Der Nachweis über größere Studien steht jedoch aus.

Die elektrische Stimulation des Knochens soll über einen direkten piezoelektrischen Effekt das Knochengewebe stimulieren und so zur Heilung von Pseudarthrosen beitragen. Es befinden sich verschiedene Geräte mit unterschiedlichen Stärken und Anwendungsarten im Handel, so dass eine endgültige Beurteilung schwierig ist. Auch für Verfahren der elektrischen Stimulation liegen Studien mit positivem Ergebnis vor, eine Metaanalyse aus dem Jahr 2008 konnte jedoch keinen signifikanten Einfluß auf die Pseudarthrosenheilung nachweisen (Mollon B et al., JBJS Am 2008).

Bei der ESWT wird das physikalische Prinzip, wonach energiereiche Schallwellen beim Einlaufen in den Grenzbereich zwischen 2 Medien unterschiedlicher Dichte und Schalleitungseigenschaften mechanische Energie freisetzen, nutzbar gemacht. Der tatsächliche Effekt auf den Knochen ist nicht bekannt, eine Induktion der Osteoneogenese durch Mikrofissuren sowie ein positiver Effekt auf Osteozyten wird diskutiert. Mittlerweile liegen mehrere Studien vor, die einen positiven Effekt der ESWT auf die Heilung von Pseudarthrosen belegen. Da es sich um ein kostengünstiges, nicht invasives und risikoarmes Verfahren handelt, sollte eine Anwendung der ESWT in diesen Fällen diskutiert werden.

Störungen der Knochenbruchheilung

→ Lektion 6: Pharmakologische Behandlung von Pseudarthrosen

– Prof. Dr. Klaus M. Peters

Das aus 84 Aminosäuren bestehende endogene Parathormon (PTH) ist der Hauptregulator des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels in Knochen und Niere. Teriparatid ist das aktive Fragment des endogenen humanen Parathormons. Die physiologische Wirkung von Parathormon beinhaltet die Stimulation der Knochenbildung durch direkte Wirkung auf die knochenbildenden Zellen (Osteoblasten). Indirekt bewirkt es eine Steigerung der intestinalen Calciumabsorption, eine Steigerung der tubulären Calciumreabsorption und der renalen Phosphatausscheidung. Die einmal tägliche Teriparatidgabe erhöht den Anbau von neuem Knochengewebe auf trabekulären und corticalen Oberflächen durch stärkere Stimulation der Osteoblastenaktivität im Vergleich zur Stimulation der Osteoklastenaktivität. Teriparatid ist in der Osteoporosetherapie sowohl von postmenopausalen Frauen als auch Männern für eine Behandlungsdauer von bis zu 24 Monaten zugelassen.

Als Pseudarthrose wird die Ausbildung eines Falschgelenkes durch das Ausbleiben der knöchernen Überbrückung im Anschluss an eine Fraktur nach 6 Monaten oder länger bezeichnet. Ursächlich hierfür können eine verzögerte Kallusbildung, eine starke Distraction oder Dislokation der Fragmente sowie eine mangelhafte Ruhigstellung sein. Es kommt häufig zu unphysiologischer Beweglichkeit und Belastungsschmerz.

Durch eine tägliche Gabe von 20 µg Teriparatid s. c. ist eine vollständige knöcherne Durchbauung von Pseudarthrosen zu erreichen:

55-jähriger Dokumentar, mediale Schenkelhalsfraktur links durch einen Sturz beim Fußballspiel: Nach primärer Implantation einer DHS und anschließendem Verfahrenswechsel auf eine 3-Schrauben-Osteosynthese erfolgte keine knöcherne Konsolidierung der Fraktur. Nach einer 7-monatigen Therapie mit Teriparatid 20 µg s. c. / Tag konnte eine vollständige knöcherne Durchbauung der Fraktur erreicht werden. Das Osteosynthesematerial wurde 24 Monate nach Fraktur entfernt.

67-jährige Hausfrau, mediale Schenkelhalsfraktur links und LWK-1 Fraktur nach Sturz. Es erfolgte eine 3-Schrauben-Osteosynthese der Schenkelhalsfraktur sowie eine Spondylodese BWK-12 auf LWK-11. In der DXA-Knochendichtemessung wurde eine Osteoporose nachgewiesen und zunächst eine Therapie mit Residronat und Basistherapie eingeleitet. Auch nach 5 Monaten konnte noch keine knöcherne Konsolidierung der Schenkelhalsfraktur gesehen werden. Nach 10-monatiger Therapie mit 20 µg Teriparatid s. c. konnte ebenfalls eine vollständige Konsolidierung der Schenkelhalsfraktur erreicht werden.

67-jährige Hausfrau mit bekannter cortisonindizierter Osteoporose, die bereits zu mehreren Wirbelkörperfrakturen geführt hatte. Aufgrund eines Sturzes zog sich die Patientin eine rechtsseitige Acetabulumfraktur zu. Durch eine konservative Behandlung konnte keine Durchbauung der Acetabulumfraktur erreicht werden. Es kam zusätzlich zu einer spontanen medialen Schenkelhalsfraktur rechts, so dass eine Hüft-TeP implantiert werden musste. Nach Umstellung der Osteoporosetherapie auf Teriparatid zeigte sich schon nach 3-monatiger Therapie eine zunehmende Durchbauung der rechtsseitigen Acetabulumfraktur.

Die vorgestellten Patientenverläufe decken sich mit experimentellen Studien. So heilen Pseudarthrosen der Wirbelsäule bei Hasen unter PTH-Therapie durch eine vermehrte Zunahme der Knochendichte besser aus. Somit scheint die osteoanabole Therapie mit Teriparatid eine potente medikamentöse Alternative zur operativen Therapie der Pseudarthrose zu sein. Weitere Studien zu dieser Fragestellung müssen aber noch folgen.

Störungen des Längenwachstums

→ Lektion 7: Formen des Kleinwuchses – PD Dr. Uwe Maus

Generalisierte Wachstumsstörungen in Form des Kleinwuchses (KW) lassen sich in vier Hauptgruppen unterteilen, wobei eine grobe Einteilung bereits die Unterscheidung von metabolisch und endokrin verursachtem Kleinwuchs darstellt. Eine genauere Einteilung erfolgt nach Bierich in den Kleinwuchs infolge Mangels an Aufbaustoffen, Endokriner Kleinwuchs, Kleinwuchs infolge nicht endokrin bedingter Stoffwechselstörungen und Kleinwuchs aufgrund mangelhafter Wachstumspotenz des Skeletts.

Der **Kleinwuchs infolge Mangels an Aufbaustoffen** ist verursacht durch hypokalorische Ernährung, Eiweißmangel, Mehlährschäden oder Kwashiorkor (intestinaler Kleinwuchs).

Endokriner Kleinwuchs wird nochmals unterteilt in:

- verminderte Sekretion wachstumsfördernder Hormone von Hypothalamus und Hypophyse (hypothalamischer KW, Dystrophia adiposogenitalis, hypophysärer KW), Schilddrüse (Athyreose, Hypothyreose) und Pankreas (diabetischer KW, Syndrome Maurias).
- Verzögerte hormonale Stimulation von Wachstum und Entwicklung (konstitutionelle Entwicklungsverzögerung?)
- Vermehrte Sekretion katabolischer Hormone von Hypothalamus und Hypophyse (M. Cushing), sowie der Nebennierenrinde (Cushing-Syndrom)
- Vorzeitiger Epiphysenfugenschluss mit Wachstumsstillstand bei Pubertas und Pseudopubertas praecox (Hypothalamus und Hypophyse: zerebrale und idiopathische Frühreife, Weil-Albright-Syndrom; Nebennierenrinde: adrenogenitales Syndrom, Keimdrüsen: Zwischenzelltumoren, Granulosazelltumoren)

Der **KW infolge nicht endokrin bedingter Stoffwechselstörungen** beinhaltet Störungen von:

- Niere (Nierenmissbildungen mit sekundärer Infektion, chronische Glomerulonephritis, kongenitale Tubulopathien)
- Intestinal (Mukoviszidose, Zöliakie)
- Leber (chronische Hepatitis, Zirrhose)
- Anoxämie (Vitium cordis congenitalis, Bronchiektasen, chronische Anämie)
- Rachitischer KW (Vitamin-D-Mangel- und Vitamin-D-resistente Rachitis)
- Speicherkrankheiten (Glykogenosen, M. Gaucher, M. Niemann-Pick, Zystinose, Mukopolysaccharidosen)

Der **KW durch mangelhafte Wachstumspotenz** des Skeletts wird nochmals unterteilt in:

- Intrauteriner Zwergwuchs (genbedingt, chromosomale Aberrationen, Kyemopathien)
- Angeborene Skelettkrankheiten
- KW im Rahmen multipler Abartungen
- Anlagebedingte Störungen des Skelettwachstums
 - Osteochondrodysplasie (Achondroplasie u.a.)
 - Dysostosen (multiple kartilaginäre Exostosen, Enchondromatose, OI I-IV)
 - Osteolysen
 - Skelettstörungen mit chromosomalen Aberrationen (Achondrogenesis II, spondyloepiphysäre Dysplasie)
 - Skelettstörungen mit primären Stoffwechselstörungen (Mukopolysaccharidosen I-VII, Mukopolipidosen I-III, M. Gaucher)

Zu der zuletzt genannten Gruppe gehört auch die Achondroplasie, welche aufgrund einer Störung der enchondralen Ossifikation zum disproportionierten Minderwuchs (kurze Extremitäten, langer Rumpf, großer Kopf) führt. Sie ist die häufigste und bekannteste Form der Skelettdysplasie mit disproportioniertem Minderwuchs und wird autosomal-dominant vererbt, wobei Kinder mit einer homozygoten Achondroplasie nicht mehr als einige Wochen oder Monate überleben. Die Symptome sind bereits bei der Geburt auffällig, der Kopf imponiert relativ groß mit eingefallener Nasenwurzel und prominenter Stirn. Orthopädische Probleme entstehen durch die Störung der enchondralen Ossifikation mit Genu varum und recurvatum, die Spinalkanalstenose und die Stenose des Foramen magnum mit ausgeprägten neurologischen Störungen.

Störungen des Längenwachstums

→ Lektion 8: Thalidomid-bedingte Skelettschäden und Kleinwuchs

– Prof. Dr. Klaus M. Peters

5 Jahrzehnte nach der Markteinführung von Thalidomid (Contergan ®) am 01.10.1957 leben allein in Deutschland heute noch rund 2700 Contergan-Geschädigte, wobei verkürzte und fehl gebildete Arme und Beine (Dysmelien) nur die häufigsten und auffälligsten Schädigungen darstellen.

Nach der heute allgemeingültigen Einteilung der angeborenen Fehlbildungen der Extremitäten werden diese in zwei große Gruppen unterteilt, in transversale und longitudinale Fehlbildungen. Bei den Thalidomid-bedingten Fehlbildungen der Extremitäten ist die transversale Form völlig untypisch, die Amelie ausgenommen. Als charakteristisch gilt die longitudinale Fehlbildung, wobei nicht selten an einer Extremität mehrere Abschnitte zugleich betroffen sein können. Hierdurch kann eine Verkürzung, Achsenfehlbildung sowie Instabilität und pathologische Beweglichkeit der Gelenke der betroffenen Extremität resultieren. Bei den Fehlbildungen der oberen Extremitäten unterscheidet man mit ansteigender Schwere der Schädigung: Triphalangie des Daumens (dreigliedriger Daumen), Daumenaplasie, Strahldefekte (Teile des Armskelettes fehlen), Phokomelie (Hand sitzt unmittelbar am Rumpf oder Schultergürtel) bis hin zum völlig fehlenden Arm (Amelie). Bei den unteren Extremitäten unterscheidet man ebenfalls Strahldefekte, Phokomelie und Amelie. Hinzu kommen Schäden der Hüftgelenke, die von einer geringgradigen Hüftdysplasie bis zur vollständigen Hüftluxation reichen und eine Kniegelenksdysplasie. Schädigungen der Wirbelsäule resultieren in einer Skoliose, einer Kreuzbanddysplasie sowie in einer Spondylolyse bzw. Spondylolisthese. Weitere betroffene Organsysteme sind:

Augen

Hier reicht das Spektrum über Sehschäden, Blindheit, unvollständigem Lidschluss bis hin zu Augenmuskellähmungen.

Ohren

Schädigungen der Ohren zeigen sich als Ohrmuscheldefekte, Gehörgangsenge, Schwerhörigkeit bis hin zu Taubstummheit.

Nase und Mund

Veränderungen im Bereich der Nase und des Mundes resultieren u. a. in der typischen Flachnase sowie der Ausbildung einer Gaumenspalte.

Conterganbedingte neurologische Schäden sind Fazialis-Parese, Gaumensegellähmung oder ein Hirnschaden.

Auch eine Kieferfehlbildung sowie ein Kleinwuchs können auf eine Thalidomid-Schädigung zurückzuführen sein.

Schädigungen der inneren Organe sind: Herzfehler, Darmfehlbildungen, fehlende Gallenblase, Nierenfehlbildung, Vagina- und/oder Uterusfehlbildung (doppelter Uterus!), Penis- bzw. Skrotum-Spaltbildung, Hodenhochstand sowie Leistenbruch.

Neben den bekannten Ursprungsschäden, stehen bei den betroffenen inzwischen die Spätschäden im Vordergrund. Diese betreffen vor allem die Wirbelsäule, insbesondere wenn Schädigungen der oberen Extremitäten vorliegen. Das Beschwerdebild reicht hier über Zervikalgien bzw. Zervikozephalgien, Dorsolumbalgien bis hin zu Lumboischialgien. Häufig liegen Dysbalancen der Schulter-, Nacken- und Rückenmuskulatur sowie der Becken-Bein-Muskulatur vor. Ein bedeutsamer Spätschaden liegt in der Ausbildung von Coxarthrosen nach zugrundeliegender Hüft-Dysplasie oder Hüftluxation als Ursprungsschaden. Dann ist der endoprothetische Ersatz eines arthrotischen Hüftgelenkes im Alter von 50 Jahren beim Contergan-Geschädigten nicht selten erforderlich oder auch schon erfolgt. Häufig münden die Spätschäden in chronischen Schmerzen. Hierdurch resultieren gehäufte Arbeitsunfähigkeitszeiten, der noch im Beruf stehenden Betroffenen oder vorzeitige Berentungen bzw. weitere soziale Isolation mit Folgen wie z. B. Depression. Die selbstständige Lebensführung wird immer schwieriger. Die Unterbringung 50-jähriger Contergan-Geschädigter in einem Alten- und Pflegeheim bildet schon heute keine Ausnahme mehr.

Mehr als 5 Jahrzehnte nach der Contergan-Katastrophe gibt es allein in Deutschland immer noch 600 Personen, bei denen eine Contergan-Schädigung noch nicht anerkannt oder unklar ist.

Störungen des Längenwachstums

→ Lektion 9: Störungen des Längenwachstums durch Überproduktion von Wachstumshormonen – Dr. Ulrich Deuß

Akromegalie entsteht beim Erwachsenen - also nach Schluss der Epiphysenfugen der langen Röhrenknochen - als Folge einer vermehrten, autonomen Sekretion von Wachstumshormonen (STH). Ursache ist im Allgemeinen ein somatotropes Adenom des Hypophysenvorderlappens. Beginnt die autonome STH-Sekretion in der Kindheit, so kommt es zum Gigantismus. Bei Beginn in der Adoleszenz kommt es zu einem Mischbild aus Gigantismus und Akromegalie. Auch Patienten mit frühem Beginn und zunächst reinem Gigantismus entwickeln später meist akromegale Züge, wenn adäquate Therapie nicht vorher zur Heilung führt.

Die vermehrte Wachstumshormonausschüttung führt konsekutiv zu einer vermehrten Sekretion von IGF-1 aus der Leber. Der hypophysäre Gigantismus ist sehr selten. Ist die Ursache ein Makroadenom der Hypophyse (> 1 cm), so kann sich durch den Volumeneffekt des Tumors zusätzlich eine gonadotrope Insuffizienz entwickeln. In deren Folge bleibt durch den Mangel an Sexualhormonen der Schluss der Epiphysenfugen im normalen Pubertätsalter aus, und das Längenwachstum setzt sich zusätzlich länger fort, als es dem chronologischen Alter entspricht.

Die meisten Fälle treten sporadisch auf, jedoch können sie sehr selten auch im Rahmen familiärer Syndrome (McCune-Albright Syndrom, multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN-1) etc.) beobachtet werden.

Häufig handelt sich auch um Mischtumore, die auch mit einer Hyperprolaktinämie einhergehen. Häufiger als bei akromegalen Erwachsenen wird bei Kindern mit Gigantismus kein hypophysäres Adenom gefunden, sondern eine Hyperplasie der somatotropen Zellen. In den meisten dieser Fälle wird eine orthotope (hypothalamische) vermehrte GHRH-Sekretion als Ursache vermutet. Selten handelt es sich um eine ektopische GHRH-Sekretion.

Differentialdiagnostisch müssen bei ungewöhnlicher Größenzunahme besonders im frühen Kindesalter insbesondere genetische Syndrome mit frühkindlicher Wachstumsbeschleunigung berücksichtigt werden, diese sind meist leicht an den hierbei vorhandenen Dysmorphien erkennbar.

Als Screeningmethode für die Diagnostik kommt die Bestimmung des Wachstumshormons basal sowie des IGF-1 infrage. Eine autonome Wachstumshormonsekretion zeigt sich in der fehlenden Suppression des Wachstumshormons in der Glukosebelastung. Außerdem müssen die übrigen hypophysären Partialfunktionen genau diagnostiziert werden und der neuroophthalmologische Status untersucht werden. Ein MRT wird die Tumorausdehnung klären.

Das therapeutische Vorgehen unterscheidet sich nicht grundsätzlich von dem bei Erwachsenen. Die transspenoidale Adenomentfernung ist die Behandlung der Wahl. Strahlentherapeutische Maßnahmen (konventionelle Bestrahlung, LINAC-RS oder gamma-knife) sollten bei Kindern nur mit großer Zurückhaltung eingesetzt werden. Die häufig folgende Hypophyseninsuffizienz hat bei noch nicht abgeschlossener Entwicklung gravierendere Konsequenzen als beim Erwachsenen. Die medikamentöse Therapie mit Dopaminagonisten (z.B. Bromocriptin, darauf sprechen aber weniger als 20% der Patienten an), Somatostatinanaloga (z.B. Sandostatin®) beziehungsweise dem GH-Rezeptor-Antagonist Pegvisomant (Somavert®) wird in gleicher Weise wie beim Erwachsenen durchgeführt.

Weitere Erkrankungen mit Störungen des Längenwachstums → Lektion 10: Turner-Syndrom und Klinefelter-Syndrom – Dr. Ulrich Deuß

Beim Ulrich-Turner-Syndrom handelt es sich um ein weibliches Dysmorphie-Syndrom mit Kleinwuchs und primärer Ovarialinsuffizienz infolge einer numerischen oder strukturellen Chromosomenaberration (Karyotyp 45 X0 und andere Varianten).

Typische Zeichen des Dysmorphie-Syndroms sind neben dem Minderwuchs ein breiter, kurzer Hals, das Pterygium colli, ein tiefer Nackenhaaransatz, ein Schildthorax, weiter Mamillenabstand und gehäuft Pigmentnävi und Lymphödeme. Außerdem finden sich häufig Fehlbildungen des Herzens, der Aorta (Aortenisthmusstenose) oder den Nieren (z.B. Hufeisenniere).

Dazu kommen dann noch die typischen Zeichen des Hypogonadismus wie verminderte Axillar- und Schambehaarung, Mammahypoplasie, infantiles Genitale, sowie primäre Amenorrhoe mit Sterilität.

In der Anamnese findet sich häufig eine verminderte Geburtsgröße sowie ein vermindertes Geburtsgewicht. Die Wachstumsretardierung ist in entsprechenden Diagrammen nachvollziehbar. Richtungsweisend ist die Chromosomenanalyse. In der Labordiagnostik fällt als Folge des primären Hypogonadismus eine Verminderung des Östradiol bei hohem LH und FSH auf. Häufig gestörte Glucosetoleranz. In der Röntgendiagnostik vermindertes Knochenalter sowie Brachymetacarpalia, im Röntgen-Thorax sowie in der Echokardiographie typische Veränderungen beim Vorliegen von Vitien. In der Osteodensitometrie verminderte Knochendichte im Sinne einer Osteoporose.

Differentialdiagnostisch sind alle anderen Formen des Kleinwuchses sowie der verzögerten Pubertätsentwicklung (bzw. einer Amenorrhoe) abzugrenzen, die Chromosomenanalyse ist letztendlich beweisend.

Therapeutisch ist die lebenslange Substitution mit Östrogenen zur Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale und zur Verhinderung einer Osteoporose erforderlich, diese sollte beim Knochenalter von etwa 11 bis 12 Jahren begonnen werden. Ab dem dritten Therapiejahr sollte auf eine Östrogen-Gestagen-Kombination umgestellt werden, dann kommt es zum Auftreten von Regelblutungen. Eine Fertilität ist meist nicht zu erreichen. Eine etwa im vierten Lebensjahr frühzeitig beginnende Wachstumshormonsubstitution sollte bis zum Ende der Wachstumsperiode (Epiphysenschluß) im Rahmen einer kinderendokrिनologischen Sprechstunde erfolgen.

Beim Klinefelter-Syndrom handelt es sich um eine Chromosomenstörung des Mannes mit einem oder mehreren zusätzlichen X-Chromosomen (Karyotyp 47 XXY und andere Varianten sowie Mosaik), bei der durch Hodendysgenese die Symptome des Androgenmangels im Vordergrund stehen. Je nach Ausmaß des Androgenmangels können alle Übergänge von der normalen Körperform bis zum ausgeprägten Eunuchoidismus bestehen. Zum Zeitpunkt der Pubertät besteht häufig nur ein Hochwuchs oder eine Gynäkomastie.

Diagnostisch richtungsweisend sind eine Intelligenzminderung, häufig psychische Auffälligkeiten mit asozialem Verhalten, Triebabweichungen und Stimmungs labilität. Der Pubertätsverlauf ist verzögert bis unvollständig, oft nur spärlicher Bartwuchs, Gynäkomastie, kleine, derbe Hoden sowie Minderung von Libido und Potenz. Durch den verzögerten postpuberalen Wachstumstopp Hochwuchs mit schmalen Schultern sowie Muskel- und Bindegewebschwäche, die Beinlänge ist erhöht, häufig Rücken- und Knochenschmerzen.

Richtungsweisend ist die Chromosomenanalyse, die das zusätzliche X-Chromosom nachweist. Als Folge des primären Hypogonadismus vermindertes Testosteron bei normalem bis erhöhtem LH und erhöhtem FSH. Im HCG-Test kein oder geringer Anstieg des Testosterons, im Spermogramm meist Azoospermie. In der Röntgendiagnostik fällt eine Verminderung des Knochenalters auf, oft offene Epiphysenfugen. In der Osteodensitometrie Verminderung der Knochendichte im Sinne einer Osteoporose. Differentialdiagnostisch sind andere Formen des Hypogonadismus sowie des Hochwuchses zu berücksichtigen, entscheidend ist das Ergebnis der Chromosomenanalyse.

Therapeutisch kommt nur die lebenslange Substitution mit Testosteron unter endokrinologischer Betreuung infrage. Dabei kommen verschiedene transdermale oder intramuskuläre Testosteronpräparate zur Anwendung. Darunter kommt es dann zum Abschluss des Längenwachstums und bei rechtzeitigem Behandlungsbeginn auch zur Herausbildung männlicher Körperformen. Die Infertilität bleibt in der Regel unbeeinflusst.

Weitere Erkrankungen mit Störungen des Längenwachstums →Lektion 11: Marfan-Syndrom – Dr. Ulrich Deuß

Das Marfan-Syndrom (MFS) ist eine der häufigsten Bindegewebserkrankungen. Die klinische Variabilität der Erkrankung ist sehr groß. Kardiovaskuläre Probleme bestimmen den Krankheitsverlauf, die Prognose und die Lebenserwartung.

Das MFS wird autosomal dominant vererbt, etwa 25% der Patienten haben jedoch eine Neumutation bei unauffälliger Familienanamnese. Die Prävalenz beträgt ca. 1:10.000, eine Geschlechtsdominanz besteht nicht.

Der klassische Typ I wird durch eine Mutation im Fibrillin-Gen (FBN1) auf Chromosom 15q21.1 hervorgerufen. Das Marfan-Syndrom Typ II wird verursacht durch Mutationen im Gen TGFBR1 oder 2.

Die klinische Symptomatik ist variabel. Viele Symptome sind im Kindesalter noch nicht vorhanden und entwickeln sich zum Teil erst im Verlauf des Lebens. Dazu gehören überlange Gliedmaßen und große Körperlänge bei schmalen Körperbau, Kurzsichtigkeit, Netzhautablösung, Aortenaneurysmen, Erkrankungen der Herzklappen wie Mitralklappenprolaps etc.. Außerdem überdehnbare Gelenke, Arachnodaktylie, schmaler Kiefer mit schief stehenden Zähnen, Trichter- oder Kielbrust sowie Veränderungen an der Wirbelsäule (z.B. Skoliose).

Am Skelett sind die häufigsten Probleme eine Fehlstellung der Wirbelsäule (Skoliose / Kyphose) und eine Verformung des Brustbeines, welche zu einer Kielbrust oder einer Trichterbrust führt. Die Veränderungen am Skelett können auch zu Beeinträchtigungen anderer Organe wie z.B. Herz und Lungen führen. Am Auge kann es durch Verschiebung oder Abreißen der Linse, Linsentrübung oder Netzhautablösung zu schweren Sehstörungen bis zu völliger Erblindung kommen. In der Lunge können sich Emphysemblasen bilden, die zur Entwicklung eines Pneumothorax führen können.

Das kardiovaskuläre System ist bei 90% der Patienten beteiligt (Ektasie der Aortenwurzel, Aortendissektion oder -ruptur, Ektasie der Pulmonalarterie, Aorten- oder AV-Klappen-Regurgitation). Das Risiko einer Aortendissektion steigt mit zunehmender Lumenweite, kann aber auch bei normaler Weite auftreten. Sie tritt in der Regel nach der zweiten Lebensdekade auf. Mit zunehmendem Alter entwickelt sich bei bis zu 40 % der Patienten eine Aortenklappeninsuffizienz.

Die Diagnostik erfolgt anhand der Marfan-Diagnosekriterien (Gent-Nosologie, siehe www.marfan.de).

Die rechtzeitige Diagnosestellung ist überlebenswichtig, durch Verlaufskontrollen und prophylaktische Maßnahmen kann Komplikationen in den betroffenen Organsystemen vorgebeugt werden.

Prognose: ohne Behandlung liegt die mittlere Lebenserwartung bei 32-35 Jahre, mit Behandlung ca. 60 Jahre (Hauptkomplikation: Aortenruptur).

Die koordinierte, interdisziplinäre Versorgung des Patienten stellt noch immer ein Problem dar. Wichtig ist eine ausreichende Aufklärung des Patienten über seine Erkrankung und Beratung hinsichtlich der körperlichen Belastungen. Bei gegebener Indikation ist eine Endokarditisprophylaxe erforderlich. Eine Indikation zur Aorten Chirurgie orientiert sich unter anderem am Aortendurchmesser, der Dilatationstendenz der Aorta und an einer Familienanamnese mit Aortendissektion. Ein prophylaktischer Einsatz von Aortenprothesen kann unter bestimmter Indikation sinnvoll sein.

Darüber hinaus gehören Patienten mit Marfan-Syndrom auch in regelmäßige ophthalmologische und orthopädische Nachsorge.