

**Aus dem Institut für Humangenetik  
der Universität Würzburg  
Vorstand: Professor Dr. med. Thomas Haaf**

**Untersuchung der Korrelation von Genotyp und Phänotyp bei der  
Hypophosphatasie**

**Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
Jakob Engel  
aus Kiel**

**Würzburg, November 2018**

**Referentin: Frau Priv.-Doz. Dr. med. Erdmute Kunstmann**

**Korreferent: Prof. Dr. Franz Jakob**

**Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch**

**Tag der mündlichen Prüfung: 6. Mai 2019**

**Der Promovend ist Arzt**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Hypophosphatasie</b> .....	<b>1</b>
1.1.1 Definition und Ätiologie.....	1
1.1.2 Definition „Seltene Erkrankung“ .....	1
1.1.3 Pathologie .....	2
1.1.4 Genetik.....	3
1.1.5 Domänenbeschreibung und Erklärung des 3D-Modells.....	3
1.1.5.1 Calcium – Bereich .....	4
1.1.5.2 Aktives Zentrum .....	5
1.1.5.3 Dimerisierungsbereich.....	5
<b>1.2 Klinische Symptome und Klassifikation</b> .....	<b>5</b>
1.2.1 Perinatale, kindliche und jugendliche Formen .....	5
1.2.2 Adulte Form.....	5
1.2.3 Odontohypophosphatasie.....	6
<b>1.3 Diagnostik</b> .....	<b>6</b>
<b>1.4 Therapie</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>8</b>
<b>2.1 Fragestellung und Planung der Arbeit</b> .....	<b>8</b>
2.1.1 Patientenkohorte .....	8
<b>2.2 Aufbau des Fragebogens</b> .....	<b>8</b>
<b>2.4 Genetische Untersuchung</b> .....	<b>10</b>
<b>2.5 Software zur Beurteilung des 3D-Modells</b> .....	<b>10</b>
<b>2.6 Statistische Arbeit</b> .....	<b>10</b>
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>12</b>
<b>3.1 Zusammensetzung der Kohorte</b> .....	<b>12</b>
3.1.1 Auswertung der gesamten Kohorte .....	12
3.1.2 Zahnstatus .....	13
3.1.3 Psychisches Wohlbefinden .....	16
<b>3.2 Übersicht über die Mutationen</b> .....	<b>18</b>
3.2.1 Einteilung der Mutationen in die unterschiedlichen Gruppen anhand ihrer Lokalisation in der Domäne .....	18
3.2.2 Häufigkeit und Verteilung der Mutationen .....	19
3.2.3 Verteilung der Mutationen auf die Exons.....	21
3.2.5 Biographische Daten der fünf Gruppen.....	23
3.2.6 Exemplarische Darstellung einer Mutation im 3D-Model .....	24
<b>3.3 Ergebnisse und Auswertung der fünf Gruppen</b> .....	<b>25</b>
3.3.1 Zahnstatus .....	25
3.3.2 Schmerzen und Frakturen.....	26
3.3.3 Psychisches Wohlbefinden .....	28
<b>3.5 Patienten mit dominant negativen Mutationen im ALPL-Gen</b> .....	<b>29</b>
3.5.1 Biographische Daten.....	30
3.5.2 Mutationen und ihre Lokalisationen.....	30
3.5.3 Vergleich der beiden Gruppen im Themenkomplex Zahnstatus .....	32
3.5.4 Vergleich der beiden Gruppen im Themenkomplex Schmerzen und Frakturen .....	33

3.5.5 Vergleich der beiden Gruppen im Themenkomplex Psychisches Wohlbefinden .....	35
<b>3.6 Vergleich von Patienten mit und ohne verfrühten Milchzahnausfall als Hinweis auf eine besonders schwere Form der HPP .....</b>	<b>36</b>
3.6.1 Patienten mit einem verfrühten Milchzahnausfall .....	37
3.6.2 Patienten mit keinem verfrühten Milchzahnausfall .....	39
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>40</b>
4.1 Häufigkeit der Mutationen und ihre Lage in den Exons .....	40
4.2 Verteilung der Mutationen auf die jeweiligen Altersstufen.....	40
4.3 Vergleich der klinischen Symptome der gesamten Kohorte mit anderen Studien .....	40
4.4 Laborchemische und genetische Assoziationen verschiedener Studien .....	43
4.5 Vergleich der fünf Gruppen in den verschiedenen Themenbereichen .....	44
4.5.1 Zahnstatus .....	44
4.5.2 Schmerzen .....	45
4.5.3 Psychisches Wohlbefinden .....	45
4.6 Patienten mit „dominant negativen Mutationen“ im ALPL-Gen im Vergleich zu Patienten mit „nicht dominant negativen Mutationen“ im ALPL-Gen .....	46
4.6.1 Zahnstatus .....	46
4.6.2 Schmerzen .....	46
4.6.3 Psychisches Wohlbefinden .....	47
4.7 Vergleich von Patienten mit und ohne verfrühten Milchzahnausfall.....	47
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>48</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>50</b>
<b>7. Anhang.....</b>	<b>53</b>
7.1 Abbildungsverzeichnis .....	53
7.2 Tabellenverzeichnis .....	54

## Abkürzungsverzeichnis

HPP	Hypophosphatasie
TNSAP-Gen	Tissue Non Specific Alkaline Phosphatase-Gen
ALPL-Gen	Tissue Non Specific Alkaline Phosphatase-Gen
bzw.	Beziehungsweise
AP	Alkalische Phosphatase
TNSAP	Tissue Non Specific Alkaline Phosphatase (Gewebe un- spezifische Alkalische Phosphatase
iPP	anorganisches Pyrophosphat
PLP	Pyridoxalphosphat
PEA	Phosphoethanolamin
z.B.	zum Beispiel
w	weiblich
m	männlich
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
Abb.	Abbildung
MLPA	Multiplex ligation-dependent probe amplification
Tab.	Tabelle
ggf.	gegebenenfalls
HIPS	Hypophosphatasia Impact Patient Survey Results Summary
HOST	Hypophosphatasia Outcomes Study Telephone interview

## **1. Einleitung**

Die Hypophosphatasie (HPP) zählt mit einer Inzidenz von 1: 300 000 zu den sehr seltenen Erkrankungen und ist vielen Menschen unbekannt [1]. Für die HPP sind diverse Schweregrade und klinische Bilder bekannt. Bei den milden Formen wird eine hohe Zahl an undiagnostizierten Patienten angenommen. Zudem ist die Datenlage für die abgeschwächten Verlaufsformen der HPP bislang unzureichend.

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand eines Fragebogens die individuelle Symptomkonstellation von Patienten mit HPP erfasst. Alle Patienten erhielten eine Untersuchung des „Tissue Non Specific Alkaline Phosphatase-Gens“ (TNSAP-Gen/ALPL-Gen). Ziel der Arbeit war die Korrelation der Phänotypen mit den verschiedenen Mutationen im TNSAP-Gen. Die Arbeit fokussiert sich auf die Spätmanifestation beziehungsweise (bzw.) Erwachsenenform der HPP, somit wird auf die kindlichen und jugendlichen Formen nicht näher eingegangen.

### **1.1 Hypophosphatasie**

#### **1.1.1 Definition und Ätiologie**

Die HPP ist gekennzeichnet durch eine erniedrigte Enzymaktivität der Alkalischen Phosphatase (AP). Die Erkrankung wurde erstmalig 1948 von Rathbun an einem neun Wochen alten Säugling beschrieben [1]. Die Prävalenz der schweren Form wird in Europa auf 1: 300 000 angegeben, die Prävalenzen der unterschiedlichen kindlichen Verlaufsformen schwanken stark [2]. Die wenige Literatur, welche die Prävalenz der milden Form der HPP beschreiben, nennen Zahlen bis zu 1: 6.370 [2]. Es wird von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen, da bei Personen mit mildereren Verläufen differentialdiagnostisch selten an eine HPP gedacht wird [3].

#### **1.1.2 Definition „Seltene Erkrankung“**

Für die schwere und häufigste Form der HPP wird eine Prävalenz von 1: 300 000 vermutet [2]. Mit diesen Zahlen fällt die Krankheit unter die Definition „Seltene Erkrankungen“ für die in Europa dafür gültigen Kriterien. Eine seltene Erkrankung

bedeutet in Zahlen, dass weniger als fünf von 10 000 Menschen an einer Krankheit leiden [4].

### **1.1.3 Pathologie**

Die HPP ist eine Erkrankung des Knochen- und Mineralstoffwechsels aufgrund einer verminderten Aktivität der AP. Die „Tissue Non Specific Alkaline Phosphatase“ (TNSAP) die ein Isoenzym der Alkalischen Phosphatase darstellt, spielt eine wichtige Rolle bei der Kristallisierung von Hydroxylapatit. Die eigentliche Aufgabe der TNSAP besteht in der Spaltung des anorganischen Pyrophosphats, dadurch kommt es zu Regeneration von Adenosintriphosphat sowie energiereichen Phosphatverbindungen. Dieser Schritt ist wichtig für einen regelrechten Knochenstoffwechsel. Auch entsteht durch die AP aus Calcium- und Phosphationen Hydroxylapatit, welches ein Grundelement im gesunden Knochen ist. Bei der HPP ist die Aktivität der TNSAP vermindert, sodass es zur Störung bei der Mineralisation des Knochens und der Zähne kommt [5, 6, 7, 8, 9]. Ist die Enzymaktivität der TNSAP vermindert, lassen sich im Blut und Urin vermehrt Stoffwechselprodukte wie anorganisches Pyrophosphat (iPP), Pyridoxalphosphat (PLP) und Phosphoethanolamin (PEA) nachweisen [7, 10]. Diese Substrate werden unvollständig abgebaut und akkumulieren. Das anorganische Pyrophosphat verhindert die Mineralisation der Knochen indem es sich an die Osteoblasten anlagert. Durch Interaktion mit Kalzium entstehen Kristalle, die sich in verschiedenen Körpergeweben, wie zum Beispiel (z.B.) Gelenken und Muskulatur ablagern. Sekundär können Knochenentzündungen durch Akkumulation von Kalziumpyrophosphatkristallen auftreten [11, 12, 13, 14, 15, 16]. Aufgrund der mangelnden Kristallisierung von Hydroxylapatit kann der Zahnzement nur teilweise oder fehlerhaft angelegt werden. In der Folge ist der regelrechte Aufbau des Zahnhalteapparats gestört, der Alveolarfortsatz ist durch eine verminderte Vertikalentwicklung fehlerhaft. Eine weitere Folge ist die Zahnschmelzhypoplasie, die durch die mangelnde Kristallisierung von Hydroxylapatit auftritt und eine Kariesproblematik hervorruft [6]. Letztendlich führt eine Kombination dieser Faktoren zu einer verminderten Befestigung der Zahnwurzel im Knochen, die sich bis hin zum Zahnverlust zeigt [9].

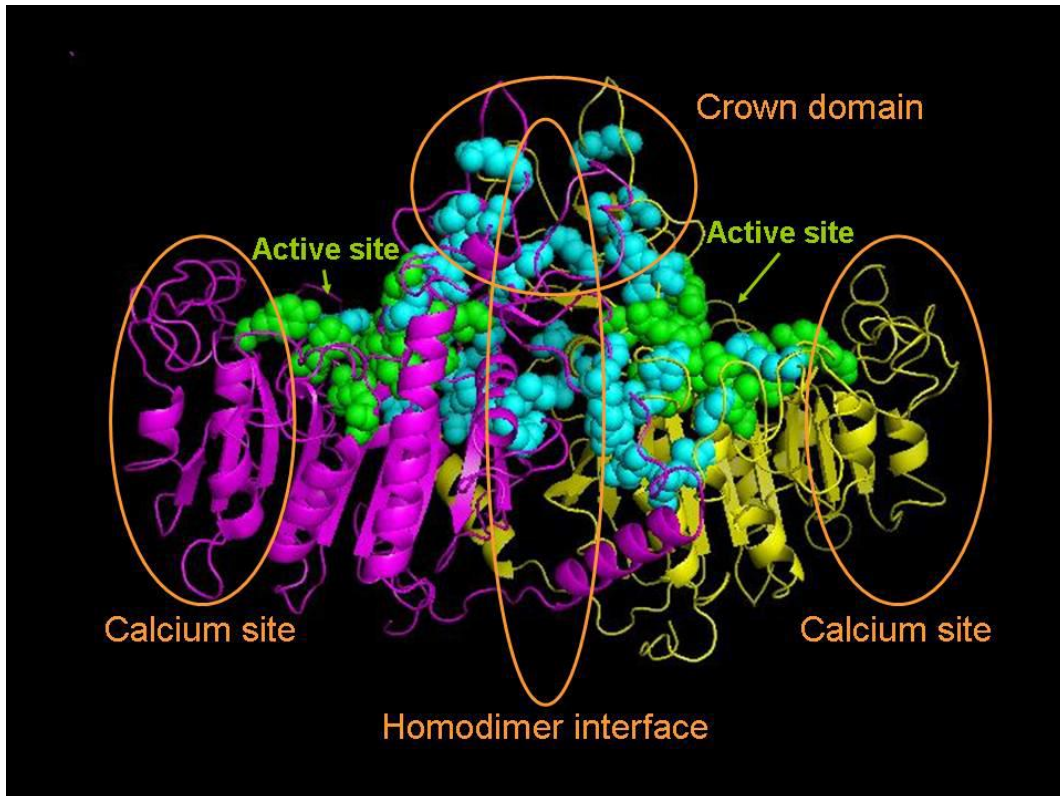
#### **1.1.4 Genetik**

Das TNSAP-Gen befindet sich in der chromosomalen Region 1p36.1 [7, 8]. Laut der „The Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Gene Mutations Database“ gibt es aktuell mindestens 365 beschriebene Mutationen [17]. Eine Vererbung der HPP ist autosomal dominant, aber auch autosomal rezessiv möglich. Die perinatalen und kindlichen Formen werden meist autosomal rezessiv vererbt. Verläufe, wie die adulte sowie die Odonto-HPP, werden dagegen meist autosomal dominant vererbt [18]. Da die AP ein Dimer bildet, konnte in In-vitro Untersuchungen nachgewiesen werden, dass Mutationen im TNSAP-Gen auch einen dominant negativen Effekt zeigen können [19]. Dies bedeutet, dass die Mutation dominant gegenüber der Wirkung des Wildtyp-Allels ist und dieses inhibieren kann [20].

#### **1.1.5 Domänenbeschreibung und Erklärung des 3D-Modells**

Um die unterschiedlichen Mutationen zu vergleichen, wurde jede Mutation durch das Computerprogramm „Chimera“ in das 3D-Modell einer menschlichen placentaren alkalischen Phosphatase eingefügt [21]. Die Abbildung (Abb.) 1.1 zeigt ein solches 3D-Modell, die verschiedenen Domänen sind farbig eingezeichnet und beschriftet.





*Abb. 1.1: 3D-Modell einer humanen plazentaren alkalischen Phosphatase, mit freundlicher Genehmigung von Herrn Etienne Mornet [21]*

Die alkalische Phosphatase ist ein Dimer, setzt sich also aus zwei Monomeren zusammen. Man unterteilt dieses Dimer in den Calcium-Bereich, das katalytische Zentrum, auch aktives Zentrum genannt, und den Dimerisierungsbereich, der sich aus der Crown-Region und dem Homodimer-interface zusammensetzt.

Im folgenden Abschnitt werden Bedeutung und Funktion der Domänen näher beschrieben, die zum Verständnis der mutationsbedingten Einschränkung der Enzymaktivität nötig sind.

#### **1.1.5.1 Calcium – Bereich**

Diese Domäne befindet sich jeweils im Außenbereich des Monomers. Die Aufgabe von Calciumionen besteht unter anderem darin, als sogenannter Botenstoff Signale zu senden oder zu hemmen. Durch die Bindung und Weitergabe von Calciumionen im Calciumbereich spielt dieser Bereich eine wichtige Rolle für die Struktur, Funktion und Stabilität des Enzyms [22, 22].

### **1.1.5.2 Aktives Zentrum**

Das katalytische Zentrum wird auch aktives Zentrum genannt. Die für diesen Bereich notwendigen Aminosäuren werden teilweise von weit auseinanderliegenden Codons kodiert. Erst durch die Proteinfaltung kommen diese Aminosäuren zusammen und agieren miteinander. Dadurch befindet sich dies im Zentrum des Monomers und bildet eine Substratbindungsstelle, die für katalytische Abläufe zuständig ist. Das aktive Zentrum ist daher für die Bindungsspezifität des Substrats verantwortlich. Kommt es in diesem Bereich zu Mutationen ist das Enzym in seiner Aktivität eingeschränkt. [24, 25].

### **1.1.5.3 Dimerisierungsbereich**

Dabei handelt es sich um die Bindungsstelle von zwei Monomeren, die dann ein Dimer bilden. Ein Homodimer besteht aus zwei gleichen Monomeren [26]. Die Crown-Region stabilisiert diese Dimerstruktur. Wenn diese Region durch eine Mutation verändert wird, reduziert dies die Enzymaktivität, da das Dimer nicht mehr stabilisiert ist und interagieren kann. Somit spielt diese Domäne eine zentrale Aufgabe [27]. In der vorliegenden Arbeit wurden die Crown-Region und das Homodimer-interface zusammengefasst und Dimerisierungsbereich genannt.

## **1. 2 Klinische Symptome und Klassifikation**

### **1.2.1 Perinatale, kindliche und jugendliche Formen**

Da die Arbeit hauptsächlich die Spätmanifestation bzw. Erwachsenenform der HPP behandelt, wird nicht näher auf die perinatalen, kindlichen und jugendlichen Symptome eingegangen.

### **1.2.2 Adulte Form**

Charakteristisch für diese Form sind die Osteomalazie, Chondrokalzinose, Osteoarthropathie, Nackensteifigkeit, Pseudomeningitis und Nierenfunktionsstörungen. Es treten außerdem häufig Ermüdungsfrakturen im mittleren Lebensalter auf [7, 14, 28]. Des Weiteren berichten die Patienten von starken Schmerzen in den Muskeln, Gelenken

und Knochen. Diese führen zu großen Einschränkungen in ihrem Alltag, verhindern Freizeitaktivitäten und beeinflussen die sozialen Kontakte. Zahlreiche Patienten haben zudem psychische Beschwerden.

### **1.2.3 Odontohypophosphatasie**

Die Patienten leiden typischerweise an einem vorzeitigen Verlust ihrer Milchzähne, starken Problemen der bleibenden Zähne und ausgeprägter Karies. Auch geben diese Patienten deutliche muskuloskelettale Schmerzen sowie Frakturen an

Zusammenfassend sind die Symptome der einzelnen Formen breit gefächert und sehr variabel. Eine Überschneidung der verschiedenen Krankheitsformen ist häufig. Pathophysiologisch geht man davon aus, dass die unterschiedlichen Formen „einem Kontinuum an Schweregrad entsprechen“ [7, 10, 13, 14, 28, 29].

### **1.3 Diagnostik**

Die Diagnostik wird meist durch laborchemische Untersuchungen insbesondere der Messung der Enzymaktivität der AP begonnen, gefolgt von der Messung der TNSAP. Differentialdiagnostisch muss jedoch bei einer erniedrigten AP-Aktivität unter anderem auch an eine Anämie, frühe Schwangerschaft, Zinkmangel, Anorexie oder Hypothyreose gedacht werden. Somit ist die erniedrigte Aktivität der alkalischen Phosphatase nicht spezifisch für die HPP [5, 8]. Bei der Untersuchung von Serum und Urin können erhöhte Werte für iPP, PLP und PEA gefunden werden, die durch den Enzymmangel entstehen. Ebenso kann das Serum-Phosphat sowie -Kalzium erhöht sein. Durch Sequenzierung des TNSAP-Gens kann die laborchemisch gestellte Diagnose genetisch gesichert werden [7, 28, 30, 31]. Des Weiteren kann die bildgebende Diagnostik, z.B. Röntgen, einen Verdacht auf eine HPP bestätigen. Hierbei zeigen sich unter anderem metaphysäre Strukturstörungen und Verbiegungen der Knochen [32]. Zudem ist bei einem Verdacht auf die HPP eine Untersuchung durch den Zahnarzt und Kieferorthopäden notwendig, um Veränderungen im Gebiss früh zu erkennen und entsprechend zu behandeln [10].

## 1.4 Therapie

Es besteht eine Therapiemöglichkeit durch den Enzymersatz der Firma Alexion®. Das Enzym wird durch eine künstlich hergestellte alkalische Phosphatase ersetzt, die einen molekularen Anker an sich führt. Dieser Anker besteht aus einer Aminosäure und hat die Funktion die alkalische Phosphatase direkt in den Knochen zu bringen [33].

Der Hauptanteil der Therapie besteht allerdings in der symptomatischen Behandlung. Schmerzen und körperliche Leistungsschwäche spielen für viele Patienten eine große Rolle. Es konnte festgestellt werden, dass nach einer fünf wöchigen Therapie mit einem nicht-steroidalen Antiphlogistikum die bei HPP - Patienten typisch erhöhte Serumkonzentration von Prostaglandin E2 auf den normalen Wert gesenkt wurde. Die damit verbundene Schmerzsenkung und Steigerung der Leistungsfähigkeit halten nach einer längeren, achtwöchigen Therapie, ungefähr vier Wochen lang an [33].

Regelmäßige laborchemische und klinische Untersuchungen sind als Verlaufsparemeter für die Überprüfung der Therapie wichtig. Auch sollte den Patienten die Kräftigung der Muskulatur durch Sportarten wie Schwimmen, Radfahren oder Fitnesskurse nahegelegt werden. Zur Stärkung des sozialen Umfelds und der psychischen Belastung wird häufig ein Gemeinschaftssport empfohlen. Patienten mit der schweren Form sollten unbedingt Stürze vermeiden. Durch die bereits inhomogene Knochenstruktur kommt es bei diesen Patienten häufiger zu Frakturen. Diese heilen in der Folge langsamer aus und können weitere Komplikationen mit sich bringen. Bei allen Formen, egal ob symptomreichen oder -armen Verläufen, sollte den Patienten eine regelmäßige Untersuchung der Zähne durch einen Zahnarzt bzw. Kieferorthopäden empfohlen werden [33].

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Fragestellung und Planung der Arbeit**

Die HPP stellt sich mit einer Vielzahl von klinischen Symptomen in unterschiedlichen Altersstufen dar. Zahlreiche Mutationen im TNSAP-Gen wurden bereits nachgewiesen. Auf dieser Grundlage stellt sich die Frage, ob verschiedene Mutationen unterschiedliche Erkrankungssymptome auslösen. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen Phänotyp und Genotyp besteht. Um den Phänotyp möglichst gezielt und umfangreich zu beschreiben, wurde in Zusammenarbeit und Kooperation von Humangenetik, Osteologie und Zahnheilkunde ein Fragebogen erarbeitet. Nach Genehmigung des Projekts durch die Ethikkommission wurde dieser Fragebogen Mitte August 2012 an die Patienten versendet.

#### **2.1.1 Patientenkohorte**

Der Fragebogen wurde an Patienten verschickt, die sich im Rahmen einer genetischen oder orthopädischen Untersuchung entweder im „Zentrum Medizinische Genetik Würzburg“ oder im „König-Ludwig Haus Würzburg“ vorgestellt hatten. Einschlusskriterium war eine gesicherte genetische Diagnose der Hypophosphatasie. Zunächst wurden die Index-Patienten in den jeweiligen Familien angeschrieben und über die Studie informiert. Im weiteren Verlauf wurden diese Patienten gebeten ihre Verwandten, die ebenfalls genetisch an der HPP erkrankt sind, zu motivieren und für die Studie zu begeistern. Insgesamt wurden die Fragebögen an 77 Patienten versendet. Das Ende der Rücksendung war der 31. Januar 2013, spätere Eingänge wurden nicht mehr berücksichtigt. Die Fragebögen wurden anonymisiert ausgewertet.

### **2.2 Aufbau des Fragebogens**

Der 24 Seiten und 74 Fragen umfassende Fragebogen war neben dem Multiple-Choice Prinzip auch mit offenen Fragen gestaltet. Folgende drei große Themen wurden behandelt:

### *Zahnstatus*

Dieser Themenkomplex begann mit Fragen zum Milchzahngewiss, gefolgt von Informationen zum erwachsenen Gebiss. Es wurden verschiedene Themen abgefragt, z.B. Zahnschmerzen, Zahnfleischbluten, Zahnausfall, Zahnersatz. Im Anschluss folgten Fragen zur Zahnpflege, Häufigkeit von Zahnarztbesuchen sowie zum Umgang mit Zahnproblemen.

### *Schmerzen und Knochenbrüche*

Bei diesem Themenbereich sollten die Patienten die Häufigkeit, Lokalisation und mögliche Auslöser ihrer Schmerzen angeben, z.B.: haben Sie Schmerzen in Ruhe, vor, während oder nach einer Belastung und wo treten diese Schmerzen im Bereich von Knochen/Muskeln/Gelenken auf? Zudem wurden Dauer, Intensität und Art des Schmerzes erfragt. Des Weiteren konnten die Patienten dokumentieren, ob sie bereits Frakturen hatten und ob diese regelgerecht verheilt waren.

Eine Anamnese zur Einnahme von Schmerzmedikamenten folgte im Anschluss.

### *Psyche*

Der dritte Abschnitt thematisierte Fragen rund um den Alltag und das persönliche Empfinden. Wie hat sich die Stimmung in den letzten Jahren aufgrund der Krankheit verändert? Sind die Symptome aktuell besser oder sogar viel schlechter? Die Patienten wurden auch zu Themen wie Übelkeit und Verdauungsbeschwerden sowie Angst in bestimmten Alltagssituationen befragt. Die Leistungsfähigkeit und die Schlafhygiene waren ebenfalls von Interesse.

Die Themengebiete wurden auf der Grundlage von Patientengesprächen und den in der Literatur beschriebenen Symptomen entwickelt.

Parallel zum Fragebogen erhielt jeder Patient ein ausführliches Aufklärungsschreiben, in dem die Fragestellung und Nutzen der Arbeit erklärt wurden. Zusätzlich wurden in einem persönlichen Datenblatt die Mutation und die AP-Werte, falls bekannt, abgefragt. Konnten diese Informationen durch den Patienten nicht angegeben werden, wurden diese über die vorhandenen Patientenunterlagen herausgesucht.

## **2.4 Genetische Untersuchung**

Voraussetzung für den Einschluss in diese Studie war das Vorliegen einer genetisch gesicherten HPP. Die Sequenzierung des TNSAP-Gens mittels „Multiplex ligation-dependent probe amplification“ (MLPA) wurde zum Großteil im „Zentrum Medizinische Genetik Würzburg“ durchgeführt. Die restlichen Patienten hatten die Ergebnisse der Sequenzierung von anderen zertifizierten Zentren. Die Mutationen der Patientenkohorte wurden mit dem aktuellen Stand der „The Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Gene Mutations Database“ verglichen und ins Verhältnis gesetzt [17]. Des Weiteren wurden zahlreiche wissenschaftliche Veröffentlichungen herangezogen, um die Mutationen einzuteilen und im richtigen Kontext zu bewerten.

## **2.5 Software zur Beurteilung des 3D-Modells**

Um die Mutationen der Patienten in das bereits erwähnte 3D-Modell einfügen zu können, wurden diese im Programm „Text Wrangler“ bearbeitet. Die Mutationen konnten dann an der jeweiligen Stelle der Aminosäuresequenz eingefügt werden. Die dadurch neu entstandene Aminosäuresequenz wurde durch den „Swiss Model Automatic Modelling Mode“ modelliert [34]. Dieses Modell des Proteins wurde im Computerprogramm „Chimera“ auf das Modell einer menschlichen placentaren alkalischen Phosphatase gelegt. In weiteren Schritten wurden mit dem Programm Chimera das 3D-Modell erstellt und auch die genauen Positionen der Mutationen und ihr Verhalten in ihrer Umgebung farbig markiert.

## **2.6 Statistische Arbeit**

Die Antworten des Fragebogens wurden in das Computerprogramm „Numbers“ von Apple eingegeben, anschließend wurden die Daten in das Computer Statistikprogramm „IBM SPSS Statistics 22“ übertragen. Die Diagramme wurden mit dem Computerprogramm „Excel“ von Microsoft erstellt und die Arbeit im Programm „Word“ von Microsoft geschrieben. Als begleitender Bioinformatiker stand während der Auswertung Dr. Michael Schneider vom König-Ludwig-Haus in Würzburg zur Verfügung. Das Kollektiv wurde anhand der Lokalisation und Art der Mutationen in

fünf Gruppen à 12 bis 15 Patienten eingeteilt. Die Einteilung in die Gruppen erfolgte anhand der Lokalisation und Art der Mutationen und wird im weiteren Verlauf der Arbeit noch näher erklärt. Aufgrund der Einteilung in kleinere Subgruppen und dadurch fehlender Signifikanz, wurden die Ergebnisse rein deskriptiv beschrieben.



### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Zusammensetzung der Kohorte**

Insgesamt wurden 77 Patienten angeschrieben, 67 Fragebögen sind ausgefüllt und innerhalb des vorgesehenen zeitlichen Rahmens zurückgeschickt worden. Das entspricht einer Rücklaufquote von 87%. Zunächst wurden die zurückgesendeten Fragebögen auf Vollständigkeit überprüft. Mehr als zwei Drittel der Fragebögen waren vollständig ausgefüllt, bei weniger als einem Drittel blieben einzelne Fragen offen. Die 67 Fragebögen wurden von 46 weiblichen und 21 männlichen Patienten ausgefüllt. Von jedem dieser Patienten lag eine genetische Untersuchung des TNSAP-Gens vor. Bei zwei Patienten ergab die Mutationsanalyse nur einen Polymorphismus, dem bislang keine funktionelle Relevanz zugeordnet wird. Deshalb wurden diese zwei Fragebögen aus der Auswertung genommen. Die Kohorte bestand also aus 65 Patienten, entsprechend 68% Frauen und 32% Männer. Drei Patienten waren zum Zeitpunkt der Befragung unter 19 Jahren, eine weibliche (w) und zwei männliche (m), fünf zwischen 20 und 29 Jahren (zwei w/drei m), 17 zwischen 30 und 39 Jahren (acht w/neun m), 22 zwischen 40 und 49 Jahren (19 w/drei m), neun zwischen 50 und 59 Jahren (sieben w/zwei m), fünf zwischen 60 und 69 Jahren (vier w/ein m) und zwischen 70 und 79 Jahren vier (drei w/ein m) Patienten. Das Alter lag im Mittel bei 44 Jahren. 74% der Befragten konnten ihren AP-Wert angeben, alle waren erniedrigt. Die restlichen Patienten konnten dazu keine Angabe machen, da sie ihre Blutwerte nicht vorliegen hatten.

##### **3.1.1 Auswertung der gesamten Kohorte**

Zunächst wird das gesamte Patientenkollektiv an Hand der drei Themenkomplexe „Zahnstatus“, „Schmerzen und Frakturen“ und „Psychisches Wohlbefinden“ beschrieben.

### 3.1.2 Zahnstatus

20% der Patienten hatten einen verfrühten Milchzahnausfall, von dem insbesondere die Frontzähne betroffen waren. Diese Patienten benötigten auch schon vor dem 18. Lebensjahr ihren ersten Zahnersatz. Insgesamt litten 74% an Karies, 82% an Parodontose und 72% besaßen Zahnersatz. 31% der Patienten berichteten von lockeren Zähnen.

### 3.1.2 Schmerzen und Frakturen

In der folgenden Abbildung 3.1 ist die Schmerzskala der Patientenkohorte abgebildet. Die Skala hat eine Rangfolge von eins bis zehn. Eins bedeutet keine, zehn sehr starke muskuloskeletale Schmerzen. Zwei Patienten haben keine Werte angegeben.

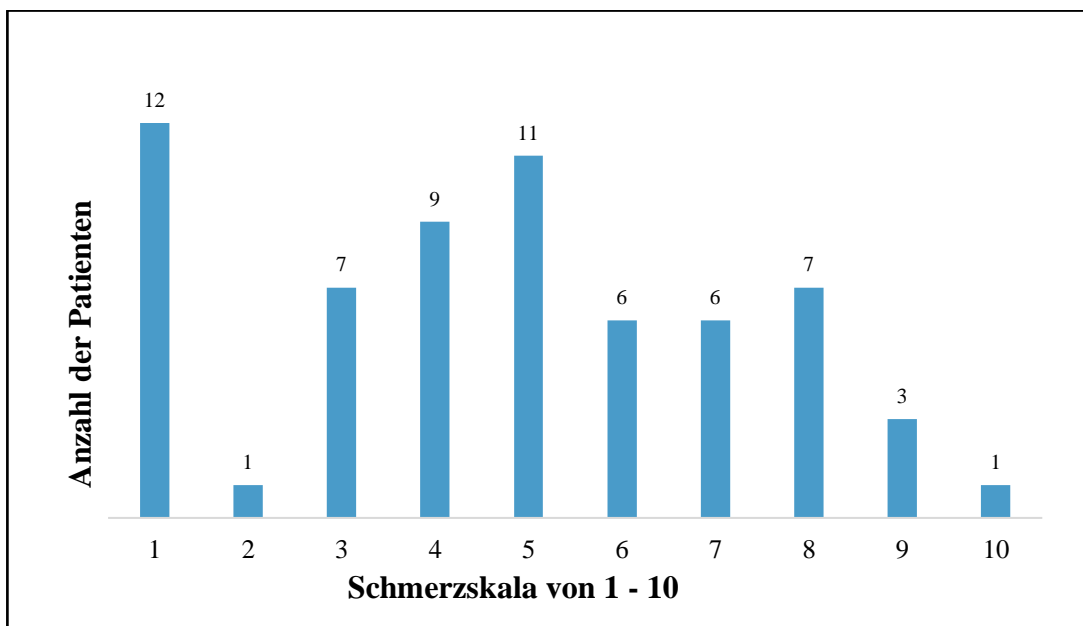
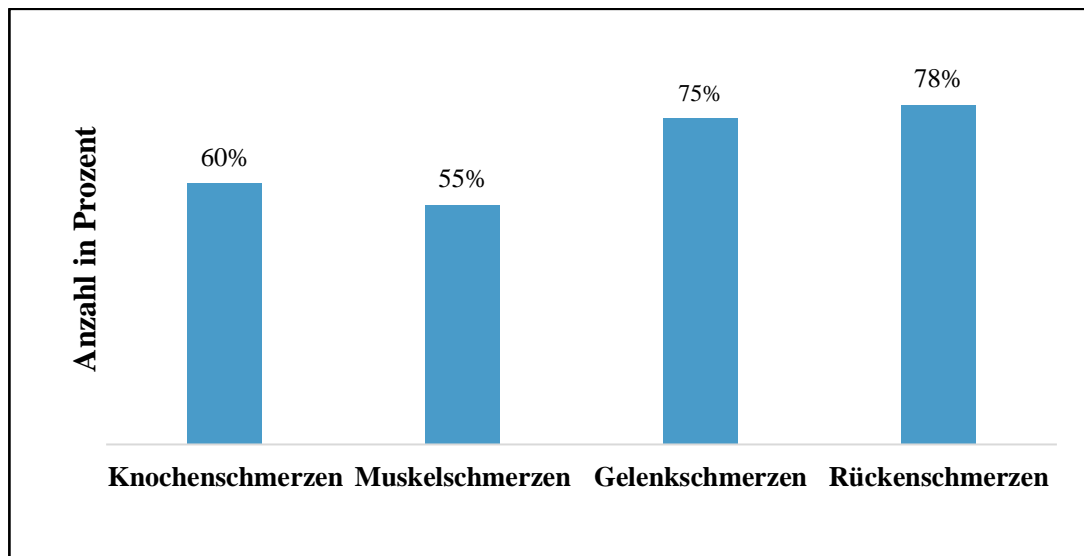


Abb. 3.1: Schmerzskala der gesamten Patientenkohorte

Die Abbildung zeigt, dass sich 60% der Patienten mit ihren Schmerzen im Mittelfeld, also zwischen den Werten drei und sieben befanden und somit wenige bis mittelmäßige Schmerzen hatten. Bei 46% der Patienten waren die Schmerzen unabhängig von den Jahreszeiten und 38% empfanden im Winter stärkere Schmerzen. Wellenartige

Schmerzen, also Zeiten mit stärkeren und wieder schwächeren Schmerzen, hatten 43%. Etwa die Hälfte der befragten Personen (51%) nahmen Schmerzmedikamente ein, wobei die Patienten auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und vereinzelt schwächere Opioide zurückgegriffen haben. Die folgende Abb. 3.2 zeigt die Verteilung der Schmerzen auf die verschiedenen Komponenten des Skelettsystems. Hier war eine Mehrfachnennung möglich.



*Abb. 3.2: Unterschiedliche Lokalisationen der Schmerzen am Körper*

Knapp führend waren die Rückenschmerzen mit 78% gefolgt von Gelenkschmerzen, etwas seltener genannt wurden Muskel- und Knochenschmerzen. Diese Häufigkeitsangaben variierten aber nicht stark. Die nachstehende Abb. 3.3 zeigt die Schmerzverteilung während und nach einer körperlichen Betätigung sowie in Ruhe. Hier war eine Mehrfachnennung möglich.

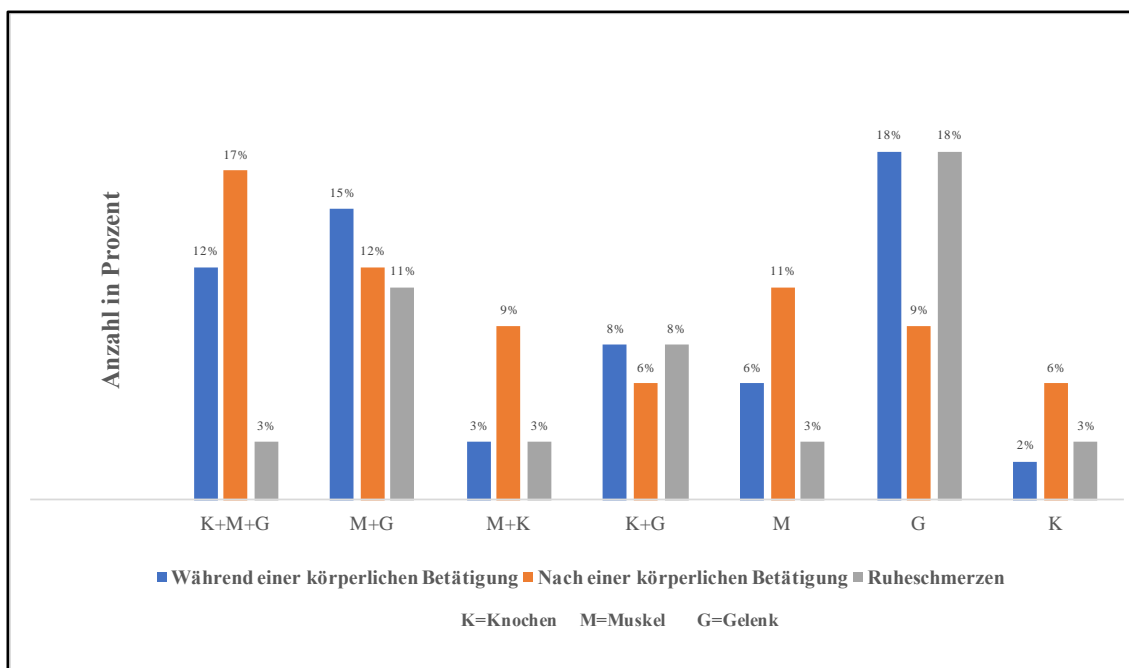


Abb. 3.3: Schmerzen an Knochen, Muskeln und Gelenken während, nach einer körperlichen Aktivität sowie in Ruhe

64 % der Patienten gaben an, während einer Betätigung wie Laufen, Putzen oder Sport Schmerzen zu verspüren. Die Abbildung zeigt, dass am häufigsten die Gelenkschmerzen gefolgt von den Muskelschmerzen auftraten. Schmerzen nach einer Belastung hatten 70% und gaben diese vermehrt in allen drei Bereichen an. Allgemein schwanden die Schmerzen bei längerer Belastungspause. Allerdings imponierte weiterhin der Gelenkschmerz, der auch in Ruhe eine starke Belastung für die Patienten darstellte. Danach folgte die Kombination aus Muskel- und Gelenkschmerz.

34% der Patienten berichteten von einer Hyperflexibilität ihrer Gelenke. Hiervon spricht man dann, wenn ein erwachsener Patient z. B. mit dem rechten Daumen den rechten Unterarm durch Überstreckung ohne Probleme berühren oder mit ausgestreckten Beinen seine beiden Handflächen auf den Boden legen kann.

49% der Patienten hatten bereits Knochenbrüche erfahren, davon 19 Frauen zwischen 31 und 79 Jahren und elf männliche Patienten zwischen zwölf und 74 Jahren. Eine Patientin gab mit 24 Frakturen den Höchstwert an. Ermüdungsfrakturen wurden von 22% der befragten Personen angegeben. Von einer verlängerten Heilung ihrer Frakturen berichteten 22%, diese Patienten sind alle weiblich und zwischen 31 und 73 Jahren alt.

14% hatten auch nach Ausheilung der Frakturen Schmerzen und Bewegungseinschränkungen an der ehemaligen Frakturstelle, 8% erlitten an derselben Stelle wieder einen Bruch.

Es gaben 21% an, dass sie wegen der HPP und der damit verbundenen körperlichen Einschränkungen die Arbeitsstelle haben wechseln oder verfrüht berentet werden müssen.

### 3.1.3 Psychisches Wohlbefinden

Die Fragen sollten eruieren, wie Patienten ihre Lebensqualität einschätzten. Hierzu konnten die Patienten ebenfalls einen Zahlenwert zwischen eins und zehn ankreuzen, wobei die Zahl eins eine geringe und zehn eine sehr hohe Lebensqualität bedeutete.

Abb. 3.4 zeigt das Ergebnis der Befragung.

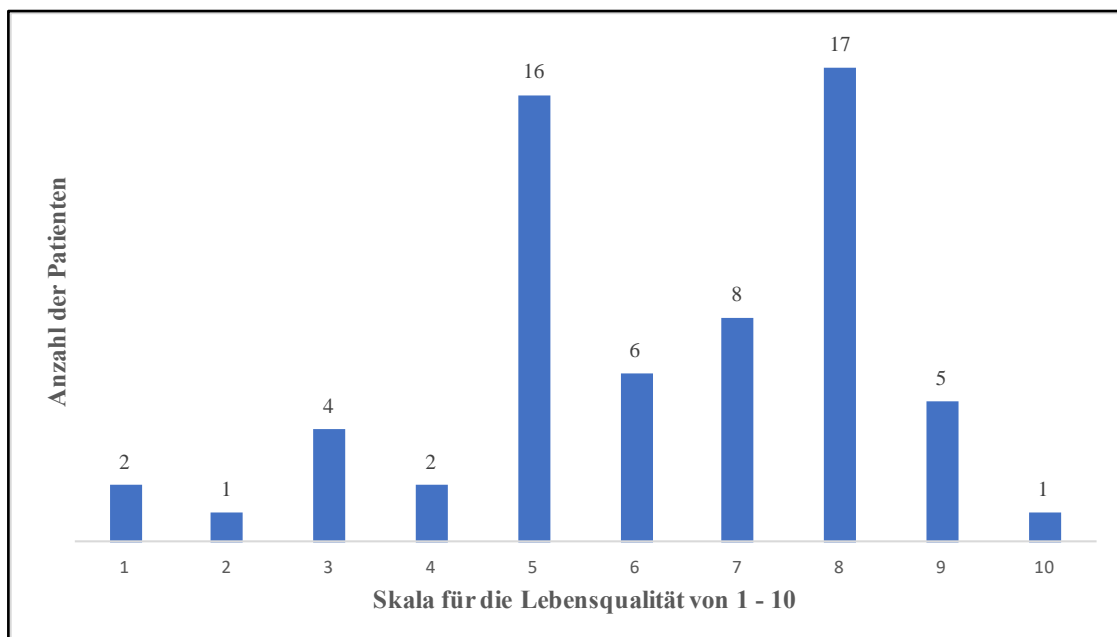


Abb. 3.4: Skala für die Lebensqualität der gesamten Patientenkohorte

Drei Personen machten hierzu keine Angaben. Neun Personen gaben eine Lebensqualität < fünf an, die restliche Kohorte kreuzten Werte  $\geq$  fünf an. Somit hatte ein Großteil der befragten Personen eine durchschnittliche bis hohe Lebensqualität.

Wie die Patienten ihre Lebensqualität im Vergleich zu vor zehn Jahren bewerteten ist in folgender Tabelle (Tab.) 3.1 zu sehen.

<b>Lebensqualität jetzt im Vergleich zu vor zehn Jahren</b>	
Besser	20%
Unverändert	14%
Schlechter	62%

*Tab. 3.1: Lebensqualität der gesamten Patientenkohorte im Vergleich zu vor zehn Jahren*

62% gaben an, dass ihre Lebensqualität in den vergangenen zehn Jahren schlechter geworden ist. Im Vergleich gab es nur 20%, die eine Verbesserung erfahren haben. In dieser Gruppe waren 77% unter 47 Jahren alt, davon waren 62% Frauen und 38% Männer. 51% der Patienten fühlten sich gelegentlich unverstanden oder isoliert. Auch waren 32% gelegentlich und 20% nie voller Energie. Hingegen waren doch mehr als 50% regelmäßig fröhlich und gut gelaunt.

63% der Patienten gaben an, dass ihre Leistungsfähigkeit im Vergleich zu Gleichaltrigen vermindert war. Es sprachen 48% von einer ständigen Verminderung ihrer Leistungsfähigkeit. Zudem hatten 60% regelmäßig traurige Verstimmungen, die mehrere Tage bis Wochen andauern konnten. Hiermit assoziiert waren ständige Gedanken an die Erkrankung, die mögliche Einschränkungen in der Zukunft oder auch die Sorge um die Kinder, an die man die HPP vererben könnte. 23% berichteten von Einschlafschwierigkeiten und 60% von Problemen mit dem Durchschlafen. Des Weiteren hatten 11% eine regelmäßige Übelkeit, 14% litten unter Appetitlosigkeit und 25% gaben Verdauungsstörungen an. Angstattacken erlebten 46% regelmäßig z.B. beim Treppensteigen, beim Gehen auf unbefestigten Wegen oder beim Überqueren von stark befahrenen Straßen. Angegebene Gründe dafür waren die eingeschränkte Mobilität und starke Schmerzen.

## **3.2 Übersicht über die Mutationen**

### **3.2.1 Einteilung der Mutationen in die unterschiedlichen Gruppen anhand ihrer Lokalisation in der Domäne**

Nachdem jede Mutation in das 3D-Modell übertragen und einer funktionellen Domäne zugeordnet wurde, konnten fünf Gruppen unter Berücksichtigung der Art der Mutation gebildet werden. Gruppe eins bis drei bezog sich dabei auf die jeweilige Lokalisation im 3D-Modell, Gruppe vier bestand aus Stopp-Mutationen und Gruppe fünf waren Patienten mit zwei Mutationen:

1. Gruppe: Calcium bindender Bereich
2. Gruppe: Katalytisches Zentrum = Aktives Zentrum

3. Gruppe: Dimerisierungsbereich = Homodimer Interface + Crown domain.

Die Bereiche von Homodimer Interface und Crown domain wurden deswegen zusammengelegt, weil sie sich strukturell und funktionell ähnlich sind. Sie liegen im Protein nahe beieinander, sodass eine Mutation in einem der beiden Bereiche ähnliche Folgen hervorruft.

4. Gruppe: Stopp-Mutationen.

Unter einer Stopp-Mutation versteht man eine Nonsense-Mutation. Hierbei kommt es nicht zu einem Austausch einer Aminosäure, sondern es entsteht ein Stopp-Codon [35]. Das Stopp-Codon ist ein Codon der Ribonukleinsäure, jedoch gibt es dafür keine Transfer-RNA. Dies führt zum Ende einer Sequenz von Nukleotiden und die Translation während der Proteinbiosynthese in einer Zelle wird abgebrochen. Dies bedeutet das Ende für die Nukleotidsequenz, welche für das Protein codiert [36, 37].

5. Gruppe: Patienten mit zwei Mutationen = Mutationen in zwei Lokalisationen oder zusätzlich eine Stopp-Mutation.

### 3.2.2 Häufigkeit und Verteilung der Mutationen

Die folgenden Tabellen zeigen eine Übersicht über alle Mutationen, die in dieser Arbeit vorkommen und behandelt wurden. Die Mutationen wurden in fünf Gruppen aufgeteilt, die unter Punkt 3.2.1 bereits genauer erklärt worden sind.

<b>Katalytischer Bereich</b>	<b>n</b>
Exon 3: c.98C>T, p.Ala33Val	1
Exon 5: c.299C>T, p.Thr100Met	2
Exon 5: c.379A>G, p.Thr127Ala	1
Exon 6: c.500C>T, p.Thr167Met	1
Exon 6: c.526G>A, p.Ala176Thr	3
Exon 6: c.530C>T, p.Ala177Val	1
Exon 9: c.876-881delAGGGGA, p.Gly293_Asp294del	1
Exon 10: c.1001G>A, p.Gly334Asp	2
Exon 10: c.1130C>T, p.Ala377Val	1

*Tab. 3.2: Übersicht über die Mutationen, die dem katalytischen Bereich zugeordnet wurden*

<b>Calcium bindender Bereich</b>	<b>n</b>
Exon 5: c.422C>A, p.Thr141Asn	1
Exon 6: c.571G>A, p.Glu191Lys	8
Exon 7: c.667C>T, p.Arg223Trp	1
Exon 7: c.746G>T, p.Gly249Val	1
Exon 9: c.874C>A, p.Pro292Thr	1

*Tab. 3.3: Übersicht über die Mutationen, die dem Calcium bindenden Bereich zugeordnet wurden*



<b>Dimerisierungsbereich</b>	<b>n</b>
Exon 3: c.119C>VT, p.Ala40Val	1
Exon 4: c.203C>T, p.Thr68Met	2
Exon 4: c.211C>A, p.Arg71Ser	1
Exon 4: c.212G>A, p.Arg71His	1
Exon 10: c.1171C>T, p.Arg391Cys	1
Exon 11: c.1250A>G, p.Asn417Ser	6
Exon 11: c.1283G>T, p.Arg428Leu	3
Exon 12: c.1310C>T, p.Ala437Val	1
Exon 12: c.1427A>C, p.Glu476Ala	1

*Tab. 3.4: Übersicht über die Mutationen, die dem Dimerisierungsbereich zugeordnet wurden*

<b>Stopp - Mutation</b>	<b>n</b>
Exon 2: c.3G>A, p.Met1Ile	1
Intron 6: c.648+1G>A donor Splice	1
Exon 8: c.793-19A>G acceptor Splice site	1
Exon 10: c.1114_1115delCT; p.Leu372Aspfs*32	1
Exon 11: c.1282C>T, p.Arg428Stop	2
Exon 12: c.1323C>A, p.Tyr441Stop	1

*Tab. 3.5: Übersicht über die Stopp - Mutationen*

<b>Kombination aus 2 Mutationen</b>		<b>n</b>
Exon 4: c.203C>T, p.Thr68Met	Exon 6: c.526G>A, p.Ala176Thr	1
Exon 4: c.211C>A, p.Arg71Ser	Exon 6: c.571G>A, p.Glu191Lys	1
Exon 5: c.379A>G, p.Thr127Ala	Exon 6: c.526G>A, p.Ala176Thr	1
Exon 6: c.500C>T, p.Thr167Met	Exon 6: c.571G>A, p.Glu191Lys	2
Exon 6: c.526G>A, p.Ala176Thr	Exon 7: c.661G>T, p.Gly221Cys	1
Exon 6: c.526G>A, p.Ala176Thr	Exon 11: c.1282C>T, p.Arg428Stop	2
Exon 6: c.542C>T, p.Ser181Leu	Exon 9: c.920C>T, p.Pro307Leu	1
Exon 6: c.571G>A, p.Glu191Lys	Exon 6: c.535H>A, p. Ala179Thr	1
Exon 6: c.571G>A, p.Glu191Lys	Exon 10: c.1130C>T, p.Ala377Val	1
Exon 6: c.571G>A, p.Glu191Lys	Exon 10: c.1001G>A, p.Gly334Asp	3
Exon 8: c.793-19A>G acceptor Splice site	Exon 9: c.874C>A, p.Pro292Thr	2

*Tab. 3.6: Übersicht über die Kombination aus zwei Mutationen sowie Stopp-Mutationen*

Insgesamt wurden bei den 65 Patienten 81 Mutationen gefunden, 44 davon sind unterschiedlich, 16 Patienten zeigten zwei und 49 eine Mutation.

### 3.2.3 Verteilung der Mutationen auf die Exons

Ein Exon stellt einen Abschnitt auf einer DNA dar, der im weiteren Verlauf in eine mRNA umgewandelt wird. Exons sind nicht direkt miteinander verbunden, zwischen ihnen findet sich jeweils ein Intron [38]. Die Verteilung auf die unterschiedlichen Exons der vorliegenden Mutationen stellte sich wie folgt in Abb. 3.5 dar.

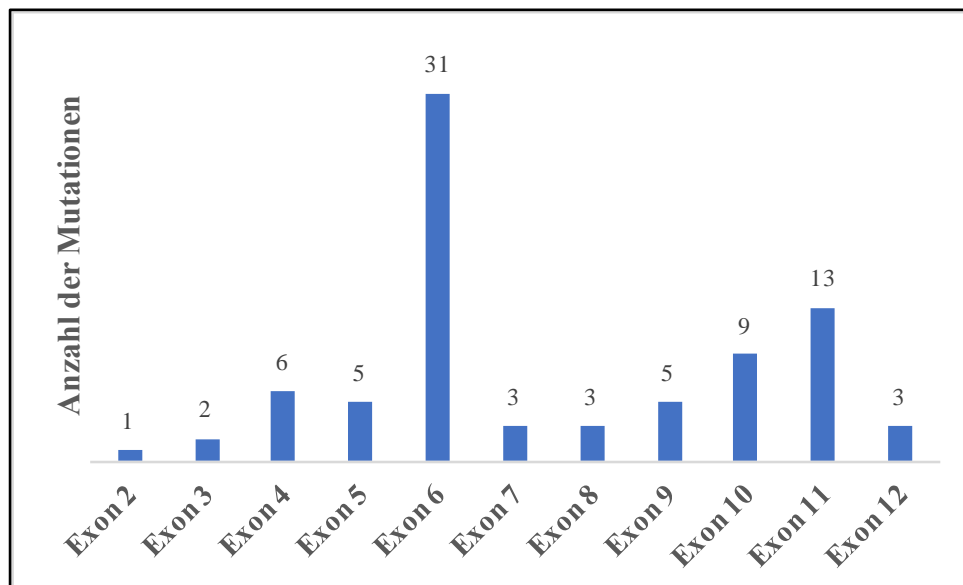


Abb. 3.5: Verteilung aller Mutationen der vorliegenden Kohorte auf die Exons

Im Exon sechs lagen mit einer Anzahl von 31 die meisten Mutationen der Patienten, gefolgt von Exon elf und zwölf. Die wenigsten Mutationen fanden sich in den Exons zwei und drei, im Exon eins lag keine Mutation.

### 3.2.4 Angaben der Patienten zum Alter der Erstdiagnose der HPP

Die Patienten wurden gefragt, in welchem Alter die Erstdiagnose HPP gestellt wurde. Anhand dieser Angaben und der bekannten Mutation(en) der Patienten konnte folgende Tab. 3.7 erstellt werden:

<b>Alter Erstdiagnose</b>	<b>1 Mutation</b>	<b>2 Mutationen</b>
Säugling	-	4
Kleinkind	1	6
Jugendlicher	-	-
Erwachsener	39	5
Keine Angabe	9	1
<b>Gesamt</b>	49	16

*Tab. 3.7: Angabe der Patienten der vorliegenden Kohorte, wann sie die Erstdiagnose HPP gestellt bekommen haben*

Die Anzahl der Betroffenen, bei denen bereits im Säuglings- oder Kindesalter die Diagnose bekannt war, lag bei elf Personen. Die Tabelle zeigt, dass gerade die kindlichen Formen mit meist zwei Mutationen auftraten. Anhand der Darstellung kann auch gezeigt werden, dass 44 Patienten erst im Erwachsenenalter mit der Diagnose einer HPP konfrontiert wurden.

### 3.2.5 Biographische Daten der fünf Gruppen

Die folgende Tab. 3.8 zeigt eine Übersicht über die biographischen Daten der jeweiligen Gruppen.

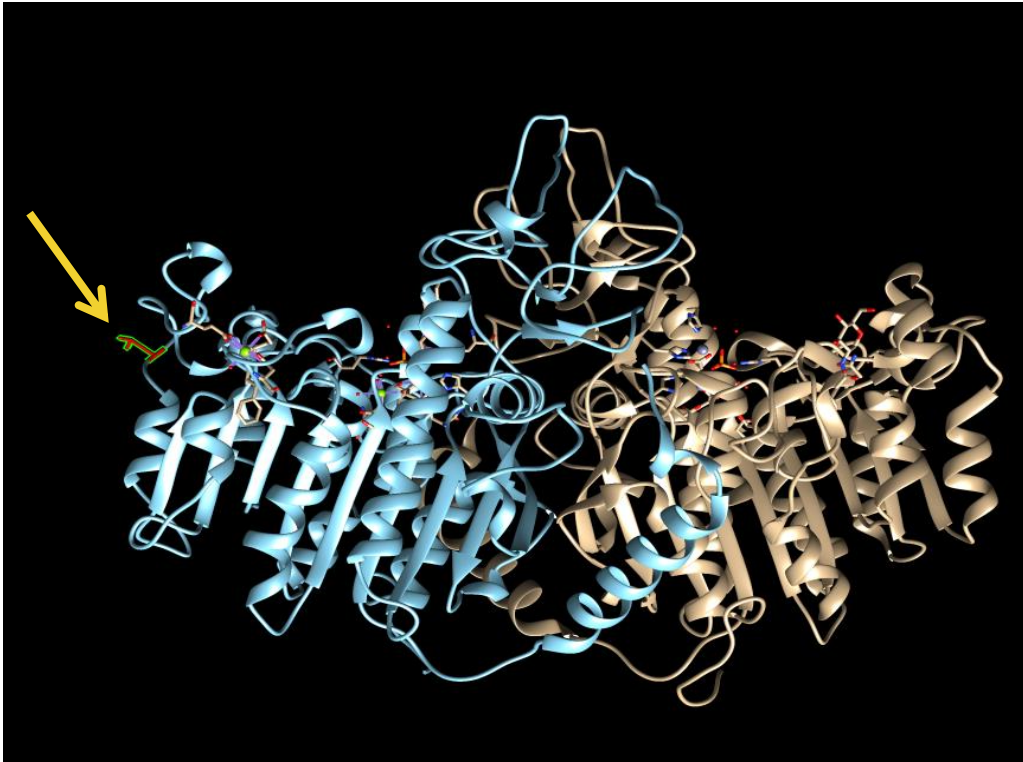
	<b>n</b>	<b>Weiblich</b>	<b>Männlich</b>
Calcium bindender Bereich	12	9	3
Katalytisches Zentrum	13	9	4
Dimerisierungsbereich	17	13	4
Stopp – Mutation	7	5	2
Zwei Mutationen	16	8	8

*Tab. 3.8: Biographische Übersicht der fünf Gruppen, die anhand der Lage der Mutation im Hinblick auf die funktionellen Domänen gebildet wurden*

Der Dimerisierungsbereich stellte mit n=17 die größte Gruppe dar, danach folgten die Gruppen mit zwei Mutationen und Mutationen im katalytischen Zentrum.

### 3.2.6 Exemplarische Darstellung einer Mutation im 3D-Modell

Vorbild war das Modell einer humanen plazentaren Alkalischen Phosphatase [21]. Die Abb. 3.6 zeigt die Mutation c.422C>A, p.Thr141Asn. Diese befindet sich im Calcium bindenden Bereich und stammt aus der vorliegenden Patientenkohorte.



*Abb. 3.6: Mutation im Calcium bindenden Bereich*

### 3.3 Ergebnisse und Auswertung der fünf Gruppen

#### 3.3.1 Zahnstatus

Abbildung 3.7 gibt eine Übersicht zum Zahnstatus der fünf Gruppen.

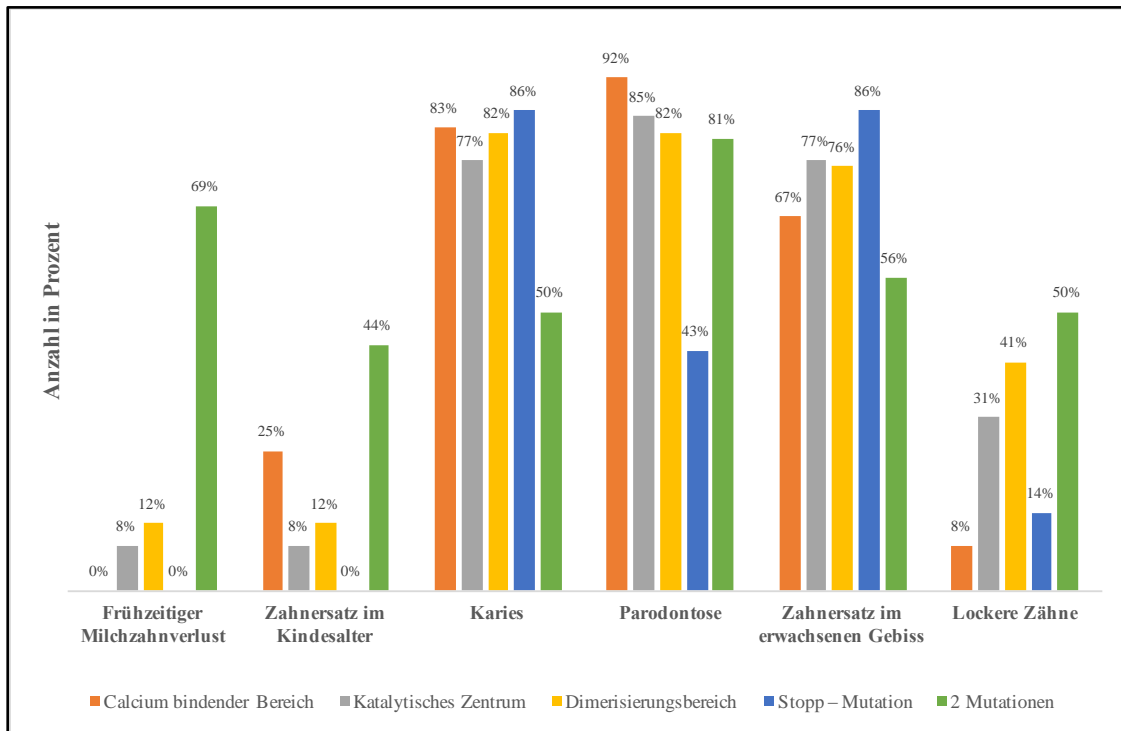


Abb. 3.7: Angaben zum Zahnstatus der fünf Gruppen

Die Gruppe von Patienten mit zwei Mutationen führte im Bereich des frühzeitigen Zahnverlustes mit 69% der Patienten, beim Zahnersatz im Kindesalter mit 44% und bei der Angabe zu lockeren Zähnen mit 50% der Patienten. Jedoch wurden die Zahnkomplikationen in dieser Gruppe im Laufe des Alters weniger. So gaben nur etwa die Hälfte dieser Befragten an, an Karies zu leiden. Auch 25% der Patienten mit einer Mutation im Calcium bindenden Bereich hatten schon im Kindesalter Zahnersatz. Jedoch litt die überwiegende Mehrzahl dieser Personen an Karies und Parodontose. Auch hatten alle Gruppen, bis auf die Patienten mit Stopp-Mutationen, starke Symptome der Parodontose. Die Gruppe der Stopp-Mutationen erlebten keine Zahnprobleme im Kindesalter, jedoch schien eine Zunahme der zahnärztlichen Beschwerden im Erwachsenenalter bis hin zum vermehrten Gebrauch von Zahnersatz möglich.

### 3.3.2 Schmerzen und Frakturen

Die folgende Abb. 3.8 zeigt eine Schmerzskala mit einer Rangfolge von eins bis zehn, eins sind keine und zehn sehr starke Schmerzen.

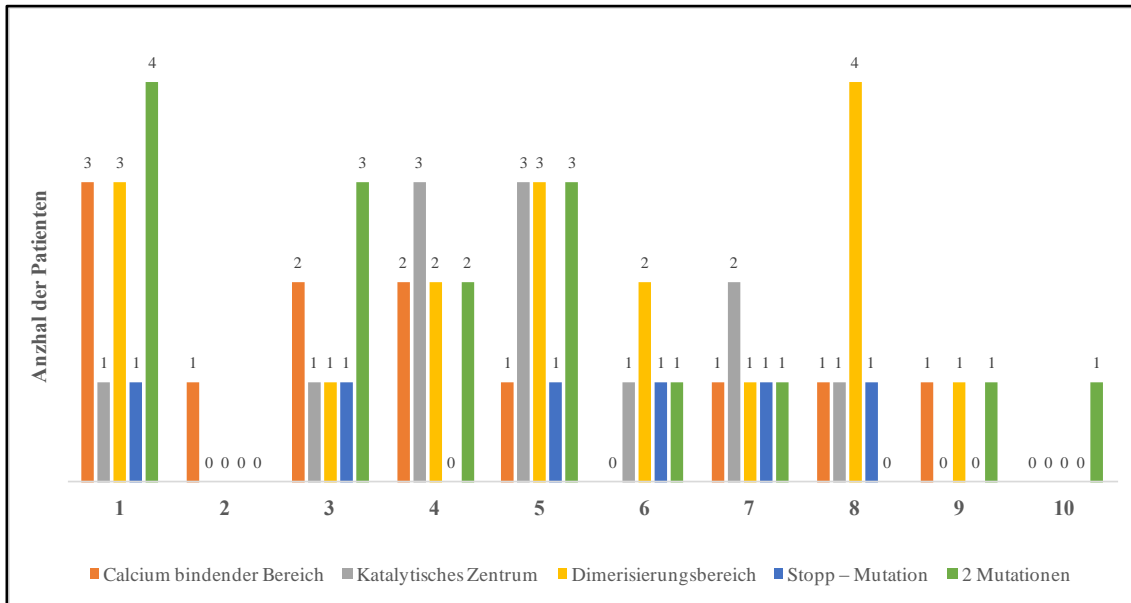


Abb. 3.8: Schmerzskala der fünf Gruppen

Sowohl in der Gruppe des Dimerisierungsbereiches sowie bei den Stopp-Mutationen hatte jeweils ein Patient keinen Wert angegeben. 83% der zwölf Patienten, die keine Schmerzen angegeben hatten, waren unter 43 Jahren alt, davon waren 67% Frauen und 33% Männer. Die Abbildung zeigt, dass in allen Gruppen, die durch die unterschiedliche Lage der Mutation im Protein definiert wurden, die Schmerzen gleichmäßig verteilt waren und sich keine relevanten Unterschiede aufzeigten. Grundsätzlich ist zu sagen, dass weniger Schmerzen angegeben wurden desto je jünger die Patienten waren.

Die folgende Abb. 3.9 zeigt eine Differenzierung der unterschiedlichen Schmerzen und deren Lokalisation im Körper.

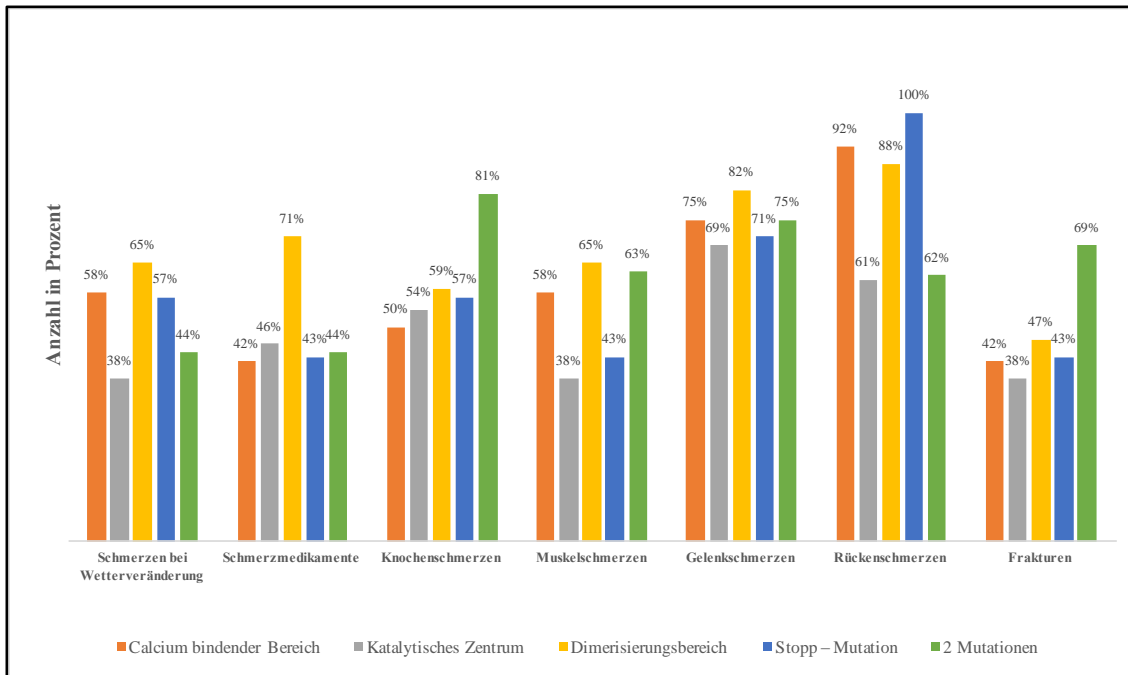


Abb. 3.9: Angaben zu Schmerzen und Frakturen der fünf Gruppen

Alle fünf Gruppen gaben eine Zunahme ihrer Schmerzen bei Wetterveränderungen an, insbesondere beim Wechsel vom Sommer zum Winter. Die Patienten des Dimerisierungsbereiches nahmen mit 71% die meisten Schmerzmedikamente und waren auch führend bei den Muskel- und Gelenkschmerzen. Die Gruppe mit zwei Mutationen gab die stärksten Knochenschmerzen an und hatte auch die meisten Frakturen erlebt. An den Gelenk- und Rückenschmerzen litten alle fünf Gruppen mit einer großen Prozentzahl. Die katalytische Gruppe nannte in allen Punkten die geringsten Schmerzen. Alle fünf Gruppen verspürten in relativ ähnlicher Verteilung sowohl Schmerzen in Ruhe, während einer Aktivität sowie nach einer körperlichen Anstrengung. Eine Ermüdungsfraktur wurde von 50% der Patienten mit zwei Mutationen angegeben, im Dimerisierungsbereich waren es 24%, im Calcium bindenden Bereich und katalytischen Bereich jeweils nur 8%. Die Patienten erlebten diese Art von Frakturen besonders am Mittelfuß sowie an Tibia und Fibula.



### 3.3.3 Psychisches Wohlbefinden

Beim Thema Lebensqualität konnten die Patienten einen Zahlenwert zwischen eins und zehn ankreuzen, wobei die Zahl eins eine geringe und zehn eine sehr hohe Lebensqualität bedeutet. Folgende Abb. 3.10 zeigt das Ergebnis der Befragung.

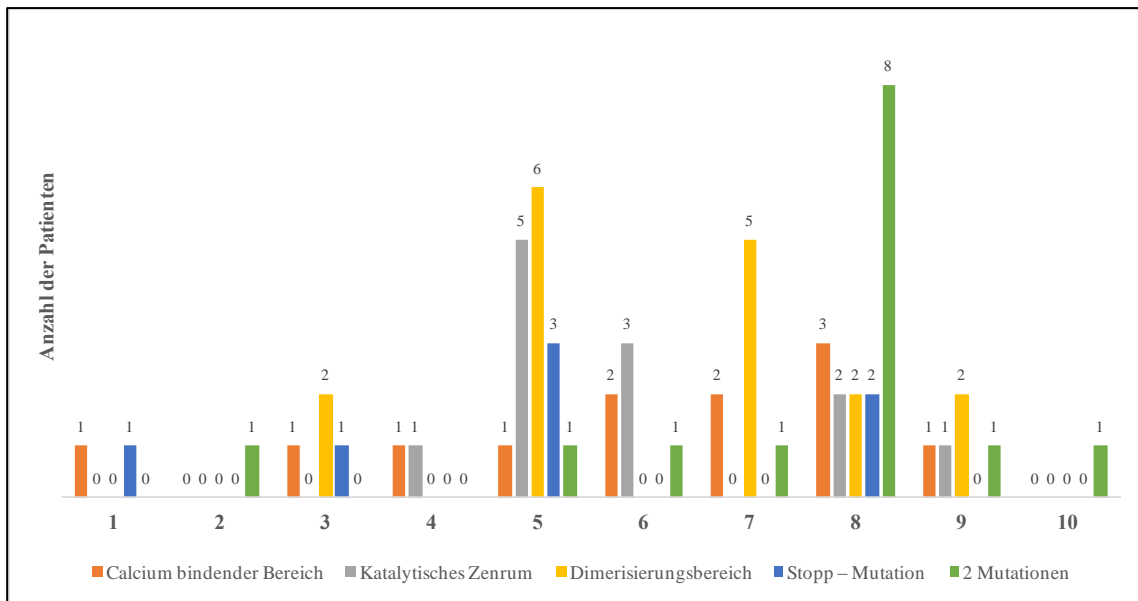


Abb. 3.10: Angaben zur Lebensqualität der fünf Gruppen

Ein Patient mit einer Mutation im katalytischen Zentrum sowie zwei Patienten mit zwei Mutationen hatten keinen Wert angegeben. Patienten aus allen Gruppen nannten vereinzelt Werte < fünf. Eine große Anzahl von Patienten mit zwei Mutationen empfanden eine gute Lebensqualität. 73% der elf Patienten, die Werte  $\geq$  sieben angegeben hatten, waren unter 50 Jahren alt. Die restlichen Gruppen markierten Werte  $\geq$  fünf bis neun und vermittelten damit eine durchschnittliche bis gute Lebensqualität. Die nachstehende Abb. 3.11 stellt die Ergebnisse rund um das psychische Wohlbefinden der Patienten dar.

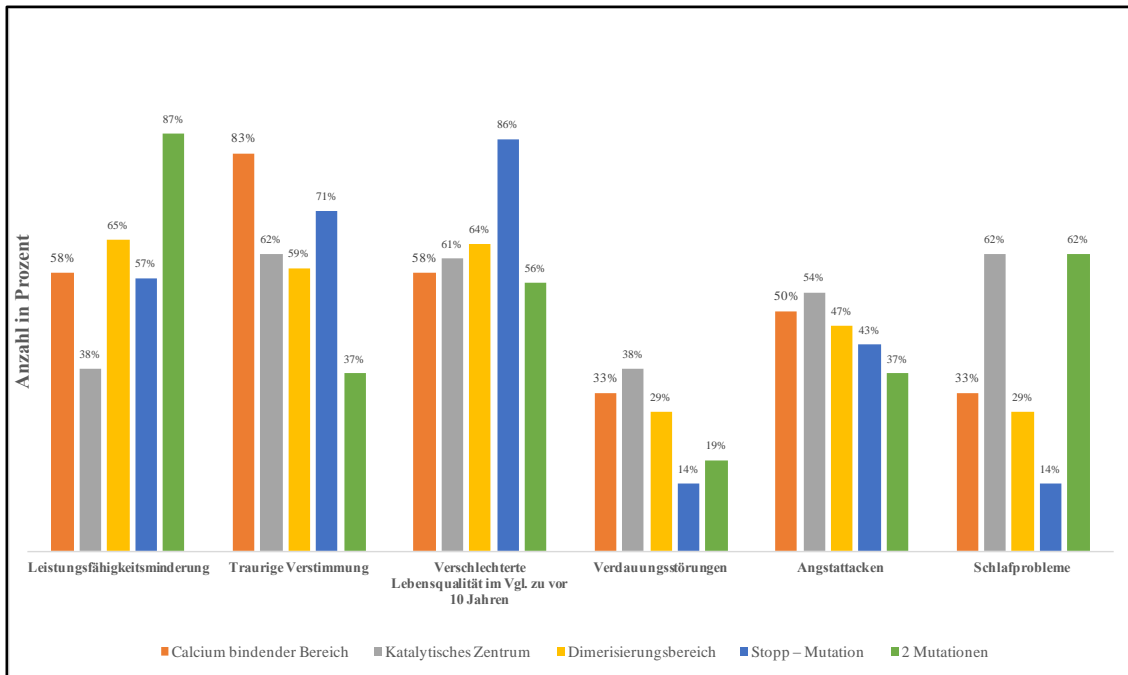


Abb. 3.11: Angaben zum psychischen Wohlbefinden der fünf Gruppen

Die Abbildung zeigt, dass alle Gruppen eine Leistungsfähigkeitsminderung im Vergleich zu gleichaltrigen Personen, regelmäßig eine traurige Verstimmung und eine verschlechterte Lebensqualität im Vergleich zu vor 10 Jahren verspürten. Verdauungsstörungen wurden von den Gruppen eher selten genannt, etwa jeder zweite berichtete von Angstattacken. Patienten mit Mutationen im katalytischen Zentrum sowie mit zwei Mutationen berichteten, dass sie aufgrund immer kreisender Gedanken um die Familie, ihre Erkrankung und die Zukunft keinen ruhigen Schlaf fanden.

### 3.5 Patienten mit dominant negativen Mutationen im ALPL-Gen

Im folgenden Abschnitt wurden die Mutationen auf ihre dominant negative Wirkung untersucht. Die Orientierung, der als dominant negativ geltenden Mutationen, erfolgte anhand der „The Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Gene Mutations Database“ [17]. Anhand dieser Tabelle wurden erneut zwei unterschiedliche Gruppen eingeteilt, die im folgenden Abschnitt beschrieben werden. Die Einteilung erfolgte in die „dominant negative Gruppe“, das heißt die Mutationen besitzen einen dominant negativen Effekt im ALPL-Gen, und in die „nicht dominant negativ Gruppe“, die

keinen dominant negativen Effekt besitzen.

### 3.5.1 Biographische Daten

Die folgende Tab. 3.9 zeigt eine biographische Übersicht der beiden Gruppen.

	<b>n</b>	<b>Weiblich</b>	<b>Männlich</b>
Dominant negative Gruppe	12	9	3
Nicht dominant negative Gruppe	16	12	4

*Tab. 3.9: Biographische Übersicht der „dominant negativen“ und „nicht dominant negativen“ Gruppe*

Die „dominant negative Gruppe“ hatte zwölf Patienten. Der Altersdurchschnitt der „dominant negativen Gruppe“ betrug 45 Jahre, in der „nicht dominant negativen Gruppe“ 47 Jahre. Die angegebenen AP-Werte waren bei allen Patienten erniedrigt.

### 3.5.2 Mutationen und ihre Lokalisationen

Die folgende Tab. 3.10 zeigt die entsprechenden Mutationen, die der „dominant negativen Gruppe“ und der „nicht dominant negativen Gruppe“ zugeordnet wurden.

<b>Dominant negativ</b>		
<i>Mutation</i>	<i>n</i>	<i>Lokalisation in der Domäne</i>
Exon 4: c.212G>A, p.Arg71His	1	Dimerisierungsbereich
Exon 5: c. 299C>T, p.Thr100Met	2	Katalytisches Zentrum
Exon 10: c.1001G>A, p.Gly334Asp	2	Katalytisches Zentrum
Exon 11: c.1250A>G, p.Asn417Ser	6	Dimerisierungsbereich
Exon 12: c.1427A>C, p.Glu476Ala	1	Dimerisierungsbereich
<b>Nicht dominant negativ</b>		
Exon 2: c.3G>A, p.Met1Ile	1	Stopp-Mutation
Exon 3: c.119C>VT, p.Ala40Val	1	Dimerisierungsbereich
Exon 6: c.526G>A, p.Ala176Thr	3	Katalytisches Zentrum
Exon 6: c.571G>A, p.Glu191Lys	8	Calcium-Bereich
Exon 7: c.667C>T, p.Arg223Trp	1	Calcium-Bereich
Exon 7: c.746G>T, p.Gly249Val	1	Calcium-Bereich
Exon 10: c.117C>T, p.Arg391Cys	1	Dimerisierungsbereich

*Tab. 3.10: Übersicht der „dominant negativen“ und „nicht dominant negativen Mutationen“ im ALPL-Gen und ihre Verteilung auf die unterschiedlichen Domänen*

Die Mutationen der „dominant negativen Gruppe“ lagen in den Domänen, in denen eine Mutation mit hoher Wahrscheinlichkeit deutliche Folgen verursacht. Die „nicht dominant negative Gruppe“ zeigte eine sehr unterschiedliche Zusammensetzung der Mutationslokalisationen in den Domänen.

### 3.5.3 Vergleich der beiden Gruppen im Themenkomplex Zahnstatus

Die nachfolgende Abb. 3.12 stellt einen Überblick über den Zahnstatus beider Gruppen dar.

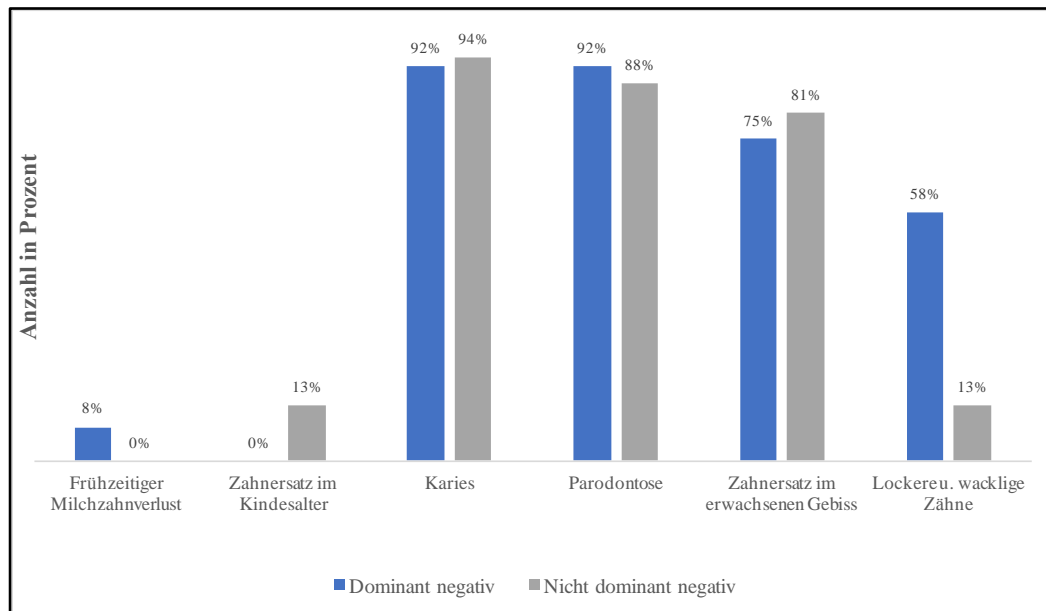


Abb. 3.12: Angabe zum Zahnstatus der „dominant negativen“ und „nicht dominant negativen“ Gruppe

8% aus der „dominant negativen Gruppe“ gaben einen frühzeitigen Milchzahnverlust an und 13% aus der „nicht dominant negativen Gruppe“ benötigten bereits im Kindesalter Zahnprothesen. Unter Karies, Parodontose und Zahnersatz litten beide Gruppen ähnlich stark. Aufgrund von Karies mussten sich 75% der „dominant negativen Gruppen“ und 69% der „nicht dominant negativen Gruppe“ schon vor dem 18. Lebensjahr zahnärztlich behandeln lassen. Ein wesentlicher Unterschied zeigte sich bei der Frage nach lockeren und wackligen Zähnen. Hier führte die „dominant negative Gruppe“ mit 58% der Patienten gegenüber 13% der „nicht dominant negativen Gruppe“. Ansonsten zeigte sich kein relevanter Unterschied.

### 3.5.4 Vergleich der beiden Gruppen im Themenkomplex Schmerzen und Frakturen

Die nächste Abb. 3.13 zeigt die Schmerzskala beider Gruppen. Die Skala hat eine Rangfolge von eins bis zehn, eins sind keine und zehn sehr starke Schmerzen.

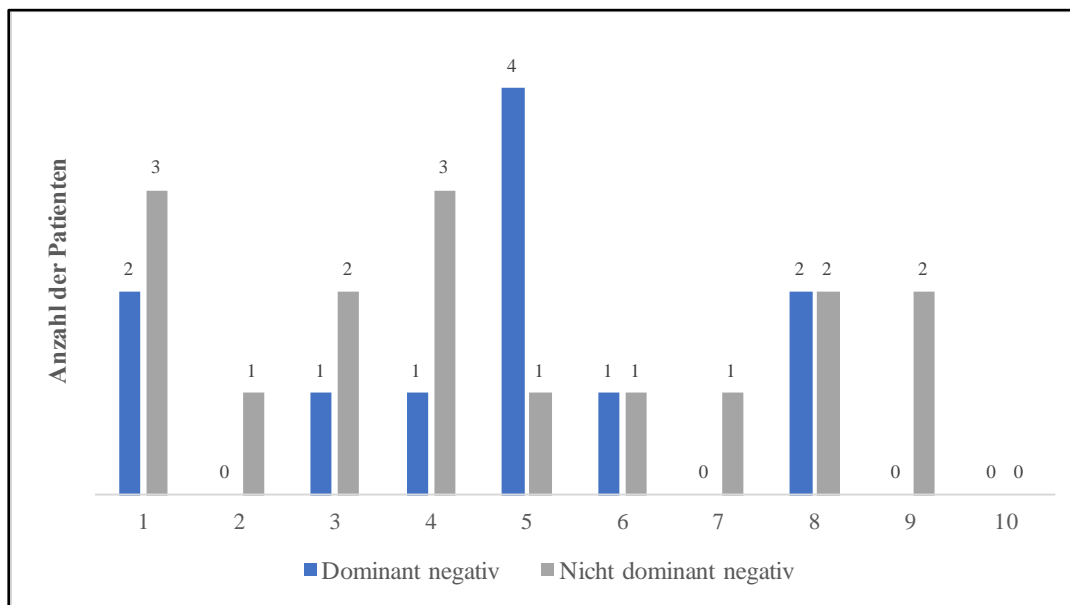


Abb. 3.13: Schmerzskala der „dominant negativen“ und „nicht dominant negativen“ Gruppe

Ein Patient aus der „dominant negativen Gruppe“ hatte keinen Wert angegeben. Der Großteil beider Gruppen gab Werte  $\leq$  fünf an und hatte somit keine bis wenige Schmerzen. Auch bei den Werten  $>$  fünf unterschieden sich die zwei Gruppen nicht.

Die folgende Abb. 3.14 stellt in einer Übersicht den Themenkomplex Schmerzen und Frakturen dar.

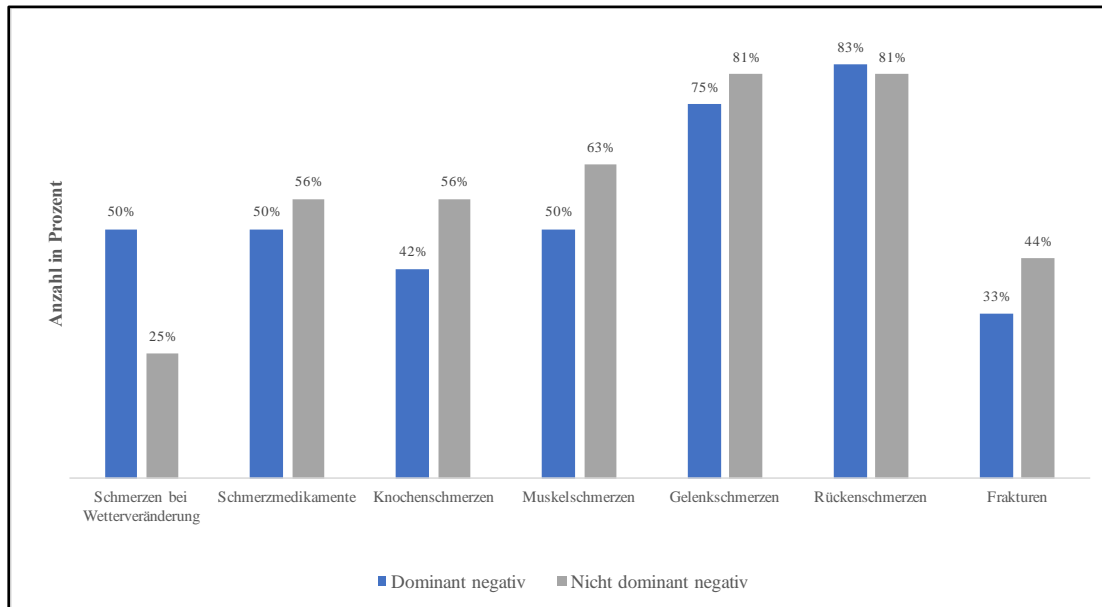


Abb. 3.14: Angaben zu Schmerzen und Frakturen der „dominant negativen“ und „nicht dominant negativen“ Gruppe

Bei fünf von sieben Themenkomplexen führten die Angaben der „nicht dominant negativen Gruppe“, insgesamt zeigte sich aber ein ähnliches Bild in beiden Gruppen. Auch bei den Angaben zu Schmerzen während und nach einer körperlichen Aktivität sowie bei längeren Ruhepausen lagen die zwei Gruppen gleich auf. Neben den 33% mit einer Fraktur gaben noch 6% aus der „dominant negativen Gruppe“ an, dass sie eine Ermüdungsfraktur hatten. In der „nicht dominant negativen Gruppe“ erlitten 44% eine Fraktur und 6% eine Ermüdungsfraktur.

### 3.5.5 Vergleich der beiden Gruppen im Themenkomplex Psychisches Wohlbefinden

Die folgende Abb. 3.15 veranschaulicht die Lebensqualität dieser Gruppe.

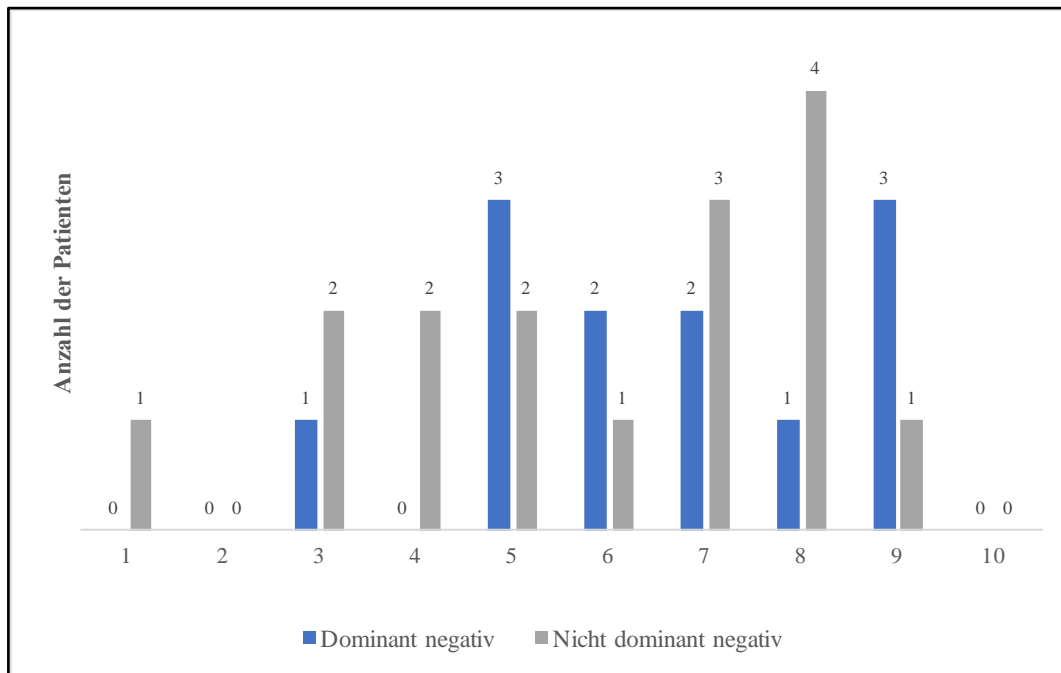
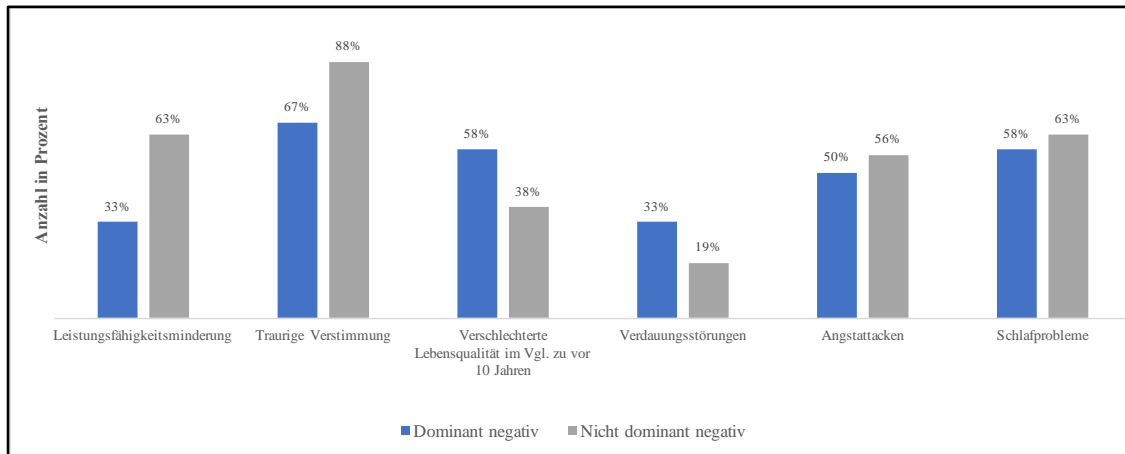


Abb. 3.15: Angaben zur Lebensqualität der „dominant negativen“ und „nicht dominant negativen“ Gruppe

Wenige Patienten beschrieben ihre Lebensqualität mit Werten < fünf. Die Mehrheit dieser Patienten stammte vermehrt aus der „nicht dominant negativen Gruppe“. Ein Großteil beider Gruppen gab Werte > fünf und hat somit eine durchschnittliche bis gute Lebensqualität.

Die nachstehende Abb. 3.16 zeigt die Unterschiede der beiden Gruppen im Themenkomplex psychisches Wohlbefinden.





*Abb. 3.16: Angaben zum psychischen Wohlbefinden der „dominant negativen“ und „nicht dominant negativen“ Gruppe*

Die „nicht dominant negative Gruppe“ berichtete mit einem deutlichen Unterschied im Vergleich zur anderen Gruppe von einer Herabsetzung ihrer Leistungsfähigkeit. Auch führte die Gruppe bei der Frage nach regelmäßiger trauriger Verstimmung, bei Angstattacken und den Schlafproblemen. 58% der „dominant negativen Gruppe“ gaben aktuell eine verschlechterte Lebensqualität im Vergleich zu vor zehn Jahren an und lagen damit vor der anderen Gruppe. Letztendlich zeigte sich aber bei beiden Gruppen ein ähnliches Bild.

### **3.6 Vergleich von Patienten mit und ohne verfrühten Milchzahnausfall als Hinweis auf eine besonders schwere Form der HPP**

Im folgenden Abschnitt wurden die Patienten mit und ohne verfrühten Milchzahnausfall näher untersucht und miteinander verglichen. Die folgende Tab. 3.11 gibt einen Überblick über die wesentlichen Unterschiede der Patienten mit und ohne verfrühten Milchzahnausfall.

	<b>Früher Milchzahnausfall</b>		<b>Kein früher Milchzahnausfall</b>	
<b>Gesamt</b>	13		52	
<b>Frauen</b>	54%		73%	
<b>Männer</b>	46%		27%	
	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
<b>Früher Milchzahnausfall</b>	100%	-	-	100%
<b>Mit Wurzel</b>	54%	15%	-	-
<b>Prothese deshalb notwendig</b>	54%	46%	-	-
<b>Zahnausfall im erwachsenen Gebiss</b>	38%	62%	15%	83%
<b>Karies</b>	54%	23%	79%	21%
<b>Parodontose</b>	100%		75%	23%
<b>Zahnersatz aktuell</b>	69%	31%	73%	27%
<b>Zähne wackeln</b>	77%	23%	23%	75%
<b>Knochenschmerzen</b>	85%	15%	54%	44%
<b>Muskelschmerzen</b>	69%	31%	52%	44%
<b>Gelenkschmerzen</b>	85%	15%	73%	27%
<b>Hyperflexibilität der Gelenke</b>	62%	38%	25%	75%
<b>Schmerzen / der Wirbelsäule</b>	69%	31%	81%	19%
<b>Fraktur</b>	69%	31%	44%	56%
<b>Davon Ermüdungsbruch</b>	54%	-	13%	-
<b>Verlängerte Heilung</b>	54%	15%	15%	27%
<b>Wiederholungsbruch*</b>	31%	38%	2,00%	46%
<b>Leistungsfähigkeit herabgesetzt</b>	85%	8,00%	58%	42%
*bei vorherigen Ermüdungsbruch				

*Tab. 3.11: Übersicht von klinischen Symptomen der Gruppe mit frühen Milchzahnverlust und der Gruppe ohne frühen Milchzahnverlust*

### **3.6.1 Patienten mit einem verfrühten Milchzahnausfall**

Dieses Kollektiv bestand aus 13 Patienten, der Altersdurchschnitt lag bei 38 Jahren. Bei 54% der Patienten waren die Milchzähne mit Wurzel ausgefallen, dabei handelte es sich zu 100% um die Frontzähne. Alle diese Patienten benötigten aufgrund ihres verfrühten Zahnausfalls Prothesen. Einen verfrühten Ausfall von Zähnen im bleibenden Gebiss hatten 38% in dieser Gruppe angegeben. Alle 13 Patienten litten unter Parodontose, dabei hatten 92% ihre ersten Symptome schon vor dem 35. Lebensjahr. Karies nannten 54%. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung trugen 69% einen Zahnersatz, 77% gaben

weiter an, dass ihre Zähne wackelten. Zudem hatten in der Gruppe 85% der Patienten Knochen-, 69% Muskel- und 85% Gelenkschmerzen. Des Weiteren litten 62% unter einer Hyperflexibilität ihrer Gelenke, und 69% der Patienten erwähnten Beschwerden mit dem Rücken. 69% hatten bereits Frakturen, 54% Ermüdungsbrüche, bei weiteren 54% kam es zu einer verlängerten Heilungszeit und bei 31% zu Wiederholungsfrakturen. Mit 85% der Patienten berichtete ein Großteil, dass ihre Leistungsfähigkeit im Vergleich zu gleichaltrigen Personen herabgesetzt war. Folgende Tabelle 3.12 zeigt die Mutationen, die wahrscheinlich einen verfrühten Milchzahnausfall zu Folgen hatten, und ihre Lokalisationen in der Domäne.

1. Mutation	Ort	2. Mutation	Ort
Exon 4: c.203C>T, p.Thr68Met	Di	Exon 6: c.526G>A, p.Ala176Thr	Ka
Exon 4: c.211C>A, p.Arg71Ser	Di	Exon 6: c.571G>A, p.Glu191Lys	Ca
Exon 4: c.212G>A, p.Arg71His	Di		
Exon 5: c.379A>G, p.Thr127Ala	Kat	Exon 6: c.526G>A, p.Ala176Thr	Ka
Exon 6: c.500C>T, p.Thr167Met	Kat	Exon 6: c.571G>A, p.Glu191Lys	Ca
Exon 6: c.526G>A, p.Ala176Thr	Kat	Exon 7: c.661G>T, p.Gly221Cys	Ca
Exon 6: c.526G>A, p.Ala176Thr	Kat	Exon 11: c.1282C>T, p.Arg428Stop	Sto
Exon 6: c.526G>A, p.Ala176Thr	Kat	Exon 11: c.1282C>T, p.Arg428Stop	Sto
Exon 6: c.530C>T, p.Ala177Val	Kat		
Exon 6: c.500C>T, p.Thr167Met	Kat	Exon 6: c.571G>A, p.Glu191Lys	Ca
Exon 6: c.571G>A, p.Glu191Lys	Ca	Exon 6: c.535H>A, p.Ala179Thr	Kat
Exon 6: c.571G>A, p.Glu191Lys	Ca	Exon 10: c.1130C>T, p.Ala377Val	Kat
Exon 8: c.793-19A>G acceptor Splice site	Sto	Exon 9: c.874C>A, p.Pro292Thr	Ca
„Di“ = Dimerisierungsbereich			
„Kat“ = Katalytisches Zentrum			
„Ca“ = Calcium bindender Bereich			
„Sto“ = Stopp – Mutation			

*Tab. 3.12: Mutationen, die einen verfrühten Milchzahnverlust bei den Patienten hervorgerufen haben*

Die Tabelle zeigt, dass elf Patienten mit einem verfrühten Milchzahnausfall zwei Mutationen besaßen.

### **3.6.2 Patienten mit keinem verfrühten Milchzahnausfall**

Die Gruppe bestand aus 52 Patienten, von denen 73% weiblich und 27% männlich waren. Karies hatten 79% und 75% litten unter Parodontose. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung hatten 73% der Patienten einen Zahnersatz. Nur 8% benötigten schon vor dem 18. Lebensjahr ihren ersten Zahnersatz. 23% gaben an, dass ihre Zähne wackelten. Des Weiteren nannten 54% Knochen-, 52% Muskel- und 73% Gelenkschmerzen. Zudem hatten 25% eine Hyperflexibilität an ihren Gelenken zu beklagen. 81% berichteten von Schmerzen und Beschwerden mit der Wirbelsäule. Bisher erlitten 44% der Patienten Frakturen, von denen 13% Ermüdungsbrüche waren. 15% erwähnten, dass es bei ihren Frakturen zu verlängerten Heilungszeiten kam und zwei % hatten eine Wiederholungsfraktur. Nur 6% hatten eine Pseudofraktur angegeben. Ihre Leistungsfähigkeit im Vergleich zu Gleichaltrigen fanden 58% als herabgesetzt.

Letztendlich litten Patienten mit einem verfrühten Milchzahnausfall im Kindesalter stark unter Zahnproblemen, allerdings hat diese Gruppe im erwachsenen Alter deswegen nicht mehr Zahnbeschwerden als die Vergleichsgruppe, vielleicht sogar etwas weniger. Dennoch gaben sie deutlich mehr Knochen-, Gelenk- und Muskelschmerzen und Frakturen an und verspürten eine starke Leistungsfähigkeitsminderung im Vergleich zu Gleichaltrigen. Auch hatten Personen mit einem verfrühten Milchzahnausfall oft zwei Mutationen.

## **4. Diskussion**

Ziel der Arbeit war es die vielfältigen Symptome der HPP zu differenzieren und eine mögliche Korrelation zwischen dem Genotyp und Phänotyp herauszuarbeiten. Dafür wurden die verschiedenen Mutationen mit den klinischen Symptomen der Patienten korreliert.

### **4.1 Häufigkeit der Mutationen und ihre Lage in den Exons**

37% und somit die meisten Mutationen in der untersuchten Kohorte befanden sich im Exon sechs, danach kamen die Exons elf und zehn. Die Verteilung auf die verschiedenen Exons zeigte eine gute Übereinstimmung mit der Übersicht von Etienne Mornet [17]. In der genannten Liste von Mornet liegen die meisten Mutationen in den Exons fünf, neun, sechs, zehn und zwölf. Wie in der vorliegenden Kohorte befinden sich auch in der HPP-Datenbank die wenigsten Mutationen in den Exons zwei, drei, sieben und acht.

### **4.2 Verteilung der Mutationen auf die jeweiligen Altersstufen**

In der vorliegenden Arbeit wurde den Patienten die Frage gestellt, in welchem Alter die HPP diagnostiziert wurde. (Antworten siehe bitte Tab. 3.7). Hier zeigte es sich, dass elf Personen mit bereits im Kindesalter klinisch und genetisch gesicherter Diagnose erwartungsgemäß zwei Mutationen aufwiesen. Vier von den fünf Personen, die trotz zwei Mutationen die Erstdiagnose erst im Erwachsenenalter erhielten, gaben retrospektiv einen verfrühten Milchzahnausfall an. Bei diesen Patienten hätte anhand der Zahnproblematik auch schon vorher die Diagnose HPP in Erwägung gezogen werden können.

### **4.3 Vergleich der klinischen Symptome der gesamten Kohorte mit anderen Studien**

Die Studie „Hypophosphatasia Impact Patient Survey Results Summary (HIPS)“ des „Enobia Pharma – Unternehmens“ sowie die Studie „Hypophosphatasia Outcomes

Study Telephone interview” (HOST) bieten einen grundsätzlichen guten Vergleich zu der vorliegenden Kohorte [39]. Das Review “Burden of disease in adult patients with hypophosphatasia: Results from two patient-reported surveys” stellt die Ergebnisse beider Studien dar [40]. In beiden Untersuchungen waren insgesamt 125 Patienten eingeschlossen. Davon waren 42 Personen männlich und 83 weiblich, der Altersdurchschnitt lag bei 45 Jahren, alle Patienten waren bei Datenerhebung älter als 18 Jahre. Die Teilnehmer der Studie kamen aus der ganzen Welt. 67% der Patienten hatten bereits vor dem 18. Lebensjahr und 27% nach dem 18. Lebensjahr ihre ersten klinischen Symptome. 95% von beiden Gruppen geben an, dass Schmerzen ihre Hauptprobleme sind. Unsere Kohorte besteht aus 65 deutschen Patienten, die Gruppe hatte einen Altersdurchschnitt von 44 Jahren, 68% waren Frauen und 32% Männer. 20% in der vorliegenden Kohorte hatten bereits vor dem 18. Lebensjahr Symptome der HPP. Das führende Symptom der Patienten dieser Arbeit waren ebenfalls muskuloskelettale Schmerzen.

Die Umfrage der HIPS stellte fest, dass 69% der Patienten eine Verschlechterung ihrer Symptome in den letzten fünf Jahren bemerkt hatten. HIPS untersuchte auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zu anderen Krankheiten und zur Normalbevölkerung. Die Schlussfolgerung war, dass diese bei der HPP deutlich erniedrigt ist. Vergleichbare Daten zeigt auch die vorliegende Arbeit. Knapp 62% gaben an, dass ihre Lebensqualität in den vergangenen zehn Jahren schlechter geworden war. Das „Enobia Pharma – Unternehmen“ beschrieb in seinem Artikel, dass 82% der Patienten Knochenschmerzen hatten, in der hier untersuchten Kohorte litten 60% daran. Auch bei den Angaben zum Medikamentengebrauch bei Schmerzen sind die Verhältnisse vergleichbar. Im HIPS waren es 69% und in der vorliegenden Arbeit 51% der Patienten. Die Häufigkeit der Gelenkschmerzen lag in dieser Kohorte bei 75% und im HIPS bei 73%. Der beschriebene Muskelschmerz ist beinahe identisch, 55% waren es in dieser Kohorte und 53% waren es im HIPS. 34% dieser Gruppe litten unter einer Hyperflexibilität ihrer Gelenke, im HIPS waren es 36%. 86% der Patienten im HIPS hatten mindestens eine Fraktur, 74% berichteten sogar von mehr als zwei und 50% von mehr als sechs Knochenbrüchen. Im Vergleich gaben dies nur 44% in der hier untersuchten Patientenkohorte an. 36% der Patienten im HIPS erlebten eine verlängerte Heilungsphase der Frakturen. In dieser Arbeit gaben 22% eine Ermüdungsfraktur an, im

HIPS hatten 44% eine inkomplette oder Pseudofraktur. Die Daten von HOST zeigten, dass 69% der Patienten aufgrund ihrer Erkrankung mit vermehrten Schwierigkeiten bei den alltäglichen Betätigungen zu kämpfen hatten. In der vorliegenden Arbeit gaben 46% Angstattacken aufgrund der eingeschränkten Mobilität und starker Schmerzen z.B. beim Treppensteigen, beim Gehen auf unbefestigten Wegen oder beim Überqueren von stark befahrenen Straßen an. Insgesamt 60% der Patienten in den Studien HOST und HIPS benötigten Hilfsmittel wie Rollstuhl, Unterarmgehstützen und orthopädische Einlagen im Alltag. Dies bestätigt die körperlich eingeschränkte Verfassung der Patienten und der Bedarf nach Hilfsmitteln. Weitere 62% litten an Muskelschwäche und 52% hatten sich aufgrund der Schmerzen und ihren Frakturen einen „schmerzlindernden Schongang“ angewöhnt. Bereits 74% hatten bereits einen orthopädischen oder zahnärztlichen Eingriff hinter sich. In dieser Arbeit mussten 21% aufgrund ihrer körperlichen und gesundheitlichen Einschränkungen ihre Arbeitsstelle wechseln oder verfrüht berentet werden. Trotz kleinerer Unterschiede zeigen die beiden Studien sowie die vorliegende Arbeit sehr ähnliche Ergebnisse zum Thema klinische Symptome. Auch der Artikel „Clinical, radiographic and biochemical characteristics of adult hypohosphatasie“ hatte in seiner Studie 38 Personen mit einer erwachsenen Form der HPP unter anderem auf ihre Symptome untersucht [41]. Dabei hatten 39% der Patienten bereits einer Fraktur erlitten, aber nur 8% Prozent hatten Probleme bei der Heilung. Weiter beschreibt der Artikel, dass 26% der Patienten vor dem 50. Lebensjahr Zahnausfälle aus dem bleibenden Gebiss, 11% Karies, 38% Gelenkschmerzen und 61% muskuloskelettale Schmerzen hatten. Im Vergleich dazu hatten in der untersuchten Patientenkohorte 75% der Patienten Karies, 82% Parodontose, 49% Frakturen, 22% Probleme bei der Heilung und 75% Gelenkschmerzen angegeben. Es zeigten sich insbesondere beim Thema Zähne deutlich mehr Beschwerden in unserer Patientenkohorte. Dies könnte daran liegen, dass im Artikel zum einen die Patientenanzahl geringer war und zum anderen nur die adulte Form betrachtet wurden. Einige Patienten der vorliegenden Kohorte hatten auch kindliche Verlaufsformen, die insbesondere die Zahnbeschwerden deutlich beeinflussten.

47% der Patienten aus dem Artikel „Clinical, radiographic and biochemical characteristics of adult hypohosphatasie“ berichteten von immer wiederkehrenden Kopfschmerzen, 5% von abdominellen Beschwerden und 18% litten an einer

Depression. Ein Großteil des untersuchten Patientenkollektivs nannte eine Beeinträchtigung der Psyche, allerdings ohne Hinweise auf diagnostizierte Depressionen. Dies spielt offenbar eine nicht zu unterschätzende Rolle und sollte bei Bedarf in das Behandlungskonzept mit eingebunden werden.

In einer weiteren Studie gaben 68% der 22 Patienten klinische Symptome an, 41% berichten von muskuloskelettalen Schmerzen und 54% von einer Fraktur, 36% davon sogar von multiplen Frakturen [42]. Auch diese Daten sind vergleichbar mit der vorliegenden Arbeit.

#### **4.4 Laborchemische und genetische Assoziationen verschiedener Studien**

In der Studie „Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults“ lagen die durchschnittlichen Werte der Serum-ALP in der Patientenkohorte bei 43% unter dem normalen Limit [42]. Die Patienten unserer Kohorte hatten nicht alle eine Blutuntersuchung des AP-Wertes vorliegen, von den angegebenen Daten waren aber alle erniedrigt. Insbesondere die dominant negative Gruppe hatte niedrigere AP-Werte als die nicht dominant negative Gruppe. In den drei Gruppen (Gruppe mit zwei Mutationen, Dimerisierungsbereich, Katalytisches Zentrum), welche in der vorliegenden Arbeit die meisten körperlichen Auffälligkeiten zeigten, hatten die Patienten einen noch stärker herabgesetzten AP-Wert im Vergleich zu den klinisch nicht so stark betroffenen Patienten angegeben.

Die Autoren der Studie „Clinical, radiographic and biochemical characteristics of adult hypophosphatasia“ fanden heraus, dass bei Patienten mit der erwachsenen Form der HPP der PLP-Wert ein guter Indikator für die Schwere der Erkrankung war. Der PLP-Wert war signifikant höher bei Patienten mit Frakturen und mindestens zwei Symptomen. Weiter beschrieben die Autoren, dass bei der erwachsenen Form hingegen der AP-Wert nicht besonders erniedrigt war. Hingegen kann der AP-Wert bei kindlichen Verlaufsformen mit der Klinik korrelieren [41]. Diese Hypothesen konnten aufgrund der fehlenden Blutwerte in der vorliegenden Arbeit nicht ausgeschlossen oder bestätigt werden.



Eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation konnte die zuletzt genannte Studie nicht finden. Einzelne Mutationen waren zwar häufiger, aber die Laborparameter sowie die Symptome variierten enorm bei gleichen Mutationen. Eine weitere Studie berichtete ebenfalls von einer großen Breite der möglichen Korrelation von Genotyp und Phänotypen. Erschwerend kam hinzu, dass es viele unterschiedliche Mutationen gibt und alle Mutationen insgesamt sehr selten sind [27]. In der vorliegenden Patientenkohorte konnte bei Patienten mit zwei Mutationen deutlich mehr Zahnprobleme im Vergleich zu anderen Gruppen nachgewiesen werden. Eine Korrelation zwischen der Domäne, die von der Mutation betroffen ist, und dem Phänotyp konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Studie "Hypophosphatasia and the risk of atypical femur fractures: a case-control study" fand keine Beweise für ein erhöhtes Risiko an atypischen Femurfrakturen, weder bei Betrachtung der jeweiligen Mutationen noch der Laborwerte [43]. Diese Hypothese konnte aufgrund fehlender Blutwerte in der vorliegenden Arbeit nicht überprüft werden.

## **4.5 Vergleich der fünf Gruppen in den verschiedenen Themenbereichen**

### **4.5.1 Zahnstatus**

Zahlreiche Patienten aus der Gruppe mit zwei Mutationen, mit Mutationen im Dimerisierungsbereich sowie im katalytischen Zentrum hatten einen frühzeitigen Milchzahnverlust und benötigten schon im Kindesalter Zahnprothesen. Jedoch nahm die Anzahl der Patienten, welche Zahnersatz im Erwachsenenalter benötigten, nur bei der Gruppe im Dimerisierungsbereich sowie im Calcium bindenden Bereich deutlich zu. Nur 12% der Gruppe mit zwei Mutationen hatten nach dem Kindesalter erneut Zahnersatz bekommen. Die Daten lassen vermuten, dass diese Gruppe hauptsächlich im Kindesalter die größten Zahnprobleme aufzeigt. Jedoch hatte diese Gruppe auch ein Durchschnittsalter von 37 Jahren im Vergleich zu den restlichen Gruppen mit einem Altersdurchschnitt zwischen 46 und 50 Jahren, sodass das niedrige Durchschnittsalter auch ein Grund für die geringe Anzahl an Zahnprothesen sein könnte. Patienten mit zwei Mutationen könnten auch weniger Zahnbeschwerden im erwachsenen Alter haben,

da sie aufgrund ihrer kindlichen Zahnprobleme eine viel engere und intensivere Betreuung durch die Zahnärzte erfuhren und somit Folgekrankheiten reduziert wurden. Die Gruppe mit einer Stopp-Mutation hatte im Vergleich zu den restlichen vier Gruppen die wenigsten Zahnerkrankungen, jedoch gaben diese Patienten zunehmende Zahnprobleme im Verlauf des Alters an. Allen fünf Gruppen war ein vermehrter Befall von Karies und Parodontose gemeinsam. In der Literatur wird beschrieben, dass Patienten mit zwei Mutationen besonders stark und bereits im Kindesalter unter Zahnproblemen leiden. Diese Daten wurden mit der vorliegenden Arbeit bestätigt.

#### **4.5.2 Schmerzen**

Auch beim Thema Schmerzen gaben die Gruppen (Personen mit Mutation im Katalytischen Zentrum, im Dimerisierungsbereich und Patienten mit zwei Mutationen) die stärksten Schmerzen an. Besonders Patienten mit zwei Mutationen hatten ausgeprägte Knochen- und Gelenkschmerzen, die meisten stattgehabten Frakturen und andauernde Schmerzen an den ehemaligen Frakturstellen. Diese klinischen Symptome waren gut durch die verminderte Knochenmineralisation aufgrund der HPP zu erklären. Interessanterweise benötigten nur 44% der Personen dieser Gruppe regelmäßig zu Schmerzmedikamenten. Vielleicht nahm diese Gruppe weniger Medikamente ein, weil die Schmerzen über Jahre persistierten und sich dadurch das Schmerzempfinden verändert hatte. Personen mit Mutationen im Dimerisierungsbereich hatten mit 71% den höchsten Schmerzmittelgebrauch. Dies korrelierte mit der Stärke und Häufigkeit der angegebenen Knochen-, Muskel-, Gelenk- und Rückenschmerzen. Des Weiteren berichteten 24% dieser Patienten von Ermüdungsfrakturen. Letztendlich konnte aufgezeigt werden, dass alle Gruppen an einer Vielzahl von deutlichen Schmerzen und Knochenbrüchen litten. Eine Korrelation von Schmerzsymptomatik und Mutationslokalisation ist in der aktuellen Literatur nicht zu finden.

#### **4.5.3 Psychisches Wohlbefinden**

Insgesamt zeigte die Gruppe mit zwei Mutationen die stärkste Beeinträchtigung der psychischen Stabilität im Vergleich zu Gleichaltrigen. Eine Erklärung ist z. B. die

deutliche klinische Symptomatik dieser Patienten. Jedoch berichteten auch die anderen Personengruppen über eine Minderung der Lebensqualität mit psychischen Auffälligkeiten u. a. beim Schlafverhalten, Angstattacken und seelischen Verstimmungen. Hier gab es aufgrund unserer Datenlage keine Aussage zur Mutationslokalisierung. Jedoch beschreibt die Literatur allgemein viele Patienten mit einer HPP und psychischen Veränderungen im Laufe ihres Lebens.

## **4.6 Patienten mit „dominant negativen Mutationen“ im ALPL-Gen im Vergleich zu Patienten mit „nicht dominant negativen Mutationen“ im ALPL-Gen**

### **4.6.1 Zahnstatus**

8% Prozent der Patienten mit einer „dominant negativen Mutation“ im ALPL-Gen hatten einen verfrühten Milchzahnverlust angegeben, jedoch benötigte keiner der Patienten bereits im Kindesalter einen Zahnersatz. Ein anderes Bild zeigte die Gruppe „ohne dominant negative Mutationen“ im ALPL-Gen - keine Person hatte einen verfrühten Milchzahnausfall, 13% benötigten aber schon Zahnersatz im Kindesalter. Kein wesentlicher Unterschied herrschte bei den Fragen zu Karies, Parodontose und aktuellem Zahnersatz. Hingegen nannten Patienten mit einer „dominant negativen Mutation“ im ALPL-Gen häufiger lockere Zähne aufgrund ihrer Zahnprobleme. Letztendlich zeigte sich somit kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

### **4.6.2 Schmerzen**

Auf der Schmerzskala gaben beide Gruppen kaum bis wenige Schmerzen an, hier war keine relevante Differenz zu erkennen. Auch unterschieden sich die Gruppen nicht bei den Muskel-, Knochen-, Gelenk- und Rückenschmerzen, unter denen jeweils ein Großteil beider Gruppen litt. Mehr als 50% aus beiden Gruppen nahmen regelmäßig Schmerzmedikamente ein.

### **4.6.3 Psychisches Wohlbefinden**

Beide Gruppen nannten deutliche Leistungsfähigkeitsminderungen im Vergleich zu Gleichaltrigen sowie eine verschlechterte Lebensqualität im Vergleich zu vor zehn Jahren an. Ebenfalls vergleichbar waren die Werte bei den Fragen nach Angstattacken und Schlafproblemen.

Die Ergebnisse dieser beiden Gruppen bestätigten nicht die Daten in der Literatur. Hier wurde oft gezeigt, dass die Gruppe mit „dominant negativen Mutationen“ im ALPL-Gen eine eher mildere klinische Verlaufsform im Vergleich zu „nicht dominant negativen Mutationen“ im ALPL-Gen aufwies [21, 41]. Grund dafür könnte die kleine Anzahl an „dominant negativen Mutationen“ in unserer Patientenkohorte sein.

### **4.7 Vergleich von Patienten mit und ohne verfrühten Milchzahnausfall**

Patienten mit einem verfrühten Milchzahnausfall erwähnten im Vergleich zu Patienten ohne verfrühten Milchzahnausfall deutlich mehr Knochenschmerzen, Frakturen, Ermüdungsfrakturen und chronische Einschränkungen an ihren ehemaligen Frakturstellen. Allerdings hatten Patienten ohne verfrühten Milchzahnausfall im erwachsenen Alter deutlich mehr Zahnprobleme wie Karies und Zahnersatz. Hier besteht die Hypothese, dass die Patienten mit verfrühtem Milchzahnausfall engermaschiger von ihrem Zahnarzt betreut wurden. Somit wären diese Patienten auf lange Frist besser und vorrausschauender behandelt und für ihre Zahnsituation sensibilisiert worden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigten die Angaben aus der Literatur, dass Patienten mit zwei Mutationen besonders stark unter einem verfrühten Milchzahnausfall leiden. Auch scheint ein verfrühter Milchzahnausfall ein guter Prädiktor für das Ausmaß bzw. den Schweregrad Beschwerden im Erwachsenenalter zu sein.

## 5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hatte versucht, eine Einteilung der Mutationen in klinisch relevante Gruppen sowie eine Korrelation zwischen Phänotyp und Genotypen der Hypophosphatasie zu finden. Obwohl die Zahl der teilnehmenden Patienten für diese seltene Krankheit groß war, konnten die Daten aufgrund der Einteilung in kleinere Subgruppen und dadurch fehlender Signifikanz nur rein deskriptiv behandelt werden.

Die Arbeit zeigt, dass die Symptome der HPP sehr variabel und unterschiedlich stark auftreten können. Dies erschwert die klinische Diagnosestellung der Erkrankung. Nahezu alle Patienten berichteten von starken Knochen-, Gelenk-, und Muskelschmerzen, von Karies und Parodontose sowie von vermehrten Frakturen, die zum Teil weitere chronische Schmerzen und Wiederholungsfrakturen erzeugen. Eine deutlich verminderte Leistungsfähigkeit im Vergleich zu Gleichaltrigen wurde ebenso häufig angegeben. Die Ergebnisse der Arbeit entsprechen zu großen Teilen den Ergebnissen aus anderen Untersuchungen, in denen auch keine Genotyp-Phänotyp-Korrelation zu finden war. Zwar sind Mutationen in den unterschiedlichen Domänen punktuell mit kleineren klinischen Unterschieden assoziiert, von einem Alleinstellungsmerkmal kann man jedoch nicht sprechen. Allerdings geben die Daten einen deutlichen Hinweis, dass Patienten mit zwei Mutationen am stärksten symptomatisch betroffen sind. In dieser Gruppe sind hauptsächlich Patienten mit einem verfrühten Milchzahnausfall. Sie leiden im erwachsenen Alter nicht oder sogar weniger an Zahnproblemen, erfahren jedoch mehr Knochenschmerzen und Frakturen als Patienten ohne verfrühtem Milchzahnausfall.

Unsere Arbeit konnte die Hypothese verschiedener Studien, dass „dominant negative Mutationen“ im ALPL-Gen eine eher mildere klinische Verlaufsform haben im Vergleich zu „nicht dominant negativen Mutation“ im ALPL-Gen, nicht bestätigen.

87% zurückgesendete Fragebögen zeigen ein hohes Maß an Bereitschaft der Betroffenen, die Erforschung der HPP und die Entwicklung von Therapien und Früherkennungsmodulen weiter voranzutreiben. Für die Zukunft wird es daher notwendig sein, größere Gruppen und die klinischen Symptome über einen längeren

Zeitraum zu beobachten, damit die bereits erhobenen Daten bestätigt und weiter analysiert werden können.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Lynch CD, Ziada HM, Buckley LA, O'Sullivan VR, Aherne T and Aherne S (2009) Prosthodontic rehabilitation of hypophosphatasia using dental implants: a review of the literature and two case reports. *Journal of Oral Rehabilitation* 36(6); 462-8
2. Mornet E, Yvard A, Taillandier A, Fauvert D, Simon-Bouy B (2011) A Molecular-Based Estimation of the Prevalence of Hypophosphatasia in the European Population. *Annals of Human Genetics* 75(3):439-445.
3. Bianchi ML (2015) Hypophosphatasia: an overview of the disease and its treatment. *Osteoporosis International* Vol.26(12):2743-2757.
4. Seltene Erkrankungen. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/seltene-erkrankungen.html>
5. Fedde KN, Whyte MP (1990) Alkaline phosphatase (tissue-nonspecific isoenzyme) is a phosphoethanolamine and pyridoxal-5'-phosphate ectophosphatase: normal and hypophosphatasia fibroblast study. *American Journal of Human Genetics* 47(5), 767-775.
6. Hessle L, Johnson KA, Anderson HC, Narisawa S, Sali A, Goding JW, Terkeltaub R, Millán JL (2002) Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and plasma cell membrane glycoprotein-1 are central antagonistic regulators of bone mineralization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99(14), 9445-9449.
7. Whyte MP, Beaudet AL, Sly S, Eds (1995) *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; Hypophosphatasia In: Scriver CR; 4095-4111
8. Whyte MP, Landt M, Ryan LM, Mulivor RA, Henthorn PS, Fedde KN, Mahuren JD Coburn SP (1995) Alkaline phosphatase: placental and tissue-nonspecific isoenzymes hydrolyze phosphoethanolamine, inorganic pyrophosphate, and pyridoxal 5'-phosphate. Substrate accumulation in carriers of hypophosphatasia corrects during pregnancy. *Journal of Clinical Investigation* 95(4): 1440-1445.
9. van den Bos T, Handoko G, Niehof A, Ryan LM, Coburn SP, Whyte MP, Beertsen W (2005) Cementum and dentin in hypophosphatasia. *Journal of Dental Research* 84(11): 1021-1025.
10. Girschick HJ, Schneider P, Kruse K, Huppertz HI (1999) Bone metabolism and bone mineral density in childhood hypophosphatasia. *Bone* 25(3): 361-367.
11. Akahoshi T, Murakami Y, Kitasato H (2007) Recent advances in crystal-induced acute inflammation. *Current Opinion in Rheumatology* 19(2): 146-150.
12. Girschick HJ, Mornet E, Beer M, Warmuth-Metz M, Schneider P (2007) Chronic multifocal non-bacterial osteomyelitis in hypophosphatasia mimicking malignancy. *BMC Pediatrics* 7: 3.
13. Girschick HJ, Schneider P, Haubitz I, Hiort O, Collmann H, Beer M, Shin YS, Seyberth HW (2006) Effective NSAID treatment indicates that hyperprostaglandinism is affecting the clinical severity of childhood hypophosphatasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 1: 24.

14. Girschick HJ, Seyberth HW, Huppertz HI (1999). Treatment of childhood hypophosphatasia with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Bone* 25 (5): 603-607.
15. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J (2006) Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 440(7081): 237-241.
16. Shi Y, Evans JE, Rock KL (2003) Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* 425(6957): 516-521.
17. The Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Gene Mutations Database. URL: [http://www.sesep.uvsq.fr/03\\_hypo\\_mutations.php](http://www.sesep.uvsq.fr/03_hypo_mutations.php)
18. Whyte MP, Zhang F, Wenkert FD, McAlister WH, Mack KE, Benigno MC, Coburn SP, Wagy S, Griffin DM, Ericson KL, Mumm S (2015) Hypophosphatasia: Validation and expansion of the clinical nosology for children from 25years experience with 173 pediatric patients. *Bone*, vol. 75, pp. 229–239
19. Beck C, Morbach H, Stenzel M, Schneider P, Collmann H, Girschick G, Girschick HJ (2009) Hypophosphatasia. *Klinische Pädiatrie* Jul-Aug; 221(4):219-26.
20. Dominant negativer Effekt. URL: <http://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/dominant-negativer-effekt/14438>
21. Fauvert D, Brun-Heath I, Lia-Baldini A.-S, Bellazi L, Taillandier A, Serre J.-L, Mornet E (2009) Mild forms of hypophosphatasia mostly result from dominant negative effect of severe alleles or from compound heterozygosity for severe and moderate alleles. *BMC Medical Genetics*, 10, 51.
22. Löffler, Petrides, Heinrich: *Biochemie und Pathobiochemie*, 8. Auflage, Springer - Verlag 2007. Seite 108
23. Endoplasmatisches Retikulum. URL: [https://de.wikipedia.org/wiki/Endoplasmatisches\\_Retikulum](https://de.wikipedia.org/wiki/Endoplasmatisches_Retikulum)
24. Löffler, Petrides, Heinrich: *Biochemie und Pathobiochemie*, 8. Auflage, Springer - Verlag 2007. Seite 108
25. Aktives Zentrum. URL: [https://de.wikipedia.org/wiki/Aktives\\_Zentrum](https://de.wikipedia.org/wiki/Aktives_Zentrum)
26. Dimerisierung. URL: <https://de.wikipedia.org/wiki/Dimerisierung>
27. Silvent J, Gasse B, Mornet E, Sire J.-Y. (2014) Molecular Evolution of the Tissue-nonspecific Alkaline Phosphatase Allows Prediction and Validation of Missense Mutations Responsible for Hypophosphatasia. *The Journal of Biological Chemistry*, 289(35), 24168–24179.
28. Mornet E (2007) Hypophosphatasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2: 40.
29. Girschick HJ, Mornet E, Beer M, Warmuth-Metz M, Schneider P (2007) Chronic multifocal non-bacterial osteomyelitis in hypophosphatasia mimicking malignancy. *BMC Pediatrics* 7: 3.
30. Lia-Baldini AS, Brun-Heath I, Carrion C, Simon-Bouy B, Serre JL, Nunes ME, Mornet E (2008) A new mechanism of dominance in hypophosphatasia: the mutated protein can disturb the cell localization of the wild-type protein. *Human Genetics* 123(4): 429-432.
31. Muller HL, Yamazaki M, Michigami T, Kageyama T, Schonau E, Schneider P, Ozono K (2000) Asp361Val Mutant of alkaline phosphatase found in patients with dominantly inherited hypophosphatasia inhibits the activity of the wild-



- type enzyme. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 85(2): 743-747.
32. Bessler W, Fanconi A (1972) Radiological features of hypophosphatasia. Observations in two brothers with a malignant neonatal course. Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed 117(1): 58-65.
  33. Madson KL, Rockman-Greenberg C, Whyte MP, Melian A, Moseley S, Odrlic T. (2014) Asfotase alfa: long-term safety and efficacy in children with hypophosphatasia. Posterpräsentation auf der gemeinsamen Tagung 2014 der Pediatric Academic Societies und der Asian Society for Pediatric Research, Vancouver, Kanada, 4. Mai 2014. Abstract 752577.
  34. Swiss Model Automatic Modelling Mode. URL: [http://swissmodel.expasy.org/workspace/index.php?func=modelling\\_simple1](http://swissmodel.expasy.org/workspace/index.php?func=modelling_simple1)
  35. Punktmutation. URL: <https://de.wikipedia.org/wiki/Punktmutation>
  36. Stopcodon. URL: <https://de.wikipedia.org/wiki/Stopcodon>
  37. Löffler, Petrides, Heinrich: Biochemie und Pathobiochemie, 8. Auflage, Springer - Verlag 2007. Seite 298
  38. Exon. URL: <http://flexikon.doccheck.com/de/Exon>
  39. Skrinar A, Smith J, Smith S, Landy H. (2010) Hypophosphatasia Impact Patient Survey (HIPS) Results Summary. Burden of Illness in Children and Adults with Hypophosphatasia ACMG, Abst. 255.
  40. Weber TJ, Sawyer EK, Moseley S, Odrlic T, Kishnani PS (2016) Burden of disease in adult patients with hypophosphatasia: Results from two patient-reported surveys. Metabolism. 65(10):1522-30.
  41. Schmidt T, Mussawy H, Rolvien T, Hawellek T, Hubert J, Rüter W, Amling M, Barvencik F (2017) Clinical, radiographic and biochemical characteristics of adult hypophosphatasia. Osteoporosis International. Volume 28(9):2653-2662.
  42. Berkseth KE, Tebben PJ, Drake MT, Hefferan TE, Jewison DE, Wermers RA (2013) Clinical spectrum of hypophosphatasia diagnosed in adults. Bone. 54(1):21-7.
  43. Bhattacharyya T, Jha S, Wang H, Kastner DL, Remmers EF (2016) Hypophosphatasia and the risk of atypical femur fractures: a case-control study. BMC Musculoskeletal Disorders, 17, 332

## 7. Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1	3D-Modell einer humanen plazentaren alkalischen Phosphatase, mit freundlicher Genehmigung von Herrn Etienne Mornet	S. 4
Abb. 3.1	Schmerzskala der gesamten Patientenkohorte	S. 13
Abb. 3.2	Unterschiedliche Lokalisationen der Schmerzen am Körper	S. 14
Abb. 3.3	Schmerzen an Knochen, Muskeln und Gelenken während, nach einer körperlichen Aktivität sowie in Ruhe	S. 15
Abb. 3.4	Skala für die Lebensqualität der gesamten Patientenkohorte	S. 16
Abb. 3.5	Verteilung aller Mutationen der vorliegenden Kohorte auf die Exons	S. 21
Abb. 3.6	Mutation im Calcium bindenden Bereich	S. 24
Abb. 3.7	Angaben zum Zahnstatus der fünf Gruppen	S. 25
Abb. 3.8	Schmerzskala der fünf Gruppen	S. 26
Abb. 3.9	Angaben zu Schmerzen und Frakturen der der fünf Gruppen	S. 27
Abb. 3.10	Angaben zur Lebensqualität der fünf Gruppen	S. 28
Abb. 3.11	Angaben zum psychischen Wohlbefinden der fünf Gruppen	S. 29
Abb. 3.12	Angabe zum Zahnstatus der „dominant negativen“ und „nicht dominant negativen“ Gruppe	S. 32
Abb. 3.13	Schmerzskala der „dominant negativen“ und „nicht dominant negativen“ Gruppe	S. 33
Abb. 3.14	Angaben zu Schmerzen und Frakturen der „dominant negativen“ und „nicht dominant negativen“ Gruppe	S. 34
Abb. 3.15	Angaben zur Lebensqualität der „dominant negativen“ und „nicht dominant negativen“ Gruppe	S. 35
Abb. 3.16	Angaben zum psychischen Wohlbefinden der „dominant negativen“ und „nicht dominant negativen“ Gruppe	S. 36

## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 3.1	Lebensqualität der gesamten Patientenkohorte im Vergleich zu vor zehn Jahren	S. 17
Tab. 3.2	Übersicht über die Mutationen, die dem katalytischen Bereich zugeordnet wurden	S. 19
Tab. 3.3	Übersicht über die Mutationen, die dem Calcium bindenden Bereich zugeordnet wurden	S. 19
Tab. 3.4	Übersicht über die Mutationen, die dem Dimerisierungsbereich zugeordnet wurden	S. 20
Tab. 3.5	Übersicht über die Stopp - Mutationen	S. 20
Tab. 3.6	Übersicht über die Kombination aus zwei Mutationen sowie Stopp-Mutationen	S. 20
Tab. 3.7	Angabe der Patienten der vorliegenden Kohorte, wann sie die Erstdiagnose HPP gestellt bekommen haben	S. 22
Tab. 3.8	Biographische Übersicht der fünf Gruppen, die anhand der Lage der Mutation im Hinblick auf die funktionellen Domänen gebildet wurden	S. 23
Tab. 3.9	Biographische Übersicht der „dominant negativen“ und „nicht dominant negativen“ Gruppe	S. 30
Tab. 3.10	Übersicht der "dominant negativen" und "nicht dominant negativen Mutationen" im ALPL-Gen und ihre Verteilung auf die unterschiedlichen Domänen	S. 31
Tab. 3.11	Übersicht von klinischen Symptomen der Gruppe mit frühen Milchzahnverlust und der Gruppe ohne frühen Milchzahnverlust	S. 37
Tab. 3.12	Mutationen, die einen verfrühten Milchzahnverlust bei den Patienten hervorgerufen haben	S. 38

## **Danksagung**

Ich möchte mich ganz herzlich bei Frau PD Dr. Erdmute Kunstmann für die Möglichkeit der Erstellung dieser Arbeit und die stets gute Betreuung bedanken.

Ein weiteres Dankeschön geht an die Herren Dr. Lothar Seefried, Herrn Professor Dr. Franz Jakob und Michael Schneider vom König-Ludwig-Haus.

Ein herzliches Dankeschön für die Unterstützung und Geduld möchte ich Frau Dr. PD Simone Rost und Herrn PD Dr. Alexander Keller vom Biozentrum der Universität Würzburg sagen.

Des Weiteren ein Dankeschön für die Unterstützung an Herrn Professor Dr. Ulrich Schlagenhauf und Frau Dr. Yvonne Jockel-Schneider von der Zahnklinik der Universität Würzburg.

Frau Jasmin Baumann vom König-Ludwig-Haus Würzburg sowie dem ganzen Team des humangenetischen Zentrums Würzburg möchte ich für ihre jederzeit freundliche Hilfe danken.

Ein herzlicher Dank geht an meine Eltern für die Ermöglichung dieser wunderbaren medizinischen Ausbildung und an meine liebe Ehefrau Dr. Karolin Engel für ihr mir entgegengebrachtes Verständnis und die großartige Unterstützung.