

Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 1 (1944-1945)

Heft: 3

Artikel: Familiäre Osteogenesis imperfecta (Typus Vrolik) und ihre Behandlung mit Vitamin D-Stoss

Autor: Glanzmann, Eduard

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-306731>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 30.03.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Aus der Universitäts-Kinderklinik (Jennerspital) Bern

**Familiäre Osteogenesis imperfecta (Typus Vrolik)
und ihre Behandlung mit Vitamin D-Stoß**

Von Eduard Glanzmann

Mit 14 Abbildungen

Wir können schon beim Neugeborenen 2 verschiedene Formen der angeborenen Knochenbrüchigkeit unterscheiden:

1. *Die Osteopsathyrosis Typus Lobstein* mit normalen Körperproportionen, aber auffallend graziilen und spröden Knochen. Sie ist fast regelmäßig gekoppelt mit blauen Skleren und später mit Schwerhörigkeit (Otosklerose) zu dem Syndrom von van der Hoeve. Die Prognose quoad vitam ist günstig. Das Leiden ist ausgesprochen heredo-familiär.

2. *Die Osteogenesis imperfecta Typus Vrolik*. Es besteht ein disproportionierter Zwergwuchs, ähnlich wie bei der Chondrodystrophie bedingt durch eine auffallende Micromélie rhizomélique, d. h. ganz besonders die Humeri und die Femora sind plump und verkürzt, selbst wenn ausnahmsweise an diesen Knochen keine Frakturen bestehen. Blaue Skleren können zwar auch bei dieser Form vorkommen. Die Koppelung ist aber viel weniger gesetzmäßig als bei der Osteopsathyrosis Typus Lobstein. Das Leiden hat eine schlechte Prognose. Die meisten Fälle sterben nach wenigen Tagen oder Monaten. Nur ausnahmsweise wurde eine längere Lebensdauer beobachtet (4 Jahre *Haszmann* und *Verdino*, 5 Jahre *Babonneix* und *Peignaux*, 5 Jahre und 14½ Jahre *Stecher*, 11 Jahre und 17 Jahre *J. de Bruin*). Im Gegensatz zum Typus Lobstein ist familiäres Vorkommen des Typus Vrolik bisher nur sehr selten beobachtet worden. *Fulconis* schildert das Schicksal einer 19jährigen algerischen Mutter, welche 3mal hintereinander Kinder mit Osteogenesis imperfecta (Vrolik) gebar, 2 Mädchen und einen Knaben. Das erste starb im Alter von 2 Monaten, das 2. am 2. Lebenstag und das 3. Kind am 5. Lebenstag.

Wir beobachteten in letzter Zeit an der Berner Kinderklinik 2 Geschwi-

sterfälle von Osteogenesis imperfecta (Typus Vrolik), ein Mädchen im Alter von bald 9 Jahren und einen Knaben im Alter von einem Monat. Ein Bruder hatte Hasenscharte und Wolfsrachen. 3 andere Kinder sind gesund, und auch in der Familienanamnese ergaben sich keine weiteren Fälle von Knochenbrüchigkeit und blauen Skleren. Interessant ist, daß *Vorhoeve, Hagenbach* u. a. gleichzeitig das Auftreten von Hasenscharte und Wolfsrachen mit Osteogenesis imperfecta beobachteten.

Das Mädchen, das zu den seltenen Fällen mit einer Lebensdauer bis zu 9 Jahren und darüber gehört, hatte ein Geburtsgewicht von nur 1500 g trotz rechtzeitiger Geburt. Es kam mit stummelförmigen Gliedern zur Welt. Das Kind erbrach sehr viel bis zum Alter von 5 Jahren, blieb im Wachstum stark zurück, kann jetzt nicht einmal sitzen, geschweige denn gehen oder stehen. Es lernte mit 6 Jahren sprechen, spricht jetzt alles, singt, hat Humor, ist meist in fröhlicher Stimmung. Das Mädchen ist jedoch schmerzempfindlich auf jede Berührung.

Die Patientin sieht mit 9 Jahren aus wie ein Säugling gegen Ende des ersten Lebensjahres. Sie zeigt einen plattgedrückten, seitlich stark ausladenden Vollmond- oder Kuchenschädel. Der Längsdurchmesser des Schädels ist infolge des beständigen Liegens auf dem weichen Hinterhaupt so stark verkürzt, daß die Orbitae zu seicht wurden, um den Augen genügend Platz zu schaffen. Es besteht beiderseits ein Exophthalmus, links stärker als rechts. Das Kind konnte besonders über dem linken Auge die Augenlider nicht mehr schließen, so daß es zu einer Xerophthalmie e lagophthalmo gekommen war, die unter Hinterlassung von Maculae corneae unten am Limbus ausgeheilt ist. Es besteht Strabismus concomitans divergens alternans, wobei das linke Auge schlechter fixiert. Papillengrenzen scharf, Farbe temporal etwas blaß, aber keine eigentliche Atrophie. Andeutung eines Conus temporal. Fundus sehr pig-

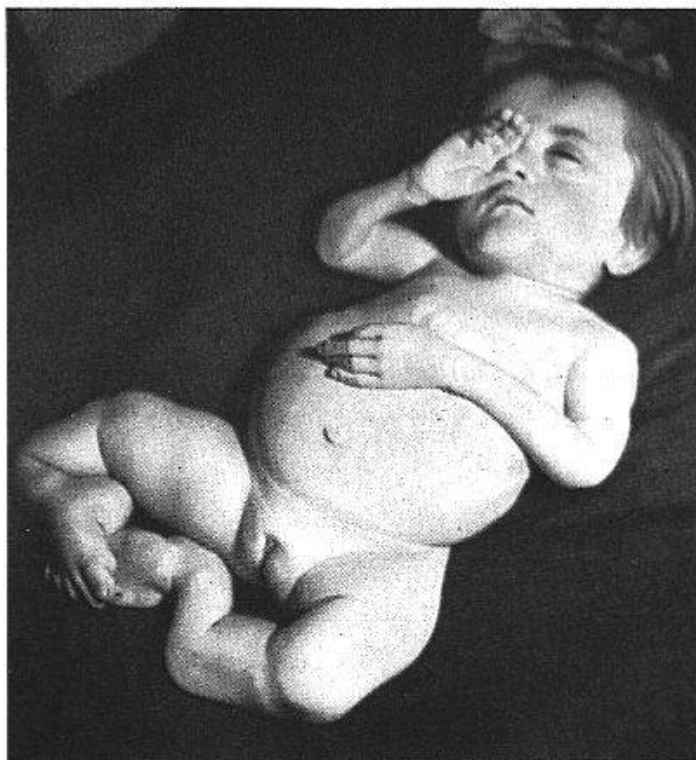


Abb. 1. 9jähriges Mädchen mit Osteogenesis imperfecta, Vrolik.

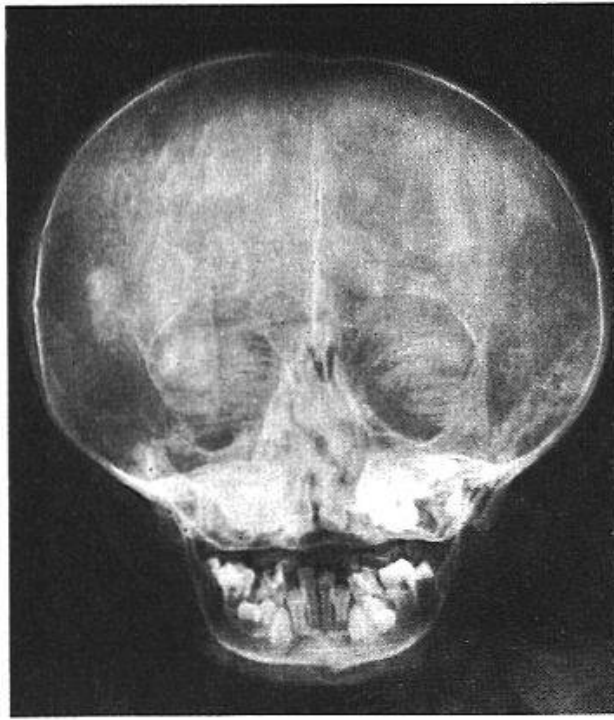


Abb. 2. Vollmondskädel dieses Falles.

Röntgenbilder: 1. *Schädel:* Bei der Aufnahme von vorn sieht man deutlich die Form des Vollmondskädels mit mächtiger, seitlicher Ausladung. Große Fontanelle geschlossen. Andeutung von Caput natiforme. Bei der Aufnahme im Profil kommt eine extreme Turmschädelform zum Vorschein. Das Hinterhaupt fällt steil ab, die Schädelbasis steigt ganz steil an, die Stirngegend ist deutlich vorgewölbt, die Orbitae sind nicht deutlich wahrzunehmen und jedenfalls außerordentlich seicht. Die Schädeldecke ist sehr dünn, aber ohne Lückenbildung. (Abb. 2 und 3.)

2. *Die langen Röhrenknochen* sind auffallend deformiert. Am stärksten betroffen sind wieder die Humeri und die Femora. Der rechte Humerus ist stark verbogen und weist eine im unteren Drittel sitzende, mit Kallusbildung verheilte Frak-

mentarm, aber sonst o. B. (Befund der Berner Augenklinik: Prof. *Goldmann*). Eine irgendwie auffällige Blaufärbung der Skleren fehlt. Ausgesprochenes Pectus carinatum ohne Rosenkranz oder sonstige Zeichen von Rachitis. Die Claviculae zeigen abnorme Verbiegungen; die Oberarme sind stark verkürzt, die Vorderarme verbogen, eher dünn. Ganz abenteuerliche Verbiegungen wie bei schwerster Osteomalazie zeigen die Beine. Beide Füße finden sich in extremer Pronationsstellung. (Abb. 1.)

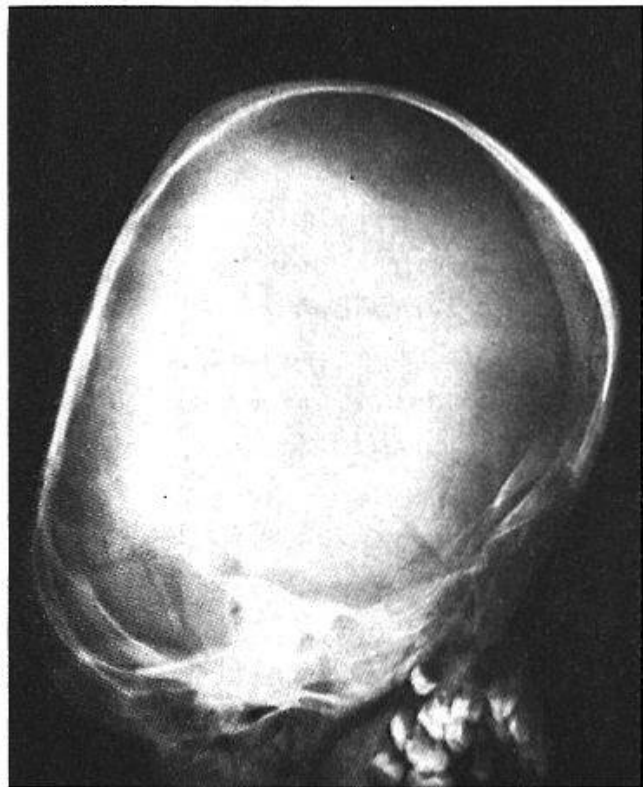


Abb. 3. Turmschädel dieses Falles, überbrückte Sella.

tur auf. Die distale Epiphyse des S-förmig verbogenen Knochens ist pilzartig verbreitert. Am linken Humerus findet sich in der Mitte des Schaftes eine Frakturstelle ohne jede Spur von Kallus. Die Humeri sehen aus wie schlaffe Schläuche. Die Corticalis ist sehr dünn, meist nur als feiner Strich erkennbar. Die Spongiosa ist sehr locker, weitmaschig und fehlt stellenweise ganz. Sehr interessant sind die Veränderungen an den Beinen. Das rechte Femur ist hirschenstabartig verbogen, die distalen Femurepiphysen sind beiderseits stark aufgetrieben und

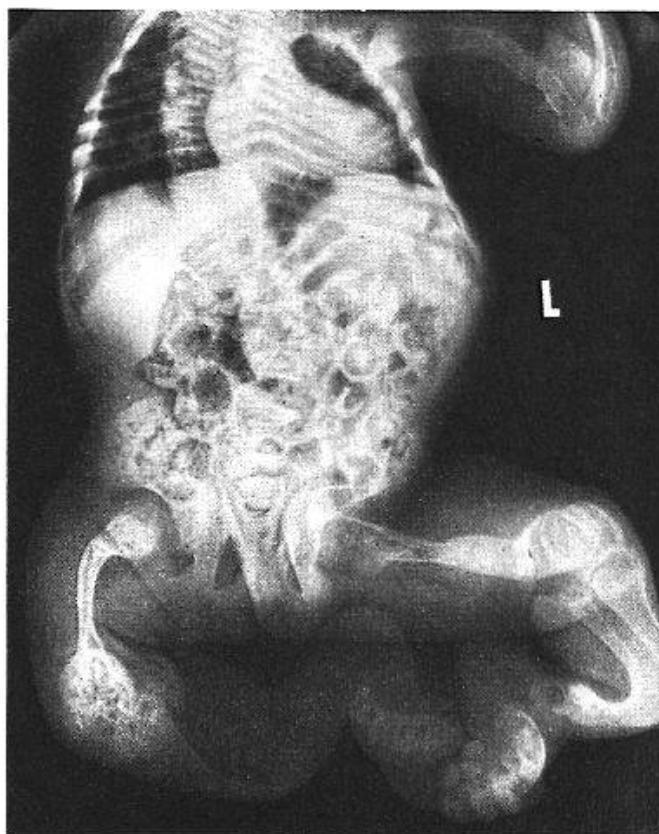


Abb. 4. Übersichtsröntgenbild von Fall 1.

enthalten rechts Gruppen rundlicher Inseln, während links knäuelartige Konglomerate dunkler, verwaschener Linien zu sehen sind. Es handelt sich wohl um Wucherung und spätere Verkalkung des degenerierten Epiphysenknorpels, welche etwas an eine Chondrodystrophia hyperplastica erinnern könnte. Die Unterschenkel haben beiderseits eine U-förmige Verbiegung nach vorn mit alten Frakturstellen. (Abb. 4, 5, 6.)

Der Bruder dieses Mädchens kam im Alter von 4 Wochen mit einem



Abb. 5. Rechter Oberarm von Fall 1, Röntgenbild.

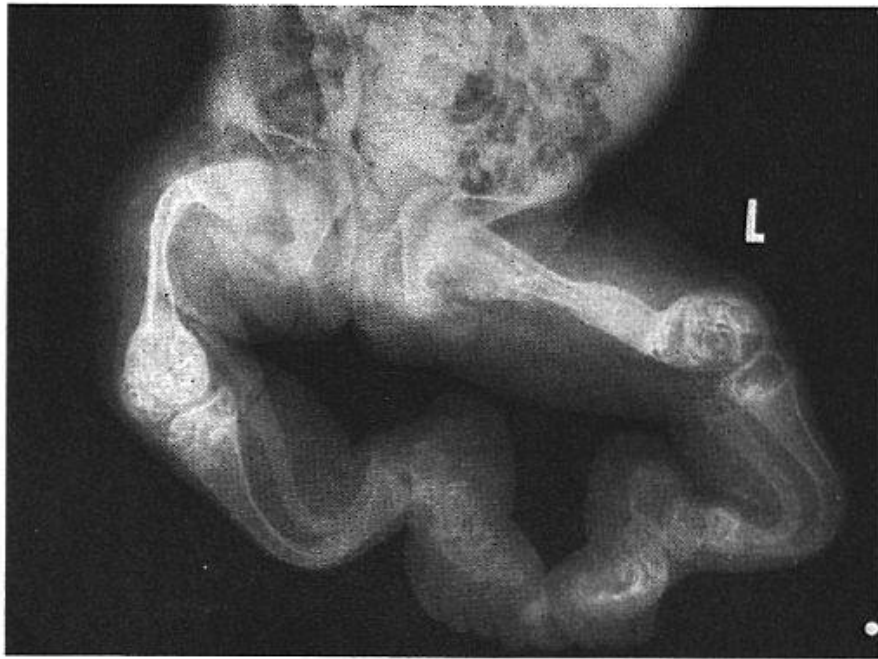


Abb. 6. Röntgenbild der Beine von Fall 1.

Gewicht von 3060 g in die Berner Kinderklinik. Es fällt uns sofort eine abnorme Kürze und Verbiegung der Glieder auf, so daß sich die zu reichliche Haut besonders an den Armen in mehrere ungewöhnliche,

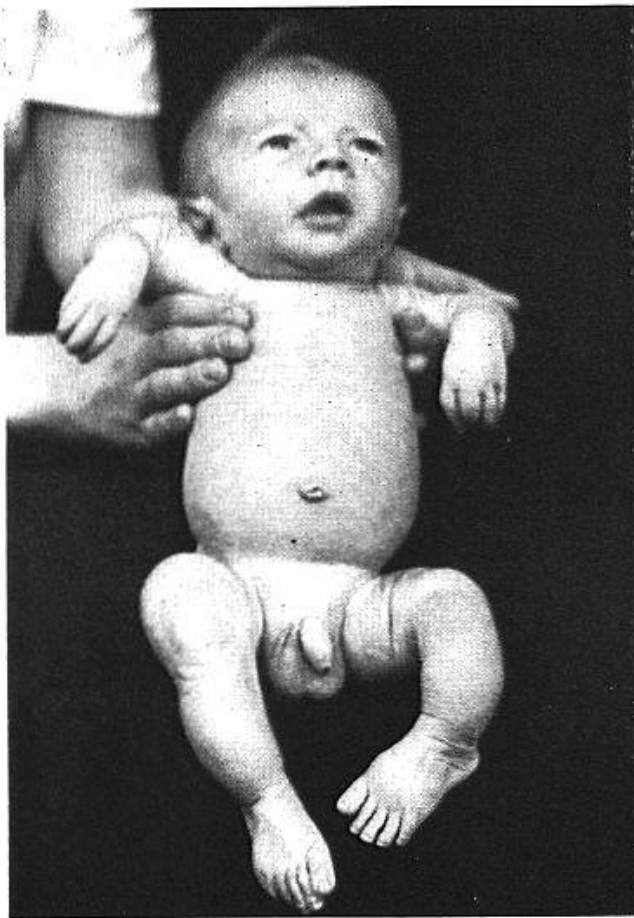


Abb. 7. Photo von Fall 2.

halbkreisförmige, quere grobe Falten legt. Die Verkürzung betrifft ganz ähnlich wie bei der Chondrodystrophie besonders die proximalen Gliedabschnitte, also Oberarme und Oberschenkel, weniger Vorderarme und Unterschenkel, die infolge Frakturen verbogen sind. Im Gegensatz zur Chondrodystrophie sind Hände und Füße normal lang. (Abb. 7.)

Charakteristisch ist der Palpationsbefund des Hirnschädels. Man hat das Gefühl, als ob der Schädel einen Gummiball darstellen würde. Er läßt sich überall leicht eindrücken, und man findet nur einzelne kleine Inseln von harten Knochen eingelagert. Die große Fontanelle ist weit offen und

geht durch eine klaffende Saggitalnaht in die offene kleine Fontanelle über.

Die Skleren der Augen sind kaum stärker bläulich gefärbt als in der Norm. Erst in der weitem Beobachtung zeigte sich eine Andeutung von Blaufärbung.

Röntgenbefunde: 1. Schädel: Die Schädeldecke ist stark verdünnt, auf einer großen Strecke sogar ganz fehlend und stellenweise nur in Form von kleinen Inseln verknöchert. Das Hinterhaupt fällt steil ab. Die Augenhöhlen sind seicht. Dementsprechend zeigt der Knabe, ähnlich wie seine Schwester, einen beginnenden Exophthalmus. (Abb. 8.)

2. Röhrenknochen: Entsprechend dem Inspektionsbefund sind namentlich Humeri und Femora beiderseits extrem verkürzt, plump, gestaucht und verbogen. Die Corticalis ist verdünnt, die Spongiosa so aufgelockert, daß eine Balkenzeichnung nicht mehr wahrnehmbar ist. Es finden sich ferner deutliche Frakturen mit Kallusbildung beiderseits in den Vorderarmknochen und den linken Unterschenkelknochen. Starke Verbiegung der rechten Unterschenkelknochen. Humeri und Femora stellen gewissermaßen Schläuche dar, in welchen zahlreiche Knochenfragmente eingeschlossen sind. (Abb. 11, 12 und 13.)

Es handelt sich hier ebenfalls wie bei der Schwester um das schwere Bild einer Osteogenesis imperfecta vom Typus

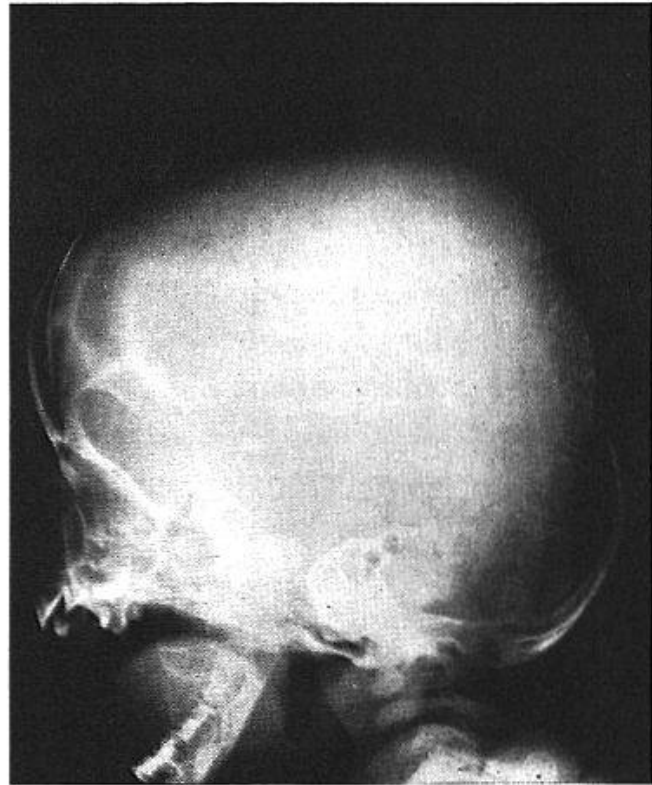


Abb. 8. Schädel von Fall 2.

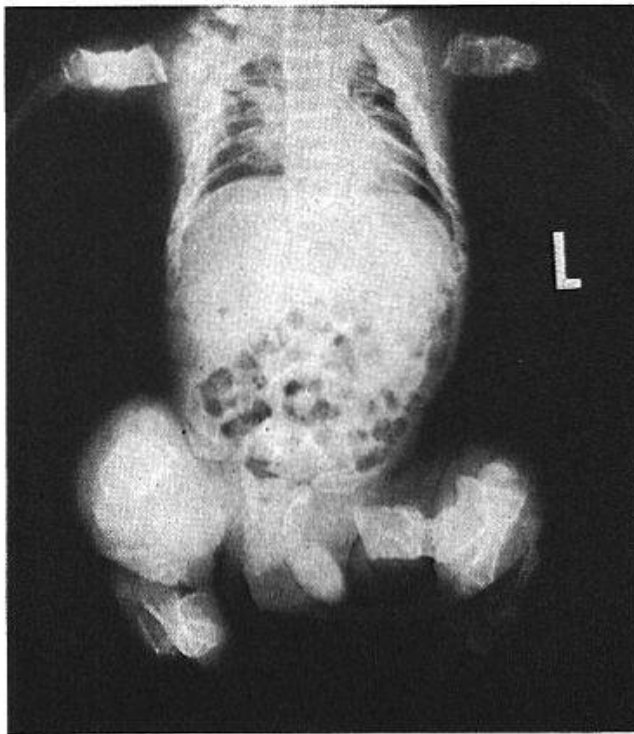


Abb. 11. Röntgenübersichtsbild von Fall 2.

Vrolik. Etwas ungewöhnlich ist nur, daß die Rippen bei beiden Kinder äußerst zart sind. Erst im weiteren Verlauf zeigten dieselben bei der Knaben leichte Infraktionen. Sonst sind bei der typischen Osteogenesis imperfecta die Rippen sehr plump, sehen schachtelhalmähnlich oder rosenschenkelartig aus wegen der zahlreichen, mit Kallusbildung verheilten Frakturen.

Die chemische Blutuntersuchung ergab einen etwas herabgesetzten Kalkgehalt von 8,53 mg% und noch stärker herabgesetzten Phosphorgehalt von 2 mg%, somit ähnliche blutchemische Verhältnisse wie bei Rachitis.

Gestützt auf die frappierenden Erfolge der Vitamin D-Stoßtherapie der Rachitis sind wir nun auch dazu übergegangen, diesen neuesten Fall von Osteogenesis imperfecta Typus Vrolik mit wiederholten Vitamin D-Stößen zu behandeln. Wir gaben am 13. April 24 Tropfen Vi-De hoc konzentriert in der Mitte einer unterbrochenen Flaschenmahlzeit, d. h. 100mal mehr als einer gewöhnlichen Tagesdosis gleich 6000 Einheiten entspricht, somit 600 000 Einheiten. Die Röntgenkontrolle, 13 Tage nach Vi-De-Stoß, ergab bereits eine schöne Verknöcherung am Schädel, die nach einem 2. Vi-De-Stoß am 17. Juni 1944 bei der Röntgenkontrolle



Abb. 12. Röntgenbild des rechten Armes von Fall 2.

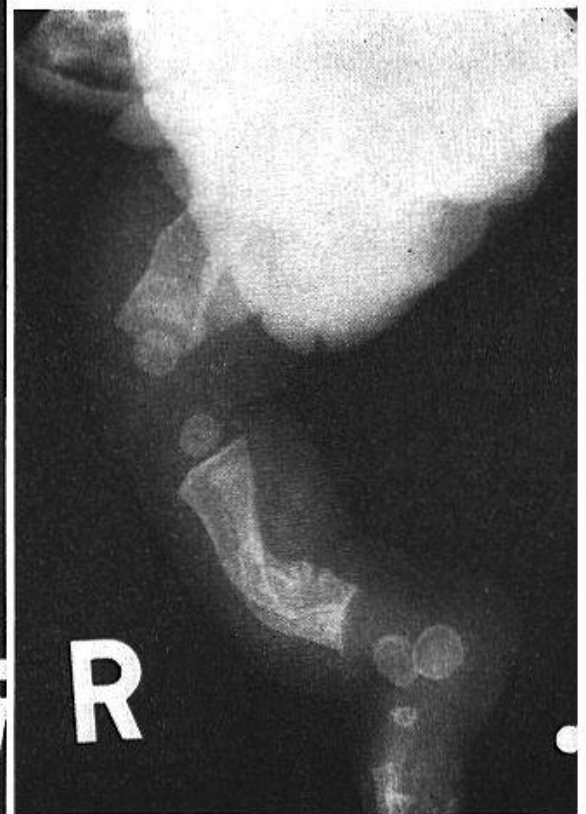


Abb. 13. Röntgenbild des rechten Beines von Fall 2.

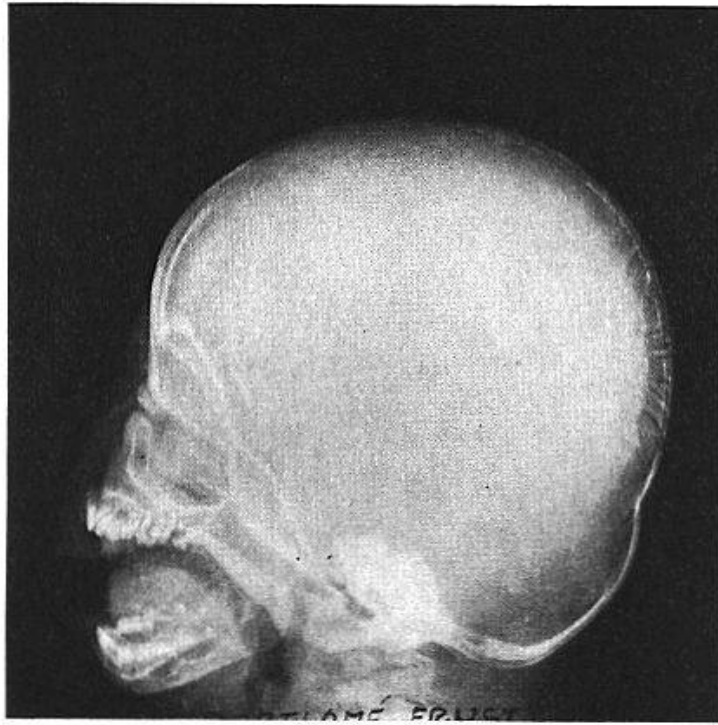


Abb. 9. Schädel von Fall 2 13 Tage nach Vitamin D-Stoß.

vom 13. Juli noch weitere Fortschritte zeigte. Sehr schön ist auch die Sklerosierung durch Verkalkung in den Humeri und an den distalen Enden der Vorderarmepiphysen zu sehen, und das letzte Bild zeigt, wie wunderbar die Frakturen an den Vorderarmen ausgeheilt sind, so daß sie kaum mehr wahrgenommen werden können. Am 15. Juli wurde noch ein halber Vi-De-Stoß mit 12 Tropfen Vi-De hoch konzentriert gegeben. Nach der Vi-De-Stoßbehandlung wurden keine neuen Frakturen mehr beobachtet. (Abb. 9, 10 und 14.)

Die Knochenbrüchigkeit ist jedoch offenbar nur ein Teilsymptom einer allgemeinen Fragilität des Organismus, der wahrscheinlich mit der schweren Hypothek sonstiger erblicher Letalfaktoren belastet ist. Das Kind starb nach einer leichten Bronchiolitis und Bronchopneumonie in einem Kreislaufkollaps am 3. August 1944 im Alter von 5 Monaten. Autoptisch ist interessant, daß sich ähnlich wie bei andern Fällen infolge der Kalkstoffwechselstörung Kalkmetastasen in den Nieren fanden. Die Glomeruli enthielten häufig bizarr geformte Kalkherdchen in den Kapillarschlingen; zylinderförmige oder unregelmäßige knorrige Kalkherde lagen teils im erweiterten Lumen der Kanälchen neben spärlichen hyalinen Massen, teils waren kurze Tubulusabschnitte in toto verkalkt, so besonders im Bereich der Schaltstücke. Da Kalkmetastasen auch in andern Organen bei diesem Leiden schon lange vor der Vitamin D-Stoßtherapie bekannt sind, können sie dieser nicht ohne weiteres zur Last gelegt werden, mahnen aber zur Vorsicht (Bufe, Tobler). Das Ne-



Abb. 10. Schädel von Fall 2 nach dem zweiten Vitamin D-Stoß.

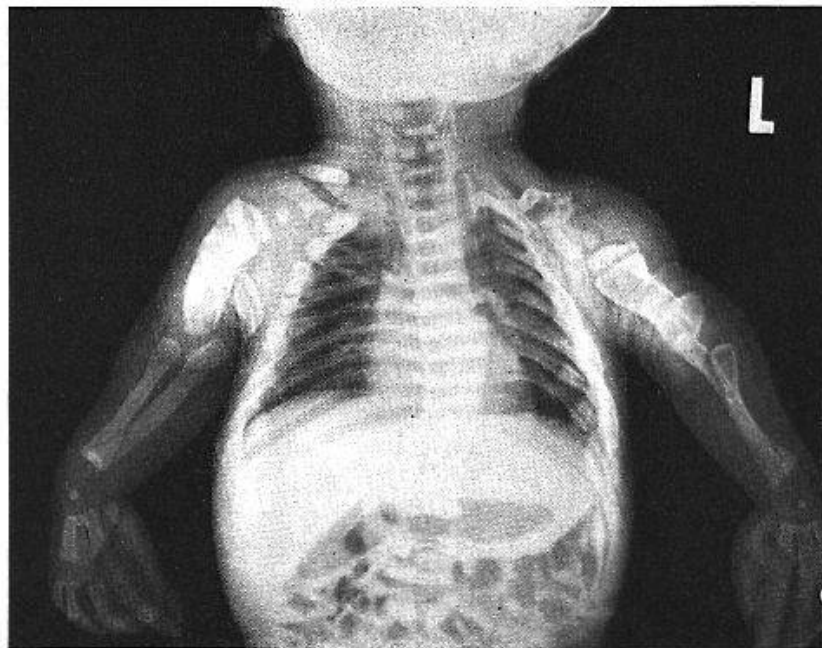


Abb. 14. Röntgenübersicht des Oberkörpers nach wiederholter Vitamin D-Stoßbehandlung von Fall 2.

bennierenmark war sehr spärlich mit meist stark verfetteten polyedrischen und spindeligen Zellen (Pathologisches Institut Bern: Professor Wegelin). Inwiefern diese pathologisch-anatomischen Veränderungen sich als Letalfaktoren auswirken konnten, ist noch ungeklärt, aber wahrscheinlich.

Diskussion:

Guggisberg: Herr Professor Glanzmann hat in seinem Vortrag auseinandergesetzt, daß die Osteogenesis imperfecta durch die Depotbehandlung mit Vitamin D günstig beeinflußt wird. Die Osteogenesis imperfecta ist eine Krankheit, die meist schon bei der Geburt manifest ist. Wie verhält es sich bei der vorgeburtlichen Beeinflussung dieser Krankheitsbilder? Bekanntlich gibt es keine kongenitale Rachitis. Die Versorgung mit Vitamin D durch den Plazentarkreislauf ist eine vorzügliche, so daß Störungen des Mineralstoffwechsels beim Neugeborenen selten sind. Die Verabreichung von Vitamin D während der Schwangerschaft gibt dem Neugeborenen einen bedeutenden Schutz, indem eine Anreicherung des Rachitisschutzstoffes stattfindet. Ungünstige exogene Zustände sind nachher nicht in der Lage, rachitische Stoffwechselstörungen hervorzurufen. Wie verhält es sich nun bei der Osteogenesis imperfecta? Ist es auch dort möglich, durch vorgeburtliche Darreichung von Vitamin D an die Mutter den Ausbruch der Knochenstörungen zu verhindern?

Wegelin: Die Röntgenbilder zeigen, daß bei der Osteogenesis imperfecta nicht bloß die Verkalkung, sondern auch die Knochenbildung durch den Vitaminstoß gefördert wird.

E. A. Zeller: Im Hinblick auf die therapeutische Wirkung des Vitamin D-Stoßes bei der familiären Osteogenesis imperfecta wäre es interessant zu wissen, ob wie bei der Rachitis die (alkalische) Serum-Phosphatase verändert ist, und ob sie auf Vitamin D-Applikation in gleicher Weise reagiert wie bei der Rachitis.

E. Glanzmann (Schlußwort): Die Osteogenesis imperfecta Typus Vrolik wurde zwar ursprünglich als fötale Rachitis beschrieben, sie hat aber in Wirklichkeit mit Rachitis nichts zu tun. Die üblichen Behandlungsdosen, wie sie für Rachitis gebraucht werden, dürften unwirksam sein. Dagegen ist sehr bemerkenswert, daß hohe Vitamin D-Stoßdosen unzweifelhaft wirken. Es ist dies ein Beispiel dafür, daß der pharmakodynamische Wirkungsbereich hoher Vitamindosen auch über das eigentliche Gebiet der betreffenden A- und Hypovitaminosen hinausgreifen kann. Ob eine pränatale Prophylaxe durch Vitamin D-Stoß bei der Mutter möglich ist, ist noch ungewiß. Die schönen experimentellen Untersuchungen von *Guggisberg*, dem es gelang, durch Behandlung trächtiger Ratten mit Vitamin D Rachitis bei den Jungen zu verhüten, selbst wenn sie auf Rachitiskost gesetzt wurden, sind mir bekannt. Ob auch beim menschlichen Kinde eine in gleichem Maße wirksame pränatale Prophylaxe der Rachitis zu erreichen ist, erscheint mir noch zweifelhaft, erleben wir es doch, daß ungünstige Ernährungs- und Milieuverhältnisse imstande sind, beim Kinde die Wirksamkeit der üblichen postnatalen Vitamin-D-Behandlung in Frage zu stellen. Ein einziger Vitamin D-Stoß genügt bei diesem schweren Leiden wahrscheinlich nicht. Der Rhythmus der Wiederholungen des D-Stoßes muß noch weiter studiert werden. Die Phosphatase im Serum wurde ähnlich wie bei der Rachitis erhöht befunden und sinkt nach Vitamin D-Stoß ab. Es handelt sich bei der Wirkung des Vitamin D-Stoßes nicht um eine passive Ablagerung von Kalk im Skelett, sondern um eine Förderung des Verkalkungsvorganges bzw. der Ossifikation.

Zusammenfassung

Es werden 2 sehr seltene Fälle von Osteogenesis imperfecta Typus Vrolik bei Geschwistern beschrieben mit rhizomelischer Mikromelie, Turmschädelbildung mit Exophthalmus, aber ohne deutliche Blaufärbung der Skleren. Während der Knabe die übliche kurze Lebensdauer von 5 Monaten zeigte, blieb das Mädchen bis jetzt über 9 Jahre am Leben. Erstmals wurde therapeutisch mit Erfolg eine wiederholte Vitamin D-Stoßbehandlung versucht, welche imstande war, wie die röntgenologische Kontrolle ergab, die imperfekte Osteogenese perfekt zu machen, so daß keine neuen Knochenbrüche auftraten.

Résumé

L'auteur décrit 2 cas très rares d'ostéogénèse imparfaite du type Vrolik, chez un frère et une sœur, avec micromélie rhizomélique, acrocéphalie accompagnée d'exophtalmie, mais qui toutefois, ne présentaient pas une nette coloration bleue des sclérotiques. Alors que le garçon ne vécut que pendant 5 mois (la durée de la vie de tels sujets est généralement très courte), la fillette atteignit l'âge de 9 ans. L'auteur essaya, pour la première fois avec succès, un traitement de choc répété par la vitamine D, qui provoqua une ostéogénèse normale, vérifiée par l'examen aux rayons X, et empêcha de nouvelles fractures de se produire.

Riassunto

Vengono descritti due casi molto rari di osteogenesi imperfetta del tipo Vrolik, con micromelia rizomelica, cranio turrato ed esoftalmo ma senza sclere bleu manifeste, presso fratelli. Mentre il maschio ha avuto come è abituale in casi del genere una vita breve della durata di 5 mesi, la femina ancora in vita ha ora più di 9 anni. Si ha tentato per la prima volta con successo la terapia d'urto ripetuta con vitamina D, grazie la quale l'osteogenesi imperfetta si tramutò in perfetta, come risulta dal controllo radiologico, così che ulteriori fratture ossee non si resero manifeste.

Summary

The author describes two very rare cases of osteogenesis imperfecta of Vrolik's type, in a brother and sister, with rhizomelic micromelia and acrocephaly accompanied by exophthalmus, which, however, did not present a clear blue colouring of the sclera. Whereas the boy only lived for 5 months (life is usually very short in such cases), the girl reached the age of 9 years. The author tried, for the first time with success, repeated vitamin D shock treatments, which provoked normal osteogenesis, corroborated by X-ray examination, and prevented new fractures from occurring.