

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. Dötsch

Körperfettverteilung bei Kindern und Jugendlichen mit Zerebralparese

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Kim Ramona Wloka, geb. Ewert
aus Köln

promoviert am 09. Februar 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. I. Duran
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. W. Bloch

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herrn PD Dr. med. Ibrahim Duran

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Im Rahmen der Erstautorenschaft war ich zuständig für die Erarbeitung der zugrunde liegenden Daten des in dem „Journal of Clinical Densitometry“ veröffentlichten Artikel „Body fat distribution in children and adolescents with cerebral palsy“, sowie für die Erstellung des Textes.

Die im Rahmen der Dissertationsschrift verfasste Einleitung und Diskussion wurde durch mich erstellt und durch Herrn PD Dr. med. Ibrahim Duran Korrektur gelesen.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde ohne meine Mitarbeit in dem Zentrum für Kinder- und Jugendrehabilitation, UniReha GmbH, im Rahmen des Rehabilitationskonzeptes „Auf die Beine“ von dem Team im DXA-Labor erhoben und mir zur Verfügung gestellt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 23.10.2022

Unterschrift: 

¹Bei kumulativen Promotionen stellt nur die eigenständig verfasste Einleitung und Diskussion die Dissertationsschrift im Sinne der Erklärung gemäß dieser Erklärung dar.

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei allen Personen, die in verschiedenster Weise an der Erstellung dieser Arbeit beteiligt waren.

Ich bedanke mich insbesondere bei meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Ibrahim Duran, der mir in den letzten Jahren bei allen Fragen stets helfend zur Seite stand und mich vieles gelehrt hat. Außerdem danke ich dem Team im DXA-Labor für die Möglichkeit zur Verwendung der Daten, ich danke den Familien, die der Verwendung ihrer Daten zugestimmt haben und ich danke den Koautor:innen, welche zu der Veröffentlichung der Publikation beigetragen haben.

Für den Rückhalt während der Erstellung dieser Arbeit danke ich meiner Familie sowie meinen Freund:innen. Ein besonderer Dank geht an meinen Ehemann Timo für die motivierenden Worte und die liebevolle Unterstützung, sowie an meine Mutter für das Begleiten und den Zuspruch während all der Jahre des Studiums. Für die inhaltlichen Ratschläge bedanke ich mich insbesondere bei meiner Mutter, meinem Bruder Timo und meiner Freundin Mirjam.

Danke.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	5
<u>1 ZUSAMMENFASSUNG.....</u>	<u>6</u>
<u>2 EINLEITUNG.....</u>	<u>8</u>
2.1 ZEREBRALPARESE	8
2.1.1 DEFINITION	8
2.1.2 PRÄVALENZ.....	8
2.1.3 ÄTIOLOGIE	9
2.1.4 KLINIK DER CP	10
2.1.5 PRÄVENTION UND THERAPIE DER CP	12
2.2 HINTERGRUND DER DISSERTATION.....	13
2.2.1 KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN	14
2.2.2 RISIKOFAKTOREN FÜR HERZ-KREISLAUF-ERKRANKUNGEN.....	14
2.2.3 ÜBERGEWICHT UND FETTLAIBIGKEIT	15
2.2.4 BODY-MASS-INDEX	17
2.2.5 NORMALGEWICHTIGE FETTLAIBIGE	18
2.2.6 FETTMASSE-INDEX.....	20
2.2.7 PROZENTUALE KÖRPERFETTMASSE	21
2.2.8 KÖRPERFETTVERTEILUNG	21
2.2.9 HYPOTHESE.....	23
2.3 ZIEL DER DISSERTATION.....	24
<u>3 PUBLIKATION</u>	<u>24</u>
<u>4 DISKUSSION.....</u>	<u>33</u>
4.1 ERGEBNISBEZOGENE DISKUSSION	33
4.1.1 RUMPF-ZU-BEIN FETTVERHÄLTNIS	33
4.1.2 FMI.....	37
4.1.3 ÜBERGEWICHT, FETTMASSE UND FETTFREIE MASSE	39
4.1.4 KÖRPERFETTVERTEILUNG	42
4.1.5 INTRAMUSKULÄRES FETT	43
4.1.6 ADIPOSITAS PARADOXON	44
4.1.7 BEWEGUNGSMANGEL	47
4.1.8 BLUTHOCHDRUCK.....	48
4.1.9 DYSLIPIDÄMIE.....	49
4.1.10 DIABETES MELLITUS	49
4.1.11 TABAKRAUCHEN.....	50
4.1.12 METABOLISCHE PROGRAMMIERUNG	50
4.1.13 FAZIT DER ERGEBNISBEZOGENEN DISKUSSION.....	51
4.2 LIMITATIONEN.....	51
4.3 AUSBLICK	52
<u>5 LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>53</u>

Abkürzungsverzeichnis

ACP	gehfähige CP Patienten
BF%	Prozentuale Körperfettmasse
BIA	Bioimpedanzmessung
BMI	Body-Mass-Index
CP	Zerebralparese
CRF	cardiorespiratory fitness
CVD	cardiovascular diseases
DAG	Deutsche Adipositas Gesellschaft
DM	Diabetes mellitus
DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
FFMI	Fettfreie Masse Index
FMI	Fat-Mass-Index
GMFCS	gross motor function classification system
KHK	Koronare Herzkrankheit
LMI	Lean-Mass-Index
MEPS	Medical Expenditure Panel Survey
NACP	nicht-gehfähige CP Patienten
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NWO	normal weight obese
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
RR	Relatives Risiko
SMM	Skelettmuskelmasse
T2L	trunk-to-leg fat
TDC	typically developed children
WC	Taillenumfang
WHO	World Health Organization
WHR	waist-to-hip-ratio
WOF	World Obesity Federation

1 Zusammenfassung

Kurzfassung der Dissertationsschrift

Körperfettverteilung bei Kindern und Jugendlichen mit Zerebralparese

von **Kim Ramona Wloka, geb. Ewert**

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. J. Dötsch

Die Bedeutung von Fettleibigkeit und den damit verbundenen Folgeerkrankungen nimmt für die Gesellschaft und das Gesundheitssystem immer weiter zu. Der BMI stellt für die Messung von Fettleibigkeit einen weitverbreiteten Marker dar, jedoch hat dieser keine Sensitivität für die Körperzusammensetzung und die Fettverteilung. Hieraus kann eine falsche Gewichtseinschätzung von Patienten erfolgen, deren Körperzusammensetzung nicht der Norm entspricht. Dies ist zum Beispiel bei Patienten mit Zerebralparese (CP) der Fall. Für die betroffenen Patienten ergeben sich hieraus gesundheitliche Nachteile, denn auch normalgewichtige CP-Patienten können durch eine niedrige Magermasse und somit vergleichsweise hohe Fettmasse ein erhöhtes gesundheitliches Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen. Zudem zeigten sich in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Menschen mit CP und es gibt Hinweise dafür, dass eine ungünstige Körperfettverteilung ebenfalls einen Risikofaktor für CVD darstellen kann. Da bereits durchgeführte Studien zeigten, dass möglicherweise ein erhöhtes Rumpf-zu-Bein Fettverhältnis bei Kindern mit CP vorliegt und bekannt ist, dass ein erhöhtes viszerales Fettgewebe ein kardiovaskuläres Risiko darstellt, wurde dies genauer untersucht.

Das Ziel dieser Arbeit war es, das Rumpf-zu-Bein Fettverhältnis bei Kindern und Jugendlichen mit CP an einer großen Studiengruppe zu untersuchen. Die Hypothese lautete: Kinder und Jugendliche mit CP haben ein erhöhtes Rumpf-zu-Bein Fettverhältnis im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Um dies zu untersuchen wurden die Daten von 1.855 Kindern und Jugendlichen (1.059 männlich, 796 weiblich) aus der National Health

and Nutrition Examination Survey (NHANES) aus den Jahren 1999 bis 2004 als Grundlage für eigens erstellte Referenzperzentilen für das Rumpf-zu-Bein Fettverhältnis genutzt. Im Anschluss daran wurden hiermit die Messwerte von 431 DXA-Messungen von Kindern und Jugendlichen mit CP aus der UniReha der Uniklinik Köln mithilfe von z-Scores mit den Perzentilen verglichen. Auch der Fettmasse-Index (FMI) der CP-Patienten wurde anhand von bereits veröffentlichten Referenzperzentilen mit denen der Allgemeinbevölkerung verglichen. Der FMI hat im Vergleich zum BMI den Vorteil, dass ein veränderter Anteil der Magermasse am Körpergewicht den Wert nicht verfälscht, da in den FMI lediglich die Fettmasse einfließt. Die Hypothese hierzu lautete: Kinder und Jugendliche mit CP haben einen erhöhten FMI im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.

Entgegen der Erwartungen für das Rumpf-zu-Bein Fettverhältnis lag der mittlere Z-Score für die Gesamtgruppe der CP-Patienten sowohl für die männlichen als auch für die weiblichen Probanden im negativen Bereich. Somit liegen die Werte unterhalb derer der Allgemeinbevölkerung. Auch für den FMI zeigten sich erniedrigte Werte anhand der Z-Scores.

Die Hypothesen konnten somit nicht bestätigt, sondern widerlegt werden. Da es neben dem erhöhten viszeralen Fettgewebe und dem erhöhten Fettanteil weitere Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen gibt, sollten zukünftig diese für Patienten mit CP weiter untersucht werden.

2 Einleitung

2.1 Zerebralparese

2.1.1 Definition

Bei der Suche nach einer Definition für die Zerebralparese (CP) finden sich viele verschiedene Beschreibungen, die alle die gleichen Kernaussagen beinhalten. Im Folgenden werden drei verschiedene dieser Beschreibungen wiedergeben.

Upadhyay et al ¹ beschreibt CP als die häufigste nicht-progressive neurologische Entwicklungsstörung, bei der es zu einer Beeinträchtigung von Motorik und Haltung kommt. Die Aktivität der betroffenen Personen ist hierdurch eingeschränkt. Es zeigen sich zudem Störungen der Kognition, Wahrnehmung, Empfindung, des Verhaltens und der Kommunikation. Zudem können Epilepsie und Probleme der Muskulatur und des Skeletts hinzukommen. Von Rosenbloom et al. ² wird CP wie folgt definiert: „Die CP beschreibt eine Gruppe von dauerhaften Störungen der Entwicklung von Bewegung und Haltung, was zur Einschränkung der Aktivität führt, die aufgrund einer nicht-progressiven Störung des sich entwickelnden fetalen und/oder kindlichen Gehirns hervorgerufen wird. Die motorischen Störungen der zerebralen Lähmung sind oft von Störungen der Empfindungen, der Wahrnehmung, der Kognition, der Kommunikation, des Verhaltens und von Epilepsie begleitet. Die Störung führt auch zu sekundären Erkrankungen des Bewegungsapparates.“ In einem Paper von Christine et al. ³ wird CP als eine Gruppe von Krankheitsbildern beschrieben, welche zu einer Störung von Bewegung, Haltung und motorischer Funktion führen. Die Störungen werden als permanent, aber nicht unveränderlich beschrieben, welche durch nicht-progrediente Störungen des unreifen Gehirns entstehen.

2.1.2 Prävalenz

Die Prävalenz von CP wurde in einer 2016 veröffentlichten Metaanalyse von Oskoui et al. ⁴ mit 2,11 pro 100.000 Lebendgeburten angegeben. Die höchsten Prävalenzen zeigten

sich hier mit 59,18 pro 1.000 Lebendgeburten bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von 1.000 bis 1.499g, sowie mit 111,80 pro 1.000 Lebendgeburten bei Kindern, die vor der 28. Schwangerschaftswoche geboren wurden. Trotz des verbesserten Überlebens von besonders Frühgeborenen, ist die Gesamtprävalenz von CP in den vorangehenden Jahren konstant geblieben.

2.1.3 Ätiologie

Da das Gehirn die Kontrolle über motorische Funktionen hat, kann eine Unterentwicklung oder ein Schaden im Gehirn zur CP führen. Eine CP kann durch prä-, peri- und postnatale Ursachen entstehen und es gibt viele Fälle, in denen die Ursache für eine vorliegende CP nicht ersichtlich ist. Die Unterbrechung der Sauerstoffversorgung des Fetus bzw. die des Gehirns spielen hierbei eine wichtige Rolle.¹ Es gibt verschiedene Risikofaktoren, die in Zusammenhang mit CP zu stehen scheinen: Plazentaablösung, Uterusruptur und Nabelschnurvorfall sind pränatale Ursachen, die nur einen geringen Anteil der Erkrankungsfälle verursachen. Intrauterine Infektionen, Frühgeburtlichkeit, kongenitale Missbildungen, ischämischer Schlaganfall, intrauterine Wachstumsretardierung sowie Komplikationen bei Mehrlingsschwangerschaften sind weitere Risikofaktoren. Zudem gibt es auch verschiedene kongenitale Entwicklungsdeformitäten, die zu einer CP führen können. Auch genetische Faktoren spielen eine Rolle bei der Entstehung von CP. Die Ätiologie von sekundärer CP und perinatalen Schlaganfällen ist auch auf genetische Faktoren zurückzuführen.⁵ Außerdem ursächlich für CP können toxische Substanzen wie zum Beispiel Alkohol und Drogen sein. Diese können ebenfalls neurologische Defizite verursachen. Auch kann die Einnahme von Medikamenten durch die Mutter, z. B. von Valproinsäure, während der Schwangerschaft zu Hirnschäden des Fetus führen. Innerhalb des ersten Trimesters der Schwangerschaft erfolgt die kortikale Neurogenese, also die Bildung von Nervenzellen aus Vorläufer- und Stammzellen. Genetische Defizite, toxische Substanzen und Infektionen können schädlichen Einfluss hierauf haben und zu Missbildungen führen. In der zweiten Phase der Schwangerschaft finden Axon- und Dendritenwachstum, Myelinisierung und Synapsenbildung statt. Durch Ischämie und Hypoxie kann auch hier eine CP entstehen.⁶ Neonatale Ursachen für die Entwicklung einer CP können beispielsweise Blutungen sein. Hauptrisikofaktoren hierfür sind ein frühes Gestationsalter sowie mechanische Beatmung.¹ Entscheidend für das Risiko für die

Entwicklung einer CP ist hierbei die Schwere der Blutung. So schwankt das Risiko in einer Studie von de Vries et al. ⁷ zwischen einem Risiko von 9% (Grad I: Keimbahnblutung) bis 76% (Grad IV: periventrikuläre Blutung und Infarkte).

Auch die Gabe von Dexamethason, zur Prophylaxe des respiratory distress syndrome, ist signifikant assoziiert mit einer erhöhten Inzidenz für Entwicklungsverzögerungen und CP.

¹ Postnatale Faktoren können ebenfalls ursächlich für eine CP sein. Diese stellen 10-25% der CP-Ursachen dar. Eingeteilt werden können diese Ursachen in Trauma, Infektionen, metabolische Enzephalopathie und Toxizität. Eine Art von Trauma kann eine Hirnverletzung durch das Shaken-Baby-Syndrom sein. ¹ Einige Studien haben zudem gezeigt, dass das Geschlecht einen Einfluss auf Verletzungen des Gehirns haben kann. Laut einer Studie von Jarvis et al. ⁸ kommt CP beim männlichen Geschlecht circa 30% häufiger vor als beim weiblichen Geschlecht.

2.1.4 Klinik der CP

Die Patienten, die an CP leiden, zeigen ganz unterschiedliche klinische Manifestationen. Sie können Probleme haben mit z. B. Muskeltonuserhöhung, Muskelschwäche, Tremor oder Gleichgewichtsstörungen. Die Schwere der jeweiligen Symptome kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein, sodass ein Patient mit geringer Beeinträchtigung kaum Auffälligkeiten zeigt, ein Patient mit schwerer Ausprägung hingegen Hilfe bei alltäglichen Dingen benötigt. Die Beeinträchtigungen können eingeteilt werden in pyramidal und extrapyramidal. Zu den pyramidalen Störungen gehören unilaterale spastische CP, bilaterale spastische CP und beinbetonte spastische CP. Hingegen sind Ataxie, Athetose und Dystonie extrapyramidale Störungen und betreffen den gesamten Körper. Es gibt jedoch auch viele Kinder, bei denen gemischte Typen vorliegen. Bei denen also sowohl extrapyramidale als auch pyramidale Störungen vorliegen. ¹

Zur Einteilung der motorischen Fähigkeiten von Patienten mit CP dient das „gross motor function classification system“ (GMFCS), welches im Folgenden genauer erläutert wird.

2.1.4.1 GMFCS-Klassifikation

Das GMFCS wurde von Palisano et al. ⁹ beschrieben. Es handelt sich hierbei um eine Klassifikation mit fünf Stufen bzw. Schweregraden, in die die CP-Erkrankung eingeteilt

werden kann. Bei der Einschätzung wird vor allem die Sitzfähigkeit, der Transfer und die Mobilität der Patienten beurteilt. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Stufen beinhalten funktionelle Einschränkungen sowie den Gebrauch von Hilfsmitteln bei der Fortbewegung. Entscheidend für die Einstufung ist die gewöhnliche Leistung des Patienten und nicht die bestmögliche Fähigkeit.¹⁰

Die Unterteilung der einzelnen Stufen erfolgt anhand einer Ordinalskala, bei der nicht beabsichtigt ist, dass die Abstände gleich sind und die Patienten auch nicht in gleichen Anteilen verteilt sind. Die Klassifikation ist außerdem abhängig vom Alter. In der folgenden Beschreibung der einzelnen Level werden ausschließlich die Eigenschaften der Altersstufen vier bis sechs sowie größer sechs Jahre erläutert, da es sich bei den Probanden der Studie lediglich um Kinder ab fünf Jahre handelt. Bei der Erstellung der Klassifikation war den Erstellern wichtig hervorzuheben, welche motorischen Fähigkeiten das Kind hat und nicht, welche Grenzen diese aufweisen. Von Palisano et. al⁹ wird die Einteilung der GMFCS-Level wie folgt beschrieben:

Level I:

Ab 4 Jahre: Freies Sitzen im Stuhl sowie das Aufstehen vom Boden und aus dem Stuhl sind möglich. Freies Gehen und Treppensteigen sind ebenfalls möglich. Die Fähigkeit zu rennen und zu hüpfen entwickelt sich.

Ab 6 Jahre: Freies Gehen, Treppensteigen, Laufen und Springen sind ohne Beeinträchtigungen möglich. Einschränkungen bestehen hierbei jedoch in der Geschwindigkeit, Balance und Koordination.

Level II:

Ab 4 Jahre: Freies Sitzen im Stuhl ist möglich. Das Aufstehen vom Boden und aus dem Stuhl sind möglich, jedoch wird hierzu teilweise ein ebener Untergrund benötigt, um sich mit den Armen abzudrücken. Freies Gehen im Innenbereich ist möglich, kurze Strecken können ebenfalls im Außenbereich auf ebenem Untergrund gegangen werden. Treppensteigen ist mit Festhalten am Geländer möglich. Rennen und Springen ist nicht möglich.

Ab 6 Jahre: Freies Gehen ist innerhalb und außerhalb von Räumen möglich. Treppensteigen ist mit Zuhilfenahme eines Geländers möglich. Unsicherheiten bestehen auf unebenem Boden und bei Steigungen. Die Möglichkeit zu rennen und zu hüpfen ist stärker eingeschränkt.

Level III:

Ab 4 Jahre: Sitzen auf normalen Stühlen ist mit Becken- oder Rumpfstütze möglich.

Aufstehen vom Boden oder Stuhl sind bei ebenem Untergrund möglich, indem sich darauf mit den Händen abgestützt wird. Gehen ist mithilfe von Hilfsmitteln möglich. Treppensteigen ist mithilfe von Unterstützung durch einen Erwachsenen möglich. Bei weiten Strecken und unebenem Boden werden die Kinder möglicherweise im Rollstuhl geschoben.

Ab 6 Jahre: Das Gehen ist auf ebenem Boden mit Gehhilfen möglich. Treppensteigen kann mithilfe eines Geländers möglich sein. Abhängig von der oberen Extremität kann ein Rollstuhl manuell angetrieben werden. Bei längeren Strecken oder auf unebenem Boden ist eine Assistenz notwendig.

Level IV:

Ab 4 Jahre: Sitzen im Stuhl ist mit Unterstützung des Rumpfes möglich. Aufstehen und Hinsetzen in den Stuhl ist mit Unterstützung möglich. Möglicherweise ist Gehen kurzer Strecken an Hilfsmitteln mit Unterstützung möglich, jedoch fällt es den Kindern schwer, das Gleichgewicht zu halten. In der Regel werden die Kinder im Rollstuhl gefahren. Die Möglichkeit der Selbstmobilität mithilfe eines Elektrorollstuhls ist möglich.

Ab 6 Jahre: Die selbständige Mobilität ist stark eingeschränkt. Assistenz ist notwendig oder die Nutzung eines Rollstuhls mit Elektroantrieb.

Level V:

Ab 2 Jahre: Die selbständige Mobilität ist selbst unter Verwendung von Hilfsmitteln stark eingeschränkt. Die körperlichen Beeinträchtigungen beschränken die willkürliche Bewegungskontrolle und die Haltung von Kopf und Rumpf gegen die Schwerkraft. Alle Bereiche der Grobmotorik sind betroffen. Teilweise kann ein Elektrorollstuhl mit umfangreichen Erweiterungen selbst genutzt werden.

2.1.5 Prävention und Therapie der CP

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, um das Risiko für das Auftreten einer CP zu verringern. Hierbei kann zwischen pränatalen und neonatalen Maßnahmen unterschieden werden. Zu den pränatalen Maßnahmen zählt beispielsweise die Gabe von Magnesiumsulfat bei Säuglingen unter der 30. Schwangerschaftswoche.¹¹ Eine mögliche präventive Maßnahme in der Neonatalperiode bei beatmeten Frühgeborenen ist die prophylaktische Gabe von Koffein vor der Extubation. Bei Reifgeborenen Kindern mit Asphyxie kann eine Hypothermie das Risiko für eine CP senken.¹²

Auch für die Behandlung einer bereits bestehenden CP gibt es viele verschiedene Therapiemöglichkeiten. Die Behandlungen zielen darauf ab, die Muskulatur zu kräftigen und die Gelenkbeweglichkeit, die Sensorik und die Feinmotorik zu verbessern. Auch die Balance sowie die Fertigkeiten für Dinge des alltäglichen Lebens können trainiert werden. Hierfür stehen Physiotherapie, Ergotherapie, Hippotherapie und viele weitere Behandlungen zur Verfügung. Mithilfe des sogenannten „Body weight support treadmill training“ können die Patienten durch das Tragen eines Geschirrs mit einer verminderten Gewichtsbelastung auf einem Laufband gehen. Es handelt sich hierbei um eine gute Möglichkeit, die Gehfähigkeit zu trainieren und zu verbessern. Auch aktuellere Methoden der Therapie wie Elektrostimulation und Hirnstimulation sind möglich.¹ Ebenfalls gibt es die Möglichkeit über pharmakologische Präparate die Spastik zu reduzieren. Hierfür können z. B. folgende Wirkstoffe verwendet werden: Botulinumtoxin¹³, Baclofen intrathekal¹⁴ oder Diazepam.¹⁵ Viele Patienten mit CP leiden außerdem an Dysphagie¹⁶, welche beispielhaft mit elektrischer¹⁶ Stimulation und sensomotorischer Therapie behandelt werden kann.¹⁷

2.2 Hintergrund der Dissertation

In verschiedenen Studien der letzten Jahre zeigten sich Hinweise darauf, dass das Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen (CVD) sowie deren Folgen für Menschen mit CP im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht ist. In einer Studie von McPhee et al.¹⁸ wurden 28 Erwachsene mit CP der GMFCS-Level IV im Hinblick auf Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen über vier Jahre in einer longitudinalen Kohortenstudie untersucht. Es wurden herkömmliche Risikofaktoren wie Taillenumfang und systolischer Blutdruck und nicht traditionelle Risikofaktoren wie Dicke und Dehnbarkeit der Intima-Media der Arteria carotis untersucht. Es zeigte sich für die nicht traditionellen Risikofaktoren bei den CP-Erkrankten in diesen vier Jahren deutliche Veränderungen. Im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Veränderungen in der Allgemeinbevölkerung, traten diese bei den untersuchten CP-Patienten schneller und in jüngerem Alter auf. Auch in einem Review von McPhee et al.¹⁹ zeigte sich, dass Erwachsene mit CP vermehrt unter CVD-Risikofaktoren leiden im Vergleich zu Erwachsenen ohne CP. In diesem Review wurden 19 Studien im Hinblick auf die Themen CVD und deren Risikofaktoren, CVD bedingte Mortalität und Prävalenz der CVD untersucht. Hier wurde beispielsweise in einer der untersuchten Studien der Blutdruck

zwischen Erwachsenen mit und ohne CP verglichen. Es zeigte sich eine erhöhte Prävalenz für Bluthochdruck bei Personen mit CP (30% vs. 22,1%, $p < 0,001$). Auch eine erhöhte Prävalenz für Diabetes mellitus (DM) lag bei Menschen mit CP vor (9,2% vs. 6,2%, $p < 0,001$). Die CVD-bedingte Mortalität scheint laut diversen Studien ebenfalls früher und häufiger bei CP-Erkrankten einzutreten.²⁰⁻²²

2.2.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Als Herz-Kreislauf-Erkrankungen wird eine Gruppe von Erkrankungen bezeichnet, die vom Herzen und/oder den Blutgefäßen ausgehen. Hierzu zählen die Koronare Herzkrankheit (KHK), Schlaganfälle, die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und viele weitere. Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sterben jährlich circa 17 Millionen Menschen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Es handelt sich hierbei um die häufigste Todesursache in Entwicklungs- und Industrieländern.²³

2.2.2 Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Wichtige Risikofaktoren für CVD sind Alter, Geschlecht, Zigarettenrauchen, Diabetes mellitus, Bluthochdruck sowie aktuelle Behandlung eines Bluthochdrucks.²⁴ In einer Studie von Peterson et al.²² wurden einige der Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen zwischen Menschen mit CP und der Allgemeinbevölkerung untersucht. Hierfür wurden Daten der Medical Expenditure Panel Survey (MEPS) aus den Jahren 2002 bis 2010 untersucht. 207.615 Erwachsene wurden in die Studie eingeschlossen, von denen 1.015 Erwachsenen CP hatten. Die Studiengruppen unterschieden sich jedoch in gewissen Merkmalen, zum Beispiel lag das mittlere Alter der CP Patienten über dem der Probanden ohne CP (58,2 vs. 45,4 Jahre), auch das männliche Geschlecht war häufiger in der Gruppe der CP-Patienten vertreten (65,9% vs. 51,7%). Bei MEPS handelt es sich um eine jährliche Befragung der US-amerikanischen Zivilbevölkerung. Es wurden Daten für die Prävalenzen von acht chronischen Erkrankungen bei Menschen mit und ohne CP untersucht, hierbei handelte es sich um folgende Erkrankungen: Diabetes mellitus, Asthma bronchiale, Bluthochdruck, andere Herzerkrankungen (inklusive CVD), Schlaganfall, Emphysem, Gelenkschmerzen und Arthritis. Es zeigte sich, dass alle hier untersuchten chronischen Erkrankungen bei Erwachsenen mit CP signifikant häufiger

vorkamen als bei Erwachsenen ohne CP. Zum Beispiel war die Prävalenz für DM erhöht (9,2% vs. 6,3%, $p < 0,001$), ebenso die Prävalenz für arterielle Hypertonie (30% vs. 22,1%, $p < 0,001$), für andere Herzerkrankungen (15,1% vs. 9,1%, $p < 0,001$) und für Schlaganfälle (4,6% vs. 2,3%, $p < 0,001$). Ein signifikanter Unterschied in der Prävalenz der Raucher zwischen den beiden untersuchten Gruppen konnte sich nicht feststellen lassen. Unter Beachtung der Merkmale der beiden Studiengruppen wie Alter und Geschlecht, ist es fraglich, ob die Prävalenzen tatsächlich höher sind oder die Ergebnisse auf die unterschiedlichen Merkmale zurückzuführen sind.

Weitere Studien zeigten, dass Menschen mit CP verglichen mit den Referenzwerten einen erhöhten LDL-Cholesterinwert aufweisen.^{25,26} Dieser steht ebenfalls in deutlichem Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen.²⁷ Auch Übergewicht und Fettleibigkeit zählen zu den Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen.²⁸

Im Folgenden werden die Risikofaktoren Übergewicht und Fettleibigkeit sowie deren Auswirkungen näher erläutert und auch die möglichen Messmethoden und deren Vor- und Nachteile sowie dazugehörige Grenzen dargelegt.

2.2.3 Übergewicht und Fettleibigkeit

Laut der WHO sterben jährlich mindestens 2,8 Millionen Menschen an den Folgen von Fettleibigkeit, denn überschüssiges Fett stellt einen wichtigen Risikofaktor für viele chronische Erkrankungen dar. Dies sind zum Beispiel Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen und Krebs.²⁹ Definiert wird Fettleibigkeit durch die WHO als abnormale oder übermäßige Fettansammlung, die ein Gesundheitsrisiko darstellt.³⁰

Von der American Heart Association und dem American College of Cardiology wird Fettleibigkeit als beeinflussbarer Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen beschrieben.³¹ Fettleibigkeit ist mit vielen Erkrankungen und Symptomen assoziiert, wie zum Beispiel: Insulinresistenz, DM Typ 2, Bluthochdruck, Dyslipidämie, Koronare Herzkrankheit, Gallenblasenerkrankungen, Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung, sowie einige Krebserkrankungen, wie beispielsweise Endometrium-, Brust- und Kolonkarzinom.^{32,33} Fettgewebe stellt aufgrund seiner endokrinen Wirkung eine wichtige Komponente in der Regulation des Energiehaushaltes dar. Man unterscheidet generell zwei Arten von Fettgewebe, das braune und das weiße

Fettgewebe. Das weiße Fettgewebe ist vor allem wichtig für den Lipidanabolismus und das braune Fettgewebe besitzt eine thermogene Wirkung.³⁴

In der Literatur zeigen sich widersprüchliche Aussagen über die Prävalenz für Übergewicht und Fettleibigkeit bei Menschen mit CP und dem Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.¹⁹ In der oben bereits beschriebenen Studie von Peterson et al.²² zeigte sich, dass der Prozentsatz der Übergewichtigen in einer Gruppe von CP-Patienten nicht signifikant unterschiedlich ist zur Allgemeinbevölkerung (31,2% vs. 34,2%, $p=0,11$). Jedoch zeigte sich der Anteil der fettleibigen CP-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant erhöht (41,4% vs. 29,7%, $p<0,001$). Im Gegensatz dazu zeigte sich in einer Studie von van der Slot et al.³⁵ ein erhöhtes Gewicht in der Kontrollgruppe. Es wurden hierfür 16 Patienten mit CP mit 16 gesunden Probanden verglichen. Bei nicht signifikant verschiedenen Merkmalen der Gruppe wie Geschlecht, Alter und Größe wurde ein signifikanter Unterschied im Körpergewicht der CP-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt (70,1kg vs. 77,8kg, $p=0,04$). In einer weiteren Studie von Peterson et al.³⁶ wurden 112 Erwachsene mit CP untersucht. Hierbei waren 52 Probanden männlich und 60 Probanden weiblich. Es zeigte sich innerhalb des Patientenkollektivs der CP-Patienten, dass Fettleibigkeit, gemessen anhand des BMI und des Taillenumfangs, vermehrt bei CP-Patienten vorkam, die in GMFCS III bis V eingestuft sind, als bei denen die in I bis II eingestuft sind. In einer Studie von Rogozinski et al.³⁷ zeigten sich entgegengesetzte Ergebnisse hierzu. In dieser Studie wurden 649 Kinder und Jugendliche mit CP im Alter von sechs bis 19 Jahren im Hinblick auf Übergewicht und Fettleibigkeit, gemessen durch den BMI, untersucht. 351 der Probanden waren männlich und 298 weiblich. Es wurden Daten aus drei verschiedenen Zeiträumen miteinander verglichen (1994 bis 1997, 1998 bis 2002, 2003 bis 2004). Es zeigte sich ein Anstieg der Prävalenz für Übergewicht und Fettleibigkeit über die Zeit. In den Daten von 2003 bis 2004 war die Prävalenz für Übergewicht und Fettleibigkeit bei Menschen in niedrigen GMFCS-Leveln höher als in höheren GMFCS-Leveln. Es zeigte sich ein Anteil von 16% Fettleibigkeit in der untersuchten Probandengruppe bei Patienten mit GMFCS I, 21,1% bei GMFCS II und 7,6% bei GMFCS III. In dieser Studie wurden lediglich Patienten mit GMFCS- Level I-III untersucht, ein Vergleich mit Patienten aus GMFCS IV und V fand nicht statt.

2.2.4 Body-Mass-Index

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, Übergewicht zu bestimmen. Der meistgenutzte Marker ist der Body-Mass-Index (BMI). Dieser stellt aber auch einen sehr umstrittenen Marker dar, da die Vorhersagefähigkeit für Fettmasse eher schlecht ist.³⁸ Die Berechnung des BMI erfolgt durch die folgende Formel:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{Gewicht (kg)} / \text{Größe (m)}^2. \text{ }^{39}$$

Personen mit einem BMI von über 25 gelten als übergewichtig. Personen mit einem BMI von über 30 als fettleibig.³⁰ Auch für Kinder und Jugendliche wird die Formel zur Berechnung des BMI verwendet. Da sich das Verhältnis von Größe und Gewicht bei ihnen jedoch ständig verändert, gibt es keine einheitlichen Grenzwerte für auffälliges Gewicht. Es gibt stattdessen alters- und geschlechtsspezifische Perzentilen.⁴⁰ Den BMI als Messmethode zur Berechnung des Körperfettanteils zu nutzen, stellt insofern ein Problem dar, als dass im Zähler des BMI das Körpergewicht angegeben wird. Dieses unterscheidet nicht zwischen Körperfett und fettfreier Masse.⁴¹ Obwohl es einige Studien gibt, die eine Korrelation zwischen dem BMI und dem direkt gemessenen Körperfett zeigen, kann der Anteil von Magermasse und Fettmasse nicht optimal durch den BMI abgebildet werden.⁴² Der BMI ist generell nicht in der Lage zwischen einzelnen Gewebearten zu unterscheiden. Er stellt somit beispielsweise eine Diagnostiklücke für die Patienten dar, die vom BMI und somit Gesamtkörpergewicht her nicht als fettleibig eingestuft werden, aber überschüssiges Fettgewebe besitzen. Hierfür besitzt der BMI keine Sensitivität.⁴³ Es gibt somit mindestens zwei Personengruppen, die durch den BMI falsch beurteilt werden: Sportler, die mit einer erhöhten Muskelmasse falsch als fettleibig eingestuft werden könnten. Und Personen mit niedriger Magermasse und vergleichsweise hoher Fettmasse, die durch den BMI als normalgewichtig eingestuft werden könnten.⁴⁴ Duran et al.⁴⁵ haben die diagnostische Leistung des BMI bei Kindern und Jugendlichen mit CP in Bezug auf überschüssiges Körperfett untersucht. Hier wurde überschüssiges Körperfett als das Körperfett definiert, welches oberhalb der 85. Perzentile liegt und durch Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) gemessen wurde. Verglichen wurde dieses mit dem BMI und hierzu verschiedenen Cut-off Werten von WHO, World Obesity Federation (WOF) und Deutsche Adipositas Gesellschaft (DAG). Es zeigte sich zwar jeweils eine hohe Spezifität von 89 bis 99%, aber eine niedrige Sensitivität von 41 bis 77%. Auch bei weiteren Untersuchungen, die die diagnostische Aussagekraft des BMI bezogen auf den Körperfettanteil untersuchten, zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Bei dem Vergleich zwischen gemessenem Körperfett durch eine Bioimpedanzmessung (BIA) und

dem BMI von $> 30\text{kg/m}^2$ zur Messung von Fettleibigkeit, zeigte sich eine sehr hohe Spezifität von 97% aber nur eine geringe Sensitivität von 42%.⁴² In einer Metaanalyse von Okorodudu et al.⁴⁶ wurde ebenfalls die diagnostische Leistung des BMI in Bezug auf Körperfett untersucht. Hierzu wurden 25 Studien mit in die Untersuchungen einbezogen. Es zeigten sich hierbei gegensätzliche Ergebnisse im Vergleich zu den oben beschriebenen Studien. In dieser Metaanalyse zeigte sich eine gepoolte Sensitivität von 0,5 (95% KI: 0,43-0,57) und eine gepoolte Spezifität von 0,90 (95% KI: 0,86-0,94). Die fehlerhafte Einschätzung der Körperfettmasse durch den BMI kann schwerwiegende Folgen für die betroffenen Personen haben. Also besonders für diejenigen, deren Fettanteil durch den BMI unterschätzt wurde, weil eine geringe Magermasse zu einem Normalgewicht führt. Dies kann bei Patienten mit CP der Fall sein, da hier die Magermasse vergleichsweise niedrig ist.^{47,48} Sucht man in der Literatur nach Studien zur Untersuchung des BMI bei Patienten mit CP, so zeigt sich in der Studie von Rogozinski et al.³⁷ wie bereits oben beschrieben eine erhöhte Prävalenz für Fettleibigkeit bei Kindern mit CP, welche mithilfe des BMI ermittelt wurde. Und im Vergleich der Kinder mit CP untereinander zeigen die Kinder die gehfähig (ACP) waren, einen höheren BMI als die Kinder, die nicht gehfähig waren (NACP).^{49,50} Dies kann möglicherweise dadurch bedingt sein, dass die gehfähigen Kinder eine höhere Magermasse besitzen als die nicht-gehfähigen Kinder, da bei den gehfähigen Kindern die Muskelmasse erhöht ist. Da Fettleibigkeit einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt⁵¹, kann bei Menschen mit CP, die eine geringe Magermasse aufweisen, ein erhöhtes Risiko für Folgeerkrankungen im schlimmsten Fall nicht rechtzeitig erkannt und therapiert werden. Dies könnte eine Ursache dafür sein, dass bei Patienten mit CP die Prävalenz für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht ist.

2.2.5 Normalgewichtige Fettleibige

Die oben beschriebenen Patienten, deren Körpergewicht laut BMI normal ist, die jedoch einen erhöhten Körperfettanteil besitzen, werden als normalgewichtige Fettleibige (normal weight obese = NWO) bezeichnet.⁴² NWO betrifft jedoch nicht nur Menschen mit CP, sondern auch Menschen, die aus anderen Gründen eine veränderte Körperzusammensetzung haben. Zum Beispiel betrifft dies auch Patienten, die aufgrund von Rückenmarksverletzungen nicht mehr stehen und laufen können. Und somit eine verminderte Muskelmasse, vor allem in den unteren Extremitäten, aufweisen.⁵² All diese

Patienten haben jedoch, trotz des gegebenenfalls normwertigen Gesamtgewichtes und somit BMIs, ebenfalls ein erhöhtes Risiko für eine kardiometabolische Dysregulation, eine erhöhte Prävalenz für das metabolische Syndrom und ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Mortalität.⁴⁴ Auch bei der Berechnung des prozentualen Körperfettanteils spielt das Problem der veränderten Körperzusammensetzung eine Rolle. Der prozentuale Fettanteil ist abhängig vom gesamten Körpergewicht. Durch die niedrige fettfreie Masse kann es dadurch zu einer Überschätzung des Körperfettanteils kommen.⁴¹ Es gibt diverse Studien, die sich mit den gesundheitlichen Risiken der NWO-Patienten auseinandergesetzt haben. In einer Studie von Karelis et al.⁵³ zeigte sich für die betroffenen Personen ein erhöhter Anteil der Gesamtfettmasse und auch des viszeralen Fettanteils. Zudem zeigte sich ein erhöhtes Leberfett, erhöhte Triglyceride sowie eine verringerte Insulinsensitivität. Was noch nicht geklärt wurde ist, in welchem Umfang die metabolische Dysregulation der NWO alleinig auf die erhöhte Menge des Körperfettes, den Prozentsatz an Körperfett oder das viszerale Fett zurückzuführen ist.⁴² Auch eine Studie von Marques-Vidal et al.⁵⁴ zeigte einen Zusammenhang zwischen normalgewichtiger Fettleibigkeit und kardiovaskulären Risikofaktoren. In dieser Studie wurden 3.213 Frauen und 2.912 Männer im Alter von 35 bis 75 Jahre untersucht. Es zeigte sich eine Prävalenz von 5,4% für NWO bei den weiblichen Probanden und 3% bei den männlichen Probanden, sodass die weiteren Untersuchungen auf die Gruppe der Frauen beschränkt wurden. Die NWO-Frauen zeigten im Vergleich zu den schlanken Frauen höhere Blutdruck- und Lipidwerte sowie eine erhöhte Prävalenz für Dyslipidämie und Nüchtern-Hyperglykämie. Hingegen zeigten sich keine Unterschiede in den Bereichen von CRP, Adiponektin und Leberenzymen. In den Untersuchungen zeigten die NWO-Frauen zudem einen breiteren Taillenumfang als magere Frauen, sodass auch hier nicht eindeutig ist, ob die metabolische Dysregulation auf den erhöhten Körperfettanteil oder die Körperfettverteilung zurückzuführen ist. In einer Studie von Kosmala et al.⁵⁵ wurden 168 Teilnehmer im Alter von 38 ± 7 Jahre mit einem BMI von unter 25kg/m^2 untersucht. Hierzu wurden die Teilnehmer in zwei Untergruppen eingeteilt, eine Gruppe mit NWO Personen und eine Gruppe mit nicht-NWO Personen. Hierbei zeigten die normalgewichtigen Fettleibigen im Vergleich zu der anderen Studiengruppe eine systolische und diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels, eine gesteigerte Intensität von Fibrose, eine beeinträchtigte Insulinsensitivität und erweiterte pro-inflammatorische Aktivität im Vergleich zu den Personen, die ein normales Körperfett aufwiesen. Romero-Corral et al.⁴⁴ zeigte, dass die Prävalenz eines metabolischen Syndroms bei Personen, die als normalgewichtig fettleibig eingestuft wurden, vierfach höher ist, als bei Personen

mit normalem BMI und normalem Körperfettanteil. Hierzu wurden 6.171 Probanden der National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) über 20 Jahre untersucht. Bei NHANES handelt es sich um ein Forschungsprogramm mit statistischen Erhebungen des Gesundheits- und Ernährungszustandes von Erwachsenen und Kindern aus den Vereinigten Staaten. Es zeigte sich außerdem, dass die Prävalenz des metabolischen Syndroms positiv mit dem steigenden Körperfettanteil korreliert. Eine weitere Studie, bei der über 6.000 Patienten mit normalem BMI untersucht wurden, zeigte, dass der Prozentsatz des Körperfettanteils einen signifikanten Zusammenhang mit Markern für metabolische Dysregulation hat. Zum Beispiel weniger HDL- aber dafür mehr LDL-Cholesterin und erhöhte Triglyceride.⁴² Auch Madeira et al.⁵⁶ zeigten eine erhöhte Prädisposition für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Personen mit NWO. Hierzu wurden 1.222 Männer und Frauen im Alter von 23 bis 25 Jahren untersucht. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen NWO und der Prävalenz eines metabolischen Syndroms sowie mit einer erniedrigten Insulinsensitivität und einer erhöhten Insulinsekretion. Auch ein erhöhter Taillenumfang, niedrigere HDL-Cholesterinwerte und hohe Triglyceride waren signifikant mit NWO assoziiert.

2.2.6 Fettmasse-Index

Eine Alternative zur Berechnung des BMI stellt die Berechnung des Fettmasse-Index (FMI) dar. Dieser wird anhand der folgenden Formel berechnet:

$$\text{FMI (kg/m}^2\text{)} = \text{Fettmasse (kg)}/\text{Größe (m}^2\text{)}.$$
⁵⁷

Im Vergleich zum BMI bezieht sich beim FMI lediglich der Körperfettanteil und nicht die Gesamtkörpermasse auf die Größe. Zu einer Unter- oder Überschätzung des Fettanteils aufgrund von veränderter fettfreier Masse kann es hier somit nicht kommen. Eine Studie von De Oliveira et al.⁵⁸ untersuchte den Zusammenhang zwischen dem FMI und dem kardiovaskulären Risiko bei Jugendlichen. Hierzu wurden 403 Jugendliche im Alter von zehn bis 14 Jahre in die Studie eingeschlossen. Es zeigte sich eine positive Korrelation für einen erhöhten FMI bei Jugendlichen und erhöhten Triglyceriden sowie einem erhöhten Taillenumfang. Zudem zeigte sich eine positive Korrelation mit einem erhöhten Risiko für Herzerkrankungen. In einer Studie von Martakis et al.⁵⁹ wurde der Zusammenhang von LDL-Cholesterin und Triglycerid-Plasmaspiegeln zu Muskelmasse und Fettmasse bei Kindern und Jugendlichen untersucht. Hierbei zeigte sich kein Zusammenhang für die Muskelmasse, jedoch ein signifikanter Zusammenhang des LDL-

Cholesterins und Triglycerid-Plasmaspiegel zum Fettmasseindex. Ein Schutz vor erhöhten Werten für LDL-Cholesterin und Triglycerid-Plasmaspiegel scheint eine Erhöhung der Muskelmasse somit laut dieser Untersuchung nicht zu bieten, jedoch die Reduzierung von Körperfett. In einer Studie von Duran et al.⁶⁰ wurde der Zusammenhang von HDL-Cholesterin zu Fettmasse und Muskelmasse bei Kindern und Jugendlichen untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die Prävalenz für einen erniedrigten HDL-Cholesterin-Spiegel zunahm, je höher der FMI und der appendikuläre Lean-Mass-Index (LMI), welcher die Muskelmasse repräsentierte, waren. Hieraus lässt sich die Vermutung ableiten, dass die Muskelmasse eine negative Korrelation zum HDL-Cholesterin-Spiegel aufweist.

2.2.7 Prozentuale Körperfettmasse

Eine weitere Möglichkeit, um Übergewicht und Adipositas zu bestimmen, ist die prozentuale Körperfettmasse (BF%). Dadurch, dass bei der Berechnung der prozentualen Körperfettmasse die Größe unberücksichtigt bleibt, ist die Verwendung jedoch umstritten.⁵⁷ In einer Studie von Sheibani et al.⁶¹ wurde der Zusammenhang des prozentualen Körperfettanteils zu kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht. Hierzu wurden 9.704 Probanden im Alter von 35 bis 65 Jahren untersucht. Es zeigte sich für BF% im Vergleich zum BMI eine schlechtere Korrelation zu kardiovaskulären Risikofaktoren. In einer weiteren Studie von Ondrak et al.⁶² wurden 1.824 Jugendliche im Alter von 8 bis 16 Jahren im Hinblick auf den Zusammenhang des prozentualen Körperfettanteils zum kardiovaskulären Risiko untersucht. Es zeigte sich hierbei eine positive Korrelation zwischen dem prozentualen Körperfettanteil und dem kardiovaskulären Risiko. Neben den Studien, die eine Auswirkung von erhöhtem Körperfettanteil auf eine erhöhte Prävalenz für CVD und deren Risikofaktoren zeigen, gibt es auch Studien, die eine mögliche Auswirkung der Körperfettverteilung als Ursache sehen.⁴²

2.2.8 Körperfettverteilung

Bei der Körperfettverteilung werden verschiedene Typen unterschieden. Bei der androiden Fettverteilung, welche auch als zentrale oder abdominelle Fettverteilung bezeichnet wird, handelt es sich um Fettansammlungen in der zentralen Rumpffregion,

welche auch die Brust und Oberarme betreffen kann. Diese korreliert mit einer höheren Menge viszeralen Fettgewebes. Viszerales Fett kommt vom lateinischen „viscera“ („die Eingeweide“) und wird auch intraabdominelles Fett genannt. Dies bezeichnet die Fettansammlungen in der freien Bauchhöhle, welche die inneren Organe umhüllt. Umgangssprachlich wird dieses Fettverteilungsmuster auch als „Apfeltyp“ bezeichnet. Bei der gynoiden Fettverteilung liegen die Fettdepots überwiegend im Bereich der Hüften, des Gesäß und der Oberschenkel. Dieser Fettverteilungstyp wird auch als „Birnentyp“ bezeichnet. Die androide Fettverteilung findet sich vorwiegend beim männlichen Geschlecht und die gynoide Fettverteilung vorwiegend beim weiblichen Geschlecht.⁶³

Bei der Beurteilung der kardiovaskulären Auswirkungen zeigt sich, dass viszerale Adipositas aufgrund ihrer erhöhten Entzündungsaktivität mit resultierender Lipidspeicherung gesundheitsschädlicher zu sein scheint als subkutane Adipositas.⁶⁴ Viszerales Fett stellt den intraperitoneal liegenden abdominalen Fettanteil dar.⁶⁵ Eine abdominale Fettverteilung stellt einen unabhängigen Risikofaktor für hohes LDL-Cholesterin und hohe Triglycerid-Konzentrationen dar. Zudem ist das Rumpffett positiv assoziiert mit der Glukosekonzentration und arterieller Steifheit. In einer Studie von Daniels et al.⁶⁶ wurden 127 Kinder und Jugendliche untersucht. Hierbei zeigte sich eine positive Korrelation zwischen einem erhöhten Stammfett zu höheren Triglycerid-Werten sowie zu einem erhöhten systolischen Blutdruck und niedrigeren HDL-Cholesterin-Werten. Zudem zeigte sich im Vergleich zu BF% eine stärkere Korrelation zu kardiovaskulären Risikofaktoren. Hingegen ist das Beinfett hierzu negativ assoziiert⁶⁷. Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es nur wenige Studien, die die Körperfettverteilung bei Kindern und Jugendlichen mit CP untersucht haben. Eine dieser Studien wurde von Whitney et al.⁶⁸ durchgeführt. Hier wurde die Körperzusammensetzung von 18 Kindern mit CP im Vergleich zu 18 Kindern ohne CP untersucht. Es zeigte sich hierbei ein erhöhter Anteil vom Rumpffett im Verhältnis zum Beinfett bei Kindern mit CP, jedoch keine Unterschiede im Gesamtkörperfett. Auch Erwachsene mit CP zeigten in einer Studie von Peterson et al.⁶⁹ im Vergleich zu gesunden Erwachsenen einen größeren viszeralen Fettanteil und ein erhöhtes subkutanes Fettgewebe. Leider ist es durch den BMI neben der fehlenden Möglichkeit, zwischen verschiedenen Gewebearten zu unterscheiden, ebenfalls nicht möglich, zwischen zentralem und peripherem Fett zu unterscheiden.⁴⁴ Dies stellt somit eine Diagnostiklücke mit daraus resultierendem Gesundheitsrisiko für die betroffenen Patienten dar. In einer Studie von Staiano et al.⁶⁷ wurde der Zusammenhang zwischen kardiometabolischen Risikofaktoren und der

Körperfettverteilung bei Kindern und Jugendlichen untersucht. Hierzu wurde bei 391 Probanden im Alter von fünf bis 18 Jahren mithilfe von DXA die Körperzusammensetzung gemessen. Es zeigte sich eine erhöhte Prävalenz für kardiometabolische Risikofaktoren, wie erniedrigte HDL-Konzentration, hohe Triglycerid-Konzentrationen, Insulinresistenz und erhöhte CRP Werte im Zusammenhang mit erhöhtem Rumpffett. Die Insulinresistenz stellt einen kardiovaskulären Risikofaktor dar.⁷⁰ In einer weiteren Studie von Kouda et al.⁷¹ wurde der Zusammenhang zwischen zentralem Fett, gemessen mit DXA, und dem Blutdruck bei Kindern untersucht. Hierzu wurden 401 Kinder einer Grundschule in Japan untersucht. Es wurde das Rumpf-zu-Extremitäten Fettverhältnis mit dem systolischen und diastolischen Blutdruck in Zusammenhang gebracht. Hierbei zeigte sich eine positive Korrelation zu einem steigenden Blutdruck. Weitere Studien zeigten, dass ein steigendes zentrales Übergewicht mit einer erhöhten Mortalität von Erwachsenen verbunden ist. Dies zeigte sich sowohl mit als auch ohne kardiovaskuläre Erkrankungen. Sogar bei Personen mit normalem BMI.^{72,73} Es zeigte sich beispielsweise eine positive Korrelation zwischen erhöhtem viszeralem Fettgewebe und Diabetes mellitus Typ 2 sowie Atherosklerose.⁷⁴ In einer Studie von Duran et al.⁷⁵ wurde der Zusammenhang des Rumpf-zu-Bein Fettverhältnisses zur LDL- und Triglycerid-Konzentration im Blut untersucht. Hierzu wurden Daten der NHANES aus den Jahren 1999 – 2004 im Hinblick auf diese Parameter untersucht. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Rumpf-zu-Bein Fettverhältnis (T2L) T2L und einem erhöhten LDL-Cholesterin sowie einer erhöhten Triglyzerid-Konzentration bei den weiblichen Studienteilnehmern. Bei den männlichen Probanden zeigte sich eine signifikante positive Korrelation nur zu der Triglyzerid-Konzentration.

2.2.9 Hypothese

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine erhöhte Prävalenz für kardiovaskuläre Risikofaktoren, Erkrankungen und Mortalität für Menschen mit CP besteht. Der Ansatz, dass die Körperfettverteilung, allen voran das erhöhte viszerale Fettgewebe und somit ein erhöhtes T2L ursächlich hierfür sein können, soll untersucht werden. Die Hypothesen lauten: „Kinder und Jugendliche mit CP haben ein erhöhtes Rumpf-zu-Bein-Fettverhältnis im Vergleich zu Kindern und Jugendlichen ohne CP (TDC)“.

Wie oben beschrieben, ist der BMI aufgrund der verminderten fettfreien Masse bei CP-Patienten nicht besonders aussagekräftig. Jedoch zeigte sich in mehreren Studien, dass die fettfreie Masse bei CP Patienten vermindert, dafür jedoch die Fettmasse erhöht ist. Aus diesem Grund soll zudem der Ansatz verfolgt werden, dass bei Kindern mit CP ein erhöhter FMI vorliegt. Die weitere Hypothese lautet daher: „Kinder und Jugendliche mit CP haben einen erhöhten FMI im Vergleich zu Kindern ohne CP“.

2.3 Ziel der Dissertation

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Körperfettverteilung, im Speziellen das Rumpf-zu-Bein-Fettverhältnis, von Kindern und Jugendlichen mit CP im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung anhand von eigens erstellten Referenzperzentilen auf der Grundlage von Daten aus der National Health and Nutrition Examination Survey zu untersuchen. Ebenfalls soll anhand von bereits veröffentlichten FMI-Referenzperzentilen⁷⁶ der FMI der CP-Patienten mit denen der Allgemeinbevölkerung verglichen werden. Sollte sich entsprechend der Hypothesen ein erhöhtes Rumpf-zu-Bein-Fettverhältnis oder ein erhöhter FMI zeigen, könnte dies zu einem besseren Verständnis für die Ursachen des erhöhten kardiovaskulären Risikos der Menschen mit CP führen. Hieraus könnten anschließend präventive Maßnahmen zur Verbesserung der Körperfettverteilung abgeleitet werden, die so die Inzidenz für kardiovaskuläre Erkrankungen und die Mortalität in dieser Zielgruppe senken könnten.

3 Publikation

Body Fat Distribution in Children and Adolescents With Cerebral Palsy

**Kim Ramona Ewert,¹ Alexandra Semmelweis,¹ Johanna Heistermann,¹
Leonie Schafmeyer,^{1,2} Eckhard Schoenau,^{1,3} and Ibrahim Duran^{1*}**

¹ University of Cologne, Medical Faculty and University Hospital, Center of Prevention and Rehabilitation, UniReha, Germany; ² Department of Neuropediatrics, University Children's Hospital Klinikum Oldenburg, Oldenburg, Germany; and ³ Department of Pediatrics, University of Cologne, Medical Faculty and University Hospital, Cologne, Germany

Abstract

To evaluate the body fat distribution in children with cerebral palsy (CP). The present study focusses on a monocentric retrospective analysis of body fat distribution from children diagnosed with CP. The children participated in a rehabilitation program. Reference centiles were calculated based on data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES, 1999–2004). Z-scores for trunk-to-leg fat ratio were calculated. Further, fat mass index (FMI) was evaluated based on percentiles that have already been published. 237 males and 194 females with CP were considered (mean age: 11 years and 11 months [SD 3 years]). These were compared to 1059 males and 796 females from the NHANES (mean age: 14 years and 7 months [SD 3 years and 4 months]). The z-scores for trunk-to-leg fat ratio showed the following values: mean -0.47 (SD 1.50) for males, -0.49 (SD 1.11), for females, -0.48 (SD 1.34) for all. The z-scores for FMI showed the following values: mean -0.29 (SD 0.70) for males, -0.88 (SD 2.0) for females, -0.55 (SD 1.46) for all. The results showed rather a gynoid fat distribution and a lower FMI in children with CP than in the reference population (NHANES 1999–2004).

Key Words: cerebral palsy; fat mass; fat distribution; percentiles; trunk-to-leg fat.

Introduction

According to the World Health Organization, at least 2.8 million people die as a result of obesity each year,

Abbreviations: CP, Cerebral Palsy; CVD, Cardiovascular diseases; DXA, Dual-energy X-ray absorptiometry; FMI, Fat Mass Index; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; T2L, Trunk-to-leg fat ratio; WHO, World Health Organization; GMFCS, Gross Motor Function Classification System

Received 02/16/22; Revised 05/20/22; Accepted 05/20/22.

*Address corresponding to: Ibrahim Duran, University of Cologne, Medical Faculty and University Hospital, Center of Prevention and Rehabilitation, UniReha Lindenburger Allee 44, 50931 Cologne, Germany. E-mail: Ibrahim.duran@unireha-koeln.de

because excess fat is an important risk factor for many chronic diseases, for example diabetes, cardiovascular diseases (CVD) and cancer (1). The World Health Organization defines obesity as “abnormal or excessive fat accumulation that presents a risk to health.” (2) However, it is not only overweight that is a risk factor. The different fat mass can also have an influence. Visceral adipose tissue seems to be an independent risk marker of cardiovascular and metabolic morbidity and mortality. This has been shown by epidemiological studies over the past 30 years. Visceral obesity represents a risk factor for type 2 diabetes, atherosclerosis and cardiovascular diseases (3).

Cerebral palsy (CP) is the most common, nonprogressive neurodevelopmental disorder in children that causes motor and posture impairment (4). Further, patients can

possibly develop disorders of cognition, perception, sensation, behavior and communication. Also, epilepsy and musculoskeletal problems can occur (5).

Children with mild CP might have an increased prevalence of obesity (6). There are various possible reasons for obesity in people with CP. An important point is the lack of exercise, since this is present in people with CP due to the limited motor skills and increases with increasing Gross Motor Function Classification System (GMFCS) level (7). When calculating the percentage of body fat, the body composition plays an important role. For example, a decreased fat free mass can lead to an overestimation of the body fat percentage and the BMI may underestimate total body fat for a given amount of body fat (8). Children with CP have a comparatively low lean mass (9). The lean mass corresponds to the body mass except fat mass and correlates to muscle mass (Pearson's $r=0.82$) (10). Thus, they are affected by an underestimated body fat using BMI and an overestimated body fat percentage. One way to avoid this problem is to use the fat mass index (defined as $\frac{\text{total fat mass}}{\text{height}^2}$, FMI) instead of the BMI. Here, the fat mass is related to body size and the falsification by the fat-free mass can be avoided.

Until today, there are only few investigations about the body composition in children with CP (9), (11–18). One of those is a study by Whitney et al from 2018. In this mentioned study, the body composition of 18 children with CP was compared to 18 children with typically developing children. This mentioned study showed an increased proportion of visceral adipose tissue in children with CP, measured by trunk FMI, abdominal FMI and visceral FMI. Although there were no differences in total body fat, measured by FMI (18).

In a review by McPhee et al, (19) the relationship between the prevalence of cardiovascular diseases, their risk factors and the CVD-related mortality in adults with CP were examined. This mentioned study showed that patients with CP have higher risk factors for CVD than people without CP (19). For example: In one of the examined studies in the review, there was a significantly increased prevalence of hypertension in adults with CP compared to adults without CP (30% vs 22.1%

$p < 0.001$). There was also a significantly increased prevalence of diabetes in adults with CP (9.2% vs 6.2%) (20). Moreover, several of the examined studies showed that mortality caused by CVD occurs more frequently and at a younger age in people with CP than in typically developed people (20–22).

Likewise, adults with CP showed a higher visceral fat content and increased subcutaneous adipose tissue examined using computed tomography scans, compared to healthy adults (23).

The aims of the present study were (1) to assess the body fat distribution measured by Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) in children with CP and (2) to compare these with the data of typically developing population, released by National Center for Health Statistics through the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES).

Method

Study Design and Terminology

The present study is a monocentric retrospective analysis of body fat distribution in children with CP. Respective data from children and adolescents with CP were collected in a rehabilitation program named “on your feet.” (24) This rehabilitation program is carried out at the Center of Prevention and Rehabilitation at the University of Cologne (Cologne, Germany). The data were collected in the period of January 19, 2006 to February 6, 2019.

At the beginning of the rehabilitation program, a whole-body DXA scan was performed. This forms the basis for the computations in the present study. The following inclusion criteria were taken into account as the basis for deciding whose data may be included in the study: White ethnicity (to conform with the reference centiles assessed by DXA), age range of 5–20 years, the lack of other diseases, genetic syndromes and drugs which may influence the body size and the body composition. Altogether DXA scans from 431 individuals were included in the statistical analysis (Table 1). The reasons for exclusion were: (1) Growth hormone treatment ($n=2$); Diabetes with insulin therapy ($n=1$);

Table 1
Measurement Values of the Study Population by Sex and GMFCS Level

	All (n = 431)	Male (n = 237)	Female (n = 194)	GMFCS I–II (n = 142)	GMFCS III–V (n = 289)
Age	11 y 11 mo (3 y 0 mo)	11 y 10 mo (2 y 11 mo)	12 y 0 mo (3 y 2 mo)	11 y 6 mo (2 y 11 mo)	12 y 1 mo (3 y 1 mo)
Height (cm)	141.09 (15.24)	141.90 (16.26)	140.09 (13.87)	143.71 (16.22)	139.80 (14.59)
BMI	18.11 (4.12)	17.81 (4.05)	18.48 (4.18)	17.47 (3.64)	18.37 (4.31)

Data represents mean values (SD) unless otherwise indicated.
Abbr: BMI, body mass index.

Glucocorticoid intake ($n=1$); Growth hormone deficiency ($n=2$); repeated measures in the same child ($n=42$, only the first measure was included); falsified measurement results due to an underlay ($n=8$) (Fig 1).

In the calculations for FMI not all of the 431 children were eligible for analysis. Seventy-one children were taken out, because the DXA values for their arms were invalid or their age was under 8 or over 20 years. These are the limits for the applicability of the percentiles (25). Reasons for invalid values of the arms were patients who could not be positioned within the scan limits and where one half of the body was analyzed and the other half of the body was estimated based on this data.

The children's data were collected in a prospective monocentric patient registry. For this purpose, the written consent of the legal guardian was obtained in advance. A description of the registry can be found at <http://www.germanctr.de> (DRKS00011331), which is a primary register of the International Clinical Trials Registry Platform of the WHO. The register was approved by the ethics committee of the University of Cologne (16)-(26),(9)

Gross Motor Function Classification System

The severity of CP can be classified by GMFCS. There are 5 different levels of ambulation and motor function. Level I includes the patients with the best motor function and level 5 those with the worst motor function (26).

DXA Measurement and Data Acquisition

For the DXA scans, Prodigy Advance (GE Healthcare, Little Chalfont, UK) was used in the period from January 2006 to March 2011. Subsequently, iDXA (GE Healthcare, Little Chalfont, UK) was used with the Encore software in its version 10–14 in the period of April 2011–February 2019. In addition, all scans were recalculated with the Encore software version 14.1 in iDXA. The Quality-control assurance measurement were carried out in accordance with regulations from the manufacturer. The manufacturer's specifications were also observed in the positioning and clothing. The DXA scans were carried out following the manufacturers recommendations.

NHANES is a study program designed to assess the health and nutritional status of adults and children from the United States. The used values from the NHANES were measured in the years 1999–2004. The measurements from 2026 children (1153 males, 873 females) were available. In order to be included in the study, the measurements had to fulfill the requirements of a completed scan and valid values. After excluding the data of those children, who did not meet these requirements, data of 1855 children (1059 males, 796 females) were considered eligible for analysis (Table S1). Whole body DXA scans were taken with a Hologic QDR-4500A fanbeam densitometer (Hologic, Inc., Bedford, MA). Hologic Discovery software version 12.1 was used to analyze all scans.

Generation of Reference Percentiles

In order to make the values of NHANES comparable with the scans of the children with CP, these were cross-calibrated. For this purpose, a study by Shepherd et al was carried out. This should serve to be a universal standardization of whole body bone density and composition with GE Healthcare Lunar and Hologic DXA systems (27). Using the following formulas, values from a Hologic DXA can be converted into comparable values for GE Healthcare:

Percent fat of the trunk (TrunkPFAT): $\text{TrunkPFAT}_{\text{GE}} = -3.275 + 1.248 \text{TrunkPFAT}_{\text{Hologic}}$

Percent fat of the leg (LegPFAT): $\text{LegPFAT}_{\text{GE}} = 1.482 + 0.941 \text{LegPFAT}_{\text{Hologic}}$

Total Mass (TM): $\text{TM}_{\text{GE}} = 1.00 \text{TM}_{\text{Hologic}}$

To create the reference percentiles, lambda-mu-sigma (LMS-) method by Cole and Green's was used (28). The LMS method offers the possibility of combining three curves, which correspond to the median, the coefficient of variation and the skewness, and adapting them as cubic splines using nonlinear regression. The curves can be smoothed using three different degrees of freedom. The function `gamlss` was used in "R" to utilize the LMS method. "R" is a language and environment which can be used for statistical computing and graphics (29). Afterwards, the z-scores of the CP patients were created on the basis of the percentiles.

Statistical Analysis

Analysis was performed using "R" version 3.6.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). For calculating the percentiles, the package "gamlss" version 5.1-4 (30) was used. Subsequently the accuracy of fit was examined by Wormplot (31) and Q-test (32), (33). Z-scores were used to compare the measurement between the 2 populations. The Kruskal-Wallis-Test (34) was used to check whether there are significant differences between different groups (e.g., gender). And chi-squared-test was used to check whether there are significant differences between prevalences. A p -value less than 0.05 was considered significant.

Results

Study Population

Data of 431 children with CP (237 males, 194 females) was considered eligible for analysis (Table 1). Out of the study group, 142 of these children were classified in GMFCS level I or II and 289 were classified in GMFCS level III–V (Table 1). A distinction is made between these 2 groups, because children classified in GMFCS level I–II are ambulatory children and III–V are nonambulatory children. The mean age of the study population was 11 years and 11 months (SD 3 years). Age-dependent reference percentiles for trunk-to-leg fat ratio were calculated. The data from the NHANES served as the basis for

these percentiles. Based on these reference centiles, the respective z-scores for the data of the CP patients were calculated, so that the populations could be compared. The tables showing the values of the percentiles can be found in the supplement. The calculations gave the following results (Table 2): The mean trunk-to-leg-fat ratio z-score for all CP patients was -0.48 (SD 1.34), for males -0.47 (SD 1.50), for females -0.49 (SD 1.11), for GMFCS levels I–II -0.75 (SD 1.48), for GMFCS levels III–V -0.35 (SD 1.25). There was no significant difference between the males and females for trunk-to-leg fat ratio ($p = 0.09$) but a significant difference between GMFCS level I–II vs III–V ($p = 0.005$).

For the FMI, we used the published values for the percentiles, representing the typically developed children (25). Based on these data, we calculated z-scores for 360 children with CP (199 males, 161 females). The calculations gave the following results (Table 2): The mean FMI z-score for all CP patients was -0.55 (SD 1.46), for males -0.29 (SD 0.70), for females -0.88 (SD 2.00), for GMFCS levels I–II -0.89 (SD 1.80) and for GMFCS levels III–V -0.38 (SD 1.22). There was a significant difference between males and females ($p = 0.007$) and a significant difference between GMFCS levels I–II vs III–V ($p = 0.002$).

Fig. 2 shows the percentile for trunk-to-leg fat ratio and Fig. 3 for FMI. The black points represent the values of the CP patients.

The higher the trunk-to-leg fat ratio, the more the body fat distribution corresponds to an android distribution. The lower the trunk-to-leg fat ratio, the closer it corresponds to a gynoid distribution.

Prevalence of Conspicuous Low and High Trunk-to-leg Fat Ratios and FMI

A low trunk-to-leg fat ratio was defined as a value below the third (z-scores < -1.88) and high ratio over the

97th percentile (z-score > 1.88). Table 2 shows the prevalences for the conspicuously high and low values for trunk-to-leg fat ratio and FMI. In the trunk-to-leg fat ratios, there were no significant differences between males and females or GMFCS classes in the region of the conspicuously high ratios. In the region of the conspicuously low ratios, significant differences were found both in the sexes ($m > f$, $p = 0.011$) and in the comparison of the GMFCS classes (I–II $>$ III–V, $p = 0.034$). In the FMI values, there was a significant difference between the sexes for the conspicuously high values ($f > m$, $p = 0.017$) as well as for the conspicuously low values ($f > m$, $p \leq 0.001$). In both regions were no significant differences between the GMFCS levels.

Discussion

Taking into account the study by Whitney et al, (18) the hypothesis for our study group was that there is an increased ratio of trunk-to-leg fat in comparison to typically developed children. Contrary to expectations, the trunk-to-leg fat ratio in children with CP in our study group is lower than in the comparison group of the NHANES. The study by Whitney et al showed an increased proportion of visceral adipose tissue in children with CP. A comparison between the sexes was not carried out in the mentioned study, so this cannot be compared with the comparison from our study. Since the study by Whitney et al only included ambulatory CP patients a comparison between ambulatory and nonambulatory children is not possible, too.

In the study by Whitney et al, 18 children with CP were examined. In our study, 431 children were examined. As a basis for the study by Whitney et al, 18 children with CP were compared to 18 typically developed children. The comparison group was matched according to age, sex and ethnicity. The study describes that some of the selected

Table 2
Results: Z-scores and Prevalences for Trunk-to-leg Fat Ratio and FMI

	All (n = 431 resp. 360)	Male (n = 237 resp. 199)	Female (n = 194 resp. 161)	GMFCS I–II (n = 142 resp. 125)	GMFCS III–V (n = 289 resp. 235)
T2L	0.91 (0.26)	0.89 (0.27)	0.93 (0.25)	0.85 (0.25)	0.93 (0.26)
T2L z-score	-0.48 (1.34)	-0.47 (1.50)	-0.49 (1.11)	-0.75 (1.48)	-0.35 (1.25)
T2L > 1.88 SD	1,90%	3,00%	0,52%	2,11%	1,73%
T2L < -1.88 SD	11,83%	15,61%	7,22%	16,90%	9,34%
FMI, kg/m ²	5.52 (2.76)	5.01 (2.72)	6.15 (2.70)	4.94 (2.52)	5.83 (2.84)
FMI z-score	-0.55 (1.46)	-0.29 (0.70)	-0.88 (2.00)	-0.89 (1.80)	-0.38 (1.22)
FMI > 1.88 SD	1.34%	0,00%	3,11%	0,80%	1,70%
FMI < -1.88 SD	10,28%	1,00%	21,74%	14,4%	8,09%

Data indicates mean values (SD) unless indicated otherwise. The different number of children considered for the results is attributed to the fact that 431 children were eligible to analysis for trunk-to-leg fat ratio and 360 for FMI.

Abbr: FMI, fat mass index.

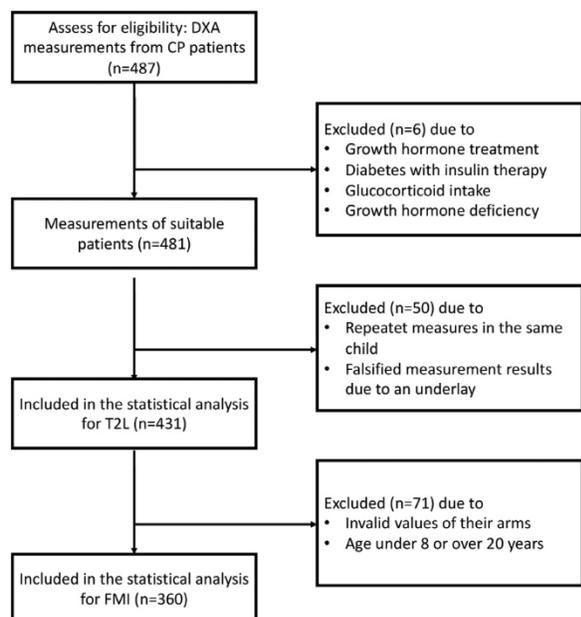


Fig. 1. Flow chart of eligible population.

children have already participated in another study in which the recruitment was described (35). Inclusion criteria were GMFCS I–II (ambulatory CP) and the age range from 4 to 11 years. The study population consist of children and adolescents who were recruited from different hospitals in the USA. The typically developed children were recruited in the USA by flyers and word of mouth.

The tests were made between November 2012 and May 2016.

There are various reasons which can cause the different results of the studies. For example, our study compared children with CP from Germany with typically developed children from the USA (non-Hispanic white population). It is possible, that body composition is depended by ethnicity.

In the present study, data from children with CP from the years 2006–2019 were compared with data from typically developed children from the years 1999 to 2004 while Whitney et al compared data from 2012 to 2016. Changes in general body composition over this period were not taken into account. However, the prevalence of obesity has increased over the past few years (36), (37). The values of NHANES were recorded in an earlier period than the values of the CP patients. In the meantime, more recent data are available from the NHANES, but we used the data from the previous period, because the software version used here enabled the cross-calibration formula to be used. Presumably, the body fat values of the comparison population from the period 2006–2019 would have been even higher than the data used for the present study. In addition, the gender distribution in the study by Whitney et al was different compared to our study. Whitney et al only included 5 girls, which corresponds to 28% of the study participants. In the present study it is 45%. Since the fat distribution differs between the sex groups, this also has an influence on the results. Another important difference between the two compared studies is that Whitney et al only examined ambulatory

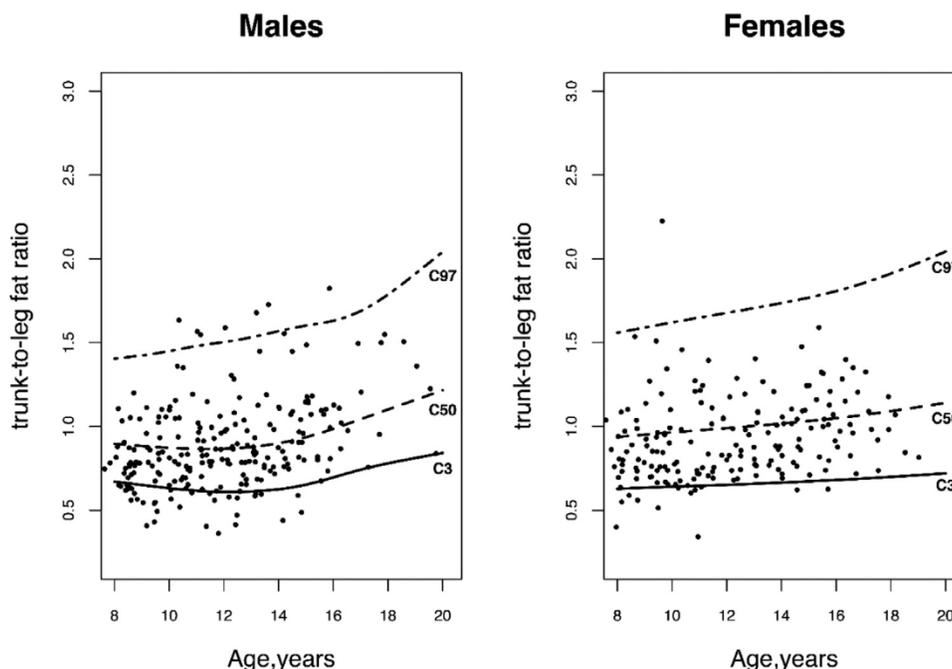


Fig. 2. Percentiles for trunk-to-leg fat ratio.

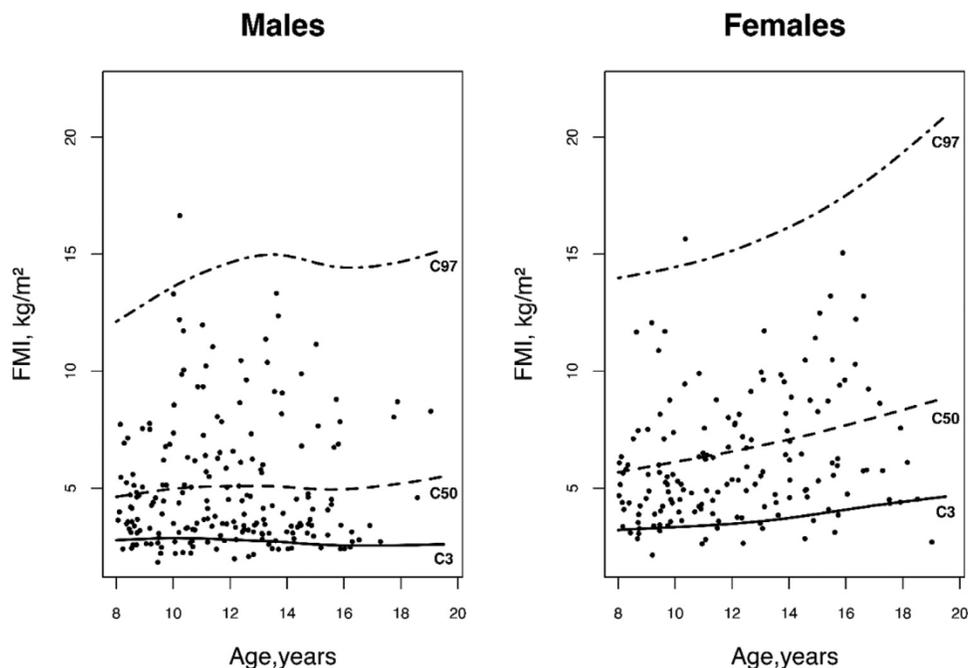


Fig. 3. Percentiles for FMI. FMI, fat mass index.

children with CP, which corresponds to GMFCS classes I and II. In our study, children from all GMFCS classes were included. If we only consider the ambulatory CP children in our study, an even more negative z-score and thus a reduced trunk-to-leg fat ratio is shown.

In another study by Whitney et al. (38) FMI was examined using DXA-Scans. Participants in this mentioned study were 42 children with CP and 42 typically developed children. The result of this mentioned study was that the children with CP had an increased FMI compared to the FMI from the typically developed children ($p = 0.033$). The following mean values resulted: for the total group of children with CP 4.9 kg/m^2 (SD 3.0), for the ambulatory 4.5 kg/m^2 (SD 2.2), for the nonambulatory 5.5 kg/m^2 (SD 3.4) and for the control group 3.6 kg/m^2 (SD 1.3). The participations had an age range between 4 and 12 years. There was a significant difference for the FMI values between the ambulatory and nonambulatory CP patients. The ambulatory children showing a lower FMI than the nonambulatory children ($p = 0.044$). There was no comparison between males and females. Like the comparison of the studies about trunk-to-leg fat ratio, the comparison of the studies about FMI also shows contradicting results. Reasons for the different results can be the same as those mentioned above.

Several studies have shown that the intramuscular fat percentage is higher in CP patients compared to the reference group. In a study by Nobel et al, (39) in which 10 CP patients and 10 typically developed children and adolescents were examined, intramuscular fat and the percentage of intramuscular fat in their legs were significantly increased in CP patients ($p = 0.001-0.013$). In a study by

D'Souza et al, (40) 20 children with CP and 20 typically developed children were examined. The intramuscular fat content of the medial gastrocnemius muscle was examined. The children with CP showed a significantly increased intramuscular fat content. It is possible that the fat mass in the legs is increased in relation to the trunk in children with CP, which can promote a decrease trunk-to-leg fat ratio.

Gynoid distributed fat appears to have cardioprotective effects (12). But it is not yet clear whether this also applies to children with CP.

An increased proportion of visceral fat compared to extremity fat is a risk factor for cardiovascular diseases. A study by Staiano et al (41) showed a positive correlation between insulin resistance and trunk fat and a negative correlation with leg fat. Insulin resistance is a cardiovascular risk factor (42). Increasing central obesity is associated with increased mortality in adults, both with and without cardiovascular disease and even in people with normal BMI (43), (44). A study by McPhee et al showed that some risk factors for cardiovascular diseases (CVD) were present earlier in people with CP (45). Also the prevalence of CVD risk factors and CVD related mortality is increased in people with CP (19). In a study by Peterson et al, it was shown that adults with CP have a greater trunk obesity than typically developed adults (23).

Another reason for the increased cardiovascular risk in people with CP might be the so-called metabolic programming. It has been known for some time that there is a link between children with small for gestational age and adult diseases like type 2 diabetes, ischemic heart disease

and so on (46). A study by Hofman et al (47) has shown that prematurity also can lead to metabolic programming. And prematurity is one of the reasons for CP.

Limitations

This study was based on data, which was collected at the beginning of a rehabilitation program. There could be a selection bias here. In addition, the comparison groups show differences in terms of the period of data collection and the nationality. For a better comparison, the general development of body fat distribution in children would have to be taken into account, as well as the differences between body fat distribution in children in Germany and the USA. (“selection bias”). Also, the mean age of the study groups is different. Figs. 2 and 3 also show that there are few data on children older than 16 years of age among CP patients. On the other hand, there is significantly more data from subjects of NHANES who are between the ages of 16 and 20 years. Since the percentile for the trunk-to-leg fat ratio increases with age, this may have influenced the results of the study. Another limitation is the lack of assessability of the values of subcutaneous adipose tissue and visceral adipose tissue. These data were not collected due to the nonexistent software required for this.

Conclusion

There is no indication for an android fat distribution or a higher FMI in our study population with children with CP compared to a reference population from 1999 to 2004. We also presented the first pediatric, ethnicity and sex specific reference centiles for trunk-to-leg fat mass ratio applicable for GE Lunar iDXA, Software version 14.1.

Further research is required to understand the reason for elevated CVD-risk in people with CP.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at [doi:10.1016/j.jocd.2022.05.002](https://doi.org/10.1016/j.jocd.2022.05.002).

References

- World Health Organisation. Welt-Adipositas-Tag: adipositas und ihre Folgen für die Gesellschaft 2017, Available at: [https://www.euro.who.int/de/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/news/news/2017/10/world-obesity-day-understanding-the-social-consequences-of-obesity#:~:text=Der%2011.%20Oktober%20ist%20Welt, und%2020%25%20aller%20M%C3%A4nner%20adip%C3%B6s](https://www.euro.who.int/de/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/news/news/2017/10/world-obesity-day-understanding-the-social-consequences-of-obesity#:~:text=Der%2011.%20Oktober%20ist%20Welt, und%2020%25%20aller%20M%C3%A4nner%20adip%C3%B6s.). Accessed date 09.07.2021.
- World Health Organisation. Obesity Available at: [https://www.who.int/topics/obesity/en/#:~:text=Overweight%20and%20obesity%20are%20defined,her%20height%20\(in%20metres\)](https://www.who.int/topics/obesity/en/#:~:text=Overweight%20and%20obesity%20are%20defined,her%20height%20(in%20metres)). Accessed date 09.07.2021.
- Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. 2019 Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(9):715–725.
- Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. 2000 Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE)*. *Dev Med Child Neurol* 42(12):816–824.
- Upadhyay J, Tiwari N, Ansari MN. 2020 Cerebral palsy: etiology, pathophysiology and therapeutic interventions. *Clin Exp Pharmacol Physiol*.
- Rogozinski BM, Davids JR, Davis RB, et al. 2007 Prevalence of obesity in ambulatory children with cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am* 89(11):2421–2426.
- Ryan JM, Crowley VE, Hensey O, et al. 2014 Habitual physical activity and cardiometabolic risk factors in adults with cerebral palsy. *Res Dev Disabil* 35(9):1995–2002.
- Whitney DG, Gross-Richmond P, Hurvitz EA, Peterson MD. 2019 Total and regional body fat status among children and young people with cerebral palsy: A scoping review. *Clin Obes* 9(5):e12327.
- Lip SZL, Chillingworth A, Wright CM. 2018 Prevalence of under and over weight in children with neurodisability, using body composition measures. *Eur J Clin Nutr* 72(10):1451–1454.
- Heysfield SB, Smith R, Aulet M, et al. 1990 Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. *Am J Clin Nutr* 52(2):214–218.
- Sung KH, Chung CY, Lee KM, et al. 2017 Differences in Body composition according to gross motor function in children with Cerebral Palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 98(11):2295–2300.
- Daniels SR, Morrison JA, Sprecher DL, et al. 1999 Association of body fat distribution and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Circulation* 99(4):541–545.
- Finbraten AK, Martins C, Andersen GL, et al. 2015 Assessment of body composition in children with cerebral palsy: a cross-sectional study in Norway. *Dev Med Child Neurol* 57(9):858–864.
- Oftedal S, Davies PS, Boyd RN, et al. 2017 Body composition, diet, and physical activity: a longitudinal cohort study in preschoolers with cerebral palsy. *Am J Clin Nutr* 105(2):369–378.
- Stallings VA, Cronk CE, Zemel BS, Charney EB. 1995 Body composition in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. *J Pediatr* 126(5 Pt 1):833–839.
- Tomoum HY, Badawy NB, Hassan NE, Alian KM. 2010 Anthropometry and body composition analysis in children with cerebral palsy. *Clin Nutr* 29(4):477–481.
- Walker JL, Bell KL, Stevenson RD, et al. 2015 Differences in body composition according to functional ability in preschool-aged children with cerebral palsy. *Clin Nutr* 34(1):140–145.
- Whitney DG, Singh H, Zhang C, et al. 2018 Greater visceral fat but no difference in measures of total body fat in ambulatory children with spastic cerebral palsy compared to typically developing children. *J Clin Densitom*.
- McPhee PG, Claridge EA, Noorduyn SG, Gorter JW. 2019 Cardiovascular disease and related risk factors in adults with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 61(8):915–923.
- Peterson MD, Ryan JM, Hurvitz EA, Mahmoudi E. 2015 Chronic Conditions in Adults With Cerebral Palsy. *Jama* 314(21):2303–2305.
- Hemming K, Hutton JL, Pharoah PO. 2006 Long-term survival for a cohort of adults with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 48(2):90–95.

22. Strauss D, Cable W, Shavelle R. 1999 Causes of excess mortality in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 41(9):580–585.
23. Peterson MD, Zhang P, Haapala HJ, et al. 2015 Greater adipose tissue distribution and diminished spinal musculoskeletal density in adults with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 96(10):1828–1833.
24. Stark C, Hoyer-Kuhn HK, Semler O, et al. 2015 Neuromuscular training based on whole body vibration in children with spina bifida: a retrospective analysis of a new physiotherapy treatment program. *Childs Nerv Syst* 31(2):301–309.
25. Duran I, Martakis K, Rehberg M, et al. 2020 Reference centiles for the evaluation of nutritional status in children using body fat percentage, fat mass and lean body mass index. *J Clin Densitom* 23(3):349–363.
26. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, et al. 1997 Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 39(4):214–223.
27. Shepherd JA, Fan B, Lu Y, et al. 2012 A multinational study to develop universal standardization of whole-body bone density and composition using GE Healthcare Lunar and Hologic DXA systems. *J Bone Miner Res* 27(10):2208–2216.
28. Cole TJ, Green PJ. 1992 Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med* 11(10):1305–1319.
29. R-Project: What is R? Available at: <https://www.r-project.org/about.html>. Accessed date 18.08.2021.
30. GAMLSS. Generalized additive models for location, scale and shape. 2021 Available at: <https://www.gamlss.com/>. Accessed date 18.08.2021.
31. van Buuren S, Fredriks M. 2001 Worm plot: a simple diagnostic device for modelling growth reference curves. *Stat Med* 20(8):1259–1277.
32. Indrayan A. 2014 Demystifying LMS and BCPE methods of centile estimation for growth and other health parameters. *Indian Pediatr* 51(1):37–43.
33. Royston P, Wright EM. 2000 Goodness-of-fit statistics for age-specific reference intervals. *Stat Med* 19(21):2943–2962.
34. Kruskal WH, Wallis WA. 1952 Use of ranks in one-criterion variance analysis. *J Am Stat Assoc* 47:583–621.
35. Whitney DG, Singh H, Miller F, et al. 2017 Cortical bone deficit and fat infiltration of bone marrow and skeletal muscle in ambulatory children with mild spastic cerebral palsy. *Bone* 94:90–97.
36. Klein S, Krupka S, Behrendt S, Pulst A, H-H Bleß. Weißbuch Adipositas. 2016.
37. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. 2013 Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 384(9945):766–781.
38. Whitney DG, Miller F, Pohlig RT. 2019 Modlesky CM. BMI does not capture the high fat mass index and low fat-free mass index in children with cerebral palsy and proposed statistical models that improve this accuracy. *Int J Obes (Lond)* 43(1):82–90.
39. Noble JJ, Charles-Edwards GD, Keevil SF, et al. 2014 Intramuscular fat in ambulant young adults with bilateral spastic cerebral palsy. *BMC Musculoskelet Disord* 15:236.
40. D’Souza A, Bolsterlee B, Lancaster A, Herbert RD. 2020 Intramuscular fat in children with unilateral cerebral palsy. *Clin Biomech* 80:105183: Bristol, Avon.
41. Staiano AE, Gupta AK, Katzmarzyk PT. 2014 Cardiometabolic risk factors and fat distribution in children and adolescents. *J Pediatr* 164(3):560–565.
42. Adeva-Andany MM, Martínez-Rodríguez J, González-Lucán M, et al. 2019 Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in humans. *Diabetes Metab Syndr* 13(2):1449–1455.
43. Coutinho T, Goel K, Corrêa-de-Sá D, et al. 2013 Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: role of “normal weight central obesity”. *J Am Coll Cardiol* 61(5):553–560.
44. Coutinho T, Goel K, Corrêa-de Sá D, et al. 2011 Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol* 57(19):1877–1886.
45. McPhee PG, MacDonald MJ, Cheng JL, et al. 2019 Emerging evidence for accelerated ageing and cardiovascular disease in individuals with cerebral palsy. *J Rehabil Med* 51(7):525–531.
46. Barker DJ. 1990 The fetal and infant origins of adult disease. *Bmj* 301(6761):1111.
47. Hofman PL, Regan F, Cutfield WS. 2006 Prematurity—another example of perinatal metabolic programming? *Horm Res* 66(1):33–39.

4 Diskussion

4.1 Ergebnisbezogene Diskussion

Nachfolgend werden die Ergebnisse der hier durchgeführten Studie in einen Kontext gesetzt mit den Ergebnissen von bereits veröffentlichten Studien. Anschließend werden weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren und daraus resultierende Ansatzpunkte zur weiteren Untersuchung der Ursachen für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei Menschen mit CP aufgeführt und der aktuelle Stand der Forschung erläutert.

4.1.1 Rumpf-zu-Bein Fettverhältnis

Aufgrund von Studienergebnissen wie denen von Whitney et al.⁶⁸ lautete die Hypothese für die hier durchgeführte Studie, dass Kinder und Jugendliche mit CP im Vergleich zu Kindern ohne CP ein erhöhtes Rumpf-zu-Bein Fettverhältnis aufweisen. Entgegen dieser Erwartungen war das Rumpf-zu-Bein Fettverhältnis bei den Kindern der vorliegenden Studienpopulation im Vergleich zu den Referenzperzentilen, die auf der Grundlage der Daten aus der NHANES erstellt wurden, erniedrigt und somit eher gynoid verteilt. Es zeigten sich folgende Ergebnisse für den mittleren Z-Score für T2L: für die Gesamtpopulation der CP-Patienten -0.48 (SD 1.34), für die männlichen Probanden -0.47 (SD 1.50), für die weiblichen Probanden -0.49 (SD 1.11), für die CP-Patienten der GMFCS Level I-II -0.75 (SD 1.48) und für die CP-Patienten der GMFCS-Level III-V -0.35 (SD 1.25). Wobei sich signifikante Unterschiede zwischen den GMFCS-Level I-II und III-V ($p=0.005$) zeigten. Vergleicht man die Studie von Whitney et al.⁶⁸ mit der hier durchgeführten Studie, so zeigen sich einige Unterschiede in der Zusammensetzung der Studienteilnehmer, sowohl bei der Anzahl der Studienteilnehmer, der Einordnung in die GMFCS-Level, der Alters- und Geschlechterverteilung, dem Herkunftsland, als auch bei dem Zeitpunkt der Datengewinnung.

In der hier durchgeführten Studie wurden 431 Kinder und Jugendliche im Alter von fünf bis 20 Jahren mit CP untersucht, von den Teilnehmern waren 237 männlich und 194 weiblich. Somit waren 55% der Studienteilnehmer männlich und 45% weiblich. In der Studie von Whitney et al. wurden 18 Teilnehmer im Alter von vier bis elf Jahren mit CP

untersucht. Hiervon waren fünf Studienteilnehmer weiblich und 13 Studienteilnehmer männlich, was einer Verteilung von 28% weiblicher und 72% männlicher Studienteilnehmer entspricht. Da ein erhöhtes viszerales Fettgewebe gehäuft beim männlichen Geschlecht vorkommt ⁷⁷, kann dies eine Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien sein. Auch das Alter kann zu einer veränderten Körperfettverteilung beitragen. Dies ist anhand der hier erstellten Referenzperzentilen ersichtlich. Mit steigendem Alter steigt auch das Rumpf-zu-Bein Fettverhältnis der Kinder an. Da in der hier durchgeführten Studie auch ältere Kinder und Jugendliche mit eingeschlossen wurden, würde dies jedoch eher dafür sprechen, dass die CP-Patienten der hier durchgeführten Studie einen erhöhtes T2L aufweisen müssten. Jedoch ist genau das Gegenteil der Fall. In der hier durchgeführten Studie wurden Studienteilnehmer aus allen GMFCS-Leveln eingeschlossen, diese verteilten sich wie folgt: 142 gehfähige Patienten (GMFCS I-II) und 289 nicht gehfähige Patienten (GMFCS III-V). In der Studie von Whitney et al. hingegen wurden nur CP-Patienten eingeschlossen, die gehfähig waren, also GMFCS I und II. Wären bei der hier durchgeführten Studie lediglich die Patienten mit GMFCS I und II eingeschlossen worden, so wäre der Z-Score und somit das Rumpf-zu-Bein Fettverhältnis allerdings noch deutlicher erniedrigt. Bei den Studienteilnehmern in der hier durchgeführten Studie handelt es sich um CP-Patienten aus Deutschland, die an einem Rehabilitationsprogramm teilgenommen haben. Bei den Teilnehmern der Studie von Whitney et al. handelt es sich um Kinder und Jugendliche aus den USA (non-hispanic white). Unterschiede in der Körperfettverteilung der einzelnen Ethnizitäten können ursächlich für die unterschiedlichen Daten sein. Auch der Zeitraum der Datengewinnung unterscheidet sich voneinander. Die Daten der hier durchgeführten Studie wurden im Zeitraum von 2006 bis 2019 gesammelt und wurden verglichen mit Daten aus 1999 bis 2004. Die Daten der Studie von Whitney wurden sowohl für die Studienpopulation als auch für die Kontrollgruppe im Zeitraum von 2012 bis 2016 erhoben. Eine Veränderung der Körperzusammensetzung über die Zeit könnte somit eine weitere Ursache dafür sein, dass gegensätzliche Ergebnisse ermittelt wurden. Es zeigen sich somit verschiedenste Gründe, die die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien erklären könnten.

Ein weiterer Punkt, der bei der Betrachtung der Ergebnisse der hier durchgeführten Studie Beachtung finden sollte, ist der Zeitraum und der Ort der Datenerhebung der verglichenen Daten. Die Daten der CP-Patienten, die in der hier durchgeführten Studie mit aufgenommen wurden, wurden im Zeitraum von 2006 bis 2019 in Deutschland erhoben.

Verglichen wurden diese mit Daten von Kindern ohne CP aus den USA, welche im Zeitraum von 1999 bis 2004 erhoben wurden. Die Entwicklung von Übergewicht und Fettleibigkeit über die Zeit sowie die Veränderung in der jeweiligen Körperfettverteilung wurde hier nicht berücksichtigt. Bezieht man in die Interpretation der Ergebnisse jedoch die Kenntnisse mit ein, dass die Prävalenz für Übergewicht und Fettleibigkeit in den letzten Jahren und Jahrzehnten stetig zugenommen hat ⁷⁸⁻⁸¹, so wäre die Differenz der Daten vermutlich noch größer, wenn die Daten der CP-Patienten im Jahr 1999 bis 2004 erhoben und verglichen worden wären. Ebenso kann es generelle Unterschiede der Körperzusammensetzung in den beiden Ethnizitäten geben. Mittlerweile liegen aktuellere Daten von der NHANES vor als die in der hier durchgeführten Studie verwendeten Daten. Diese wurden bewusst nicht für die Untersuchungen ausgewählt, da mit diesen Daten eine Vergleichbarkeit erreicht werden konnte. Die DXA-Daten von der NHANES aus den Jahren 1999 bis 2004 wurden mit dem Hologic QDR-4500A fanbeam densitometer (Hologic, Inc., Bedford, Massachusetts) ermittelt und mit der Hologic Discovery Software Version 12.1 analysiert. Die Daten dieses Gerätes und dieser Version können anhand einer Formel von Shepherd et al. ⁸² umgerechnet werden, sodass sie mit den Werten der CP-Patienten der UniReha Köln, welche mit dem iDXA (GE Healthcare, Little Chalfont, UK) mit der Encore Software Version 14.1 gewonnen wurden, vergleichbar gemacht werden konnten. Die Formel zur Umrechnung der Daten lautet wie folgt:

$$\text{Fettanteil Rumpf (TrunkPFAT): TrunkPFATGE} = -3.275 + 1.248 \text{ TrunkPFATHologic}$$

$$\text{Fettanteil Bein (LegPFAT): LegPFATGE} = 1.482 + 0.941 \text{ LegPFATHologic}$$

$$\text{Gesamtmasse (TM): TMGE} = 1.00 \text{ TMHologic}$$

Ein Vergleich zwischen den aktuelleren NHANES Daten und den CP-Patienten wäre daher aufgrund der verwendeten DXA Geräte nicht möglich gewesen, sodass sich hier verfälschte Werte bei dem Vergleich zeigen würden.

In der oben bereits genannten Studie von Peterson et al. ⁶⁹ wurde die Körperzusammensetzung von 41 Erwachsenen mit CP mit 311 gesunden Erwachsenen verglichen. Die Untersuchungen erfolgten anhand von CT-Aufnahmen, die im Zeitraum von 2007 bis 2013 durchgeführt wurden. Es wurden Patienten aller GMFCS-Level in die

Studie eingeschlossen. Die GMFCS Verteilung war folgende: GMFCS I: n = 4; GMFCS II: n = 5; GMFCS III: n = 9; GMFCS IV: n=12; und GMFCS V: n = 11. Es zeigte sich ein deutlich erhöhter Anteil viszeralen Fettgewebes bei CP-Patienten ($p < 0,001$). Vergleicht man die Studie von Peterson et al. mit der hier durchgeführten Studie, so gibt es auch hier mehrere Punkte, die die unterschiedlichen Ergebnisse begründen können. Zunächst wurden in der Studie von Peterson et al. Erwachsene mit CP untersucht, in der hier durchgeführten Studie wurden Kinder und Jugendliche bis maximal 20 Jahre untersucht. Auch die Methode zur Messung der Fettmasse unterscheidet sich, es wurde in der Studie von Peterson et al. per CT-Scan untersucht, in der hier durchgeführten Studie mittels DXA. In einer Studie von Bredella et al.⁸³ zeigte sich für den Vergleich zwischen CT und DXA Messungen, dass die Messwerte für die Körperzusammensetzung stark korrelieren. Jedoch zeigte sich auch, dass das Rumpf- und Oberschenkelfett von DXA unterschätzt wurde und diese Differenz mit zunehmendem Gewicht anstieg. Auch die Verteilung der GMFCS-Level unterscheidet sich. In der Studie von Peterson et al waren 9,7% der Patienten aus GMFCS I, 12,2% aus GMFCS II, 22,0 % aus GMFCS III, 29,3 % aus GMFCS IV und 26,8%% aus GMFCS V. Somit waren 21,9% in den GMFCS-Leveln I-II und 78,1% in GMFCS III-V. Hingegen lag die Verteilung in der hier durchgeführten Studie bei 32,9% Probanden der GMFCS-Level I-II und 67,1 % der GMFCS-Level III-V. Die Verteilung unterscheidet sich somit insofern, dass in der Studie von Peterson et al weniger gehfähige CP-Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, als es in der hier durchgeführten Studie der Fall war. Da laut den Ergebnissen der hier durchgeführten Studie das viszerale Fett bei den nicht-gehfähigen CP-Patienten vergleichsweise hoch ist, kann dies ebenfalls eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien sein.

In einer Studie von Shin et al.⁸⁴ wurde die Körperfettverteilung bei Erwachsenen mit CP und deren Zusammenhang mit CVD untersucht. Hierzu wurden 79 Erwachsene ab 20 Jahre im Zeitraum von Februar bis November 2014 untersucht. 45 der Studienteilnehmer waren männlich (57,0%) und 34 weiblich (43,0%). Zudem waren Studienteilnehmer aller GMFCS-Level vertreten. Die Aufteilung in die einzelnen GMFCS-Level war folgende: 10 Probanden der GMFCS-Level I (13%), 21 Probanden der GMFCS-Level II (26%), 4 Probanden der GMFCS-Level III (5%), 41 Probanden der GMFCS-Level IV (52%) und 3 Probanden der GMFCS-Level V (4%). In dieser Studie wurde unter anderem das android/gynoid-Fettverhältnis untersucht. Im Vergleich zwischen den Geschlechtern zeigte sich hier ein signifikant höheres android/gynoides-Fettverhältnis bei Männern im Vergleich zu den Frauen ($p < 0,001$). Beim Vergleich zwischen den gehfähigen und den

nicht-gefähigen Studienteilnehmern zeigte sich kein Unterschied im android/gynoiden-Fettverhältnis ($p=0,683$). Vergleicht man diese Studie mit der hier durchgeführten Studie, so zeigt sich der größte Unterschied darin, dass sich das Alter der Studienteilnehmer deutlich voneinander unterscheidet. Zudem ist die Anzahl der Studienteilnehmer in der hier durchgeführten Studie deutlich höher als in der Studie von Shin et al. Dies sind mögliche Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien.

4.1.2 FMI

Die Hypothese für die Ergebnisse des FMI lautete, dass Kinder mit CP einen erhöhten FMI im Vergleich zu Kindern ohne CP aufweisen. Hierzu zeigten sich in der hier durchgeführten Studie ebenfalls gegensätzliche Ergebnisse. Von Duran et al.⁷⁶ wurden Referenzperzentilen für FMI für Kinder ohne CP veröffentlicht. Diese wurden ebenfalls anhand von Daten aus der NHANES aus den Jahren 1999 bis 2004 erstellt. Auf der Grundlage dieser Perzentilen wurden die Z-Werte für die Untersuchungsergebnisse der CP-Patienten berechnet. Nicht alle Messergebnisse der 431 CP-Patienten konnten für diese Berechnungen berücksichtigt werden, 71 der Messungen wurden ausgeschlossen, da die Messwerte für die Arme ungültig waren oder das Alter unter 8 oder über 20 Jahre lag und somit ein Vergleich mit den FMI-Referenzperzentilen nicht möglich war. Gründe für die Ungültigkeit der Arme waren Patienten, welche nicht innerhalb der Scan-Limitationen gelagert werden konnten. Aus diesem Grund wurde anhand der einen analysierten Körperhälfte eine Schätzung der andere Körperhälfte vorgenommen. Die Ergebnisse für den mittleren FMI Z-Score waren folgende: für die Gesamtpopulation der CP-Patienten -0.55 (SD 1.46), für die männlichen Probanden -0.29 (SD 0.70), für die weiblichen Probanden -0.88 (SD 2.00), für die Ergebnisse der Kinder aus den GMFCS Leveln I-II -0.89 (SD 1.80) und für die aus den GMFCS Leveln III-V -0.38 (SD 1.22). ED zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Studienteilnehmern ($p=0.007$) und zwischen GMFCS I-II und III-V ($p=0.002$).

Verglichen wurden diese Ergebnisse mit einer weiteren Studie von Whitney et al.⁸⁵, bei der der FMI von 42 Kindern mit CP und 42 Kindern ohne CP untersucht wurde. Die in der Studie von Whitney et al. aufgenommenen Kindern waren im Alter von vier bis 12 Jahre und der FMI wurde anhand von DXA-Scans ermittelt. Es zeigte sich hierbei ein erhöhter FMI für CP-Patienten ($p=0.033$). Zudem zeigten sich erhöhte Werte bei den nicht-gefähigen Kindern ($5.5 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$) im Vergleich zu den gefähigen Kindern ($4,5$

$\pm 2,2 \text{ kg/m}^2$). Insgesamt lag der FMI der gesamten CP-Patienten dieser Studie bei $4,9 \pm 3,0 \text{ kg/m}^2$ und der der Kontrollgruppe bei $3,6 \pm 1,3 \text{ kg/m}^2$.

Vergleicht man die Rahmenbedingungen dieser Studie mit denen der hier durchgeführten Studie, so zeigen sich auch hier deutliche Unterschiede, die für die gegensätzlichen Ergebnisse verantwortlich sein könnten. Die Anzahl der Studienteilnehmer von Whitney et al. ist mit 42 Kindern im Vergleich zu 360 Kindern in der hier durchgeführten Studie deutlich kleiner. Die Altersspanne der Studienteilnehmer lag bei Whitney et al. bei vier bis 12 Jahren. Bei der hier durchgeführten Studie lag das Alter der CP-Kinder zwischen acht und 20 Jahren. Betrachtet man die für die hier durchgeführte Studie erstellten Referenzperzentilen für den FMI, so ist ein deutlicher Anstieg ab dem Alter von 12 Jahren erkennbar, sodass der FMI für die älteren Kinder und Jugendlichen tendenziell höher zu sein scheint. Die Geschlechterverteilung lag bei der Studie von Whitney et al. bei 60% männlichen und 40% weiblichen CP-Patienten, in der hier durchgeführten Studie lag die Verteilung bei 55% männlichen und 45% weiblichen CP-Patienten. Betrachtet man die Ergebnisse der hier durchgeführten Studie in Bezug auf die Unterschiede der beiden Geschlechter bezüglich der Ergebnisse des FMI, so zeigt sich ein signifikant höherer FMI bei den männlichen CP-Patienten. Die Verteilung der Untergruppen in gehfähige Kinder und nicht-gehfähige Kinder lag bei der Studie von Whitney et al. bei 24 zu 18, also bei 57% zu 43%. In unserer Studie hingegen lag sie bei 125 zu 235 Patienten, also bei 34% zu 65%. In den Ergebnissen unserer Studie zeigen sich für die gehfähigen Kinder im Vergleich zu den nicht-gehfähigen Kindern signifikant niedrigere FMI Werte.

In der oben bereits erläuterten Studie von Shin et al.⁸⁴ wurde auch der FMI untersucht. Hierbei zeigte sich im Vergleich zwischen den Geschlechtern ein signifikant erhöhter FMI für die Gruppe der Frauen ($p=0,006$). Ein Vergleich zwischen den gehfähigen und den nicht-gehfähigen Probanden zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,258$). Dies entspricht bei dem Vergleich der Geschlechter gegensätzlichen Ergebnissen im Vergleich zu den Ergebnissen der hier durchgeführten Studie. Jedoch war in der hier durchgeführten Studie zudem ein Unterschied in dem Vergleich der GMFCS-Level ersichtlich. Ein großer Unterschied, der für die teils gegensätzlichen Ergebnisse verantwortlich sein könnte, ist der, dass in der hier durchgeführten Studie Kinder und Jugendliche untersucht wurden und in der Studie von Shin et al. erwachsene CP-Patienten.

Ein weiterer Grund für unterschiedliche Ergebnisse für den FMI von CP-Patienten kann der sein, dass unterschiedliche Methoden zur Messung der Körpergröße verwendet werden können. Bei einem Teil der CP-Patienten ist es nicht möglich, die Körpergröße im Stehen zu messen, da die Patienten teilweise nicht in der Lage sind aufrecht zu stehen.

Zudem bestehen teilweise Kontrakturen, die es ebenfalls nicht leicht machen, die Körpergröße im Liegen zu messen. Es gibt daher die Möglichkeit, die Körperlänge durch die Messung der Kniehöhe und die anschließende Berechnung mithilfe einer Formel von Stevenson et al. ⁸⁶ zu berechnen. Es handelt sich hierbei um eine zuverlässige Bestimmung der Körpergröße bei Kindern mit CP im Alter von bis zu 12 Jahren. Alternativ kann die Körperlänge anhand der Unterarmlänge mithilfe der Formel von Miller et al. ⁸⁷ berechnet werden. Somit zeigen sich auch für die Vergleiche der Studien zum FMI diverse Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse.

Auf der Suche nach der, beziehungsweise den Ursachen für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei Menschen mit CP, konnte die hier durchgeführte Studie insoweit weiterhelfen, dass die Ursache weder an einem erhöhten Rumpf-zu-Bein Fettverhältnis noch an einem erhöhten FMI zu liegen scheint. Die Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen sind jedoch vielfältig. Im Folgenden wird daher auf den aktuellen Stand der Forschung bezüglich der weiteren Risikofaktoren bei Menschen mit CP eingegangen.

4.1.3 Übergewicht, Fettmasse und fettfreie Masse

In der Literatur ist vielfach beschrieben, dass Übergewicht und Adipositas wichtige Risikofaktoren, unter anderem für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, darstellen ^{88,89}. Bezüglich der Prävalenz für Übergewicht und Adipositas bei CP-Patienten finden sich widersprüchliche Ergebnisse ^{19,22,35,90}. In einer Metaanalyse von Whitney et al. ⁴¹, in der 22 Studien eingeschlossen wurden, wurde untersucht, ob Kinder mit CP ein erhöhtes Gesamtkörperfett oder Teilkörperfett im Vergleich zu Kindern ohne CP haben. Hierzu wurden verschiedene Datenbanken durchsucht, um Artikel aus dem Zeitraum von Januar 1993 bis Dezember 2018 zum Thema Körperfett und Gewichtsklasse zwischen Kindern und jungen Erwachsenen mit und ohne CP zu untersuchen. Die Metaanalyse zeigt sehr unterschiedliche Ergebnisse der einzelnen Studien. Es wurden höhere, niedrigere und gleichwertige Ergebnisse bei dem Vergleich von Kindern und jungen Erwachsenen mit und ohne CP aufgezeigt. Es gibt verschiedene Ansätze, diese unterschiedlichen Ergebnisse zu erklären. Personen, die an CP leiden, zeigen Unterschiede in der Mobilität und in Begleiterkrankungen. Außerdem sind Menschen mit CP zu einem großen Anteil kleiner und haben außerdem häufig Wirbelsäulenkrümmungen, Skoliose oder sind nicht in der Lage gerade zu stehen. Diese Umstände erschweren die Messung der Körperlänge,

welche für einen Teil der Berechnungen des Körperfettes als Grundlage genutzt wird. Zudem wurden verschiedene Messmethoden verwendet, um das Körperfett zu messen, was ebenfalls eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse sein kann.

Eine Möglichkeit für zukünftige Studien wäre es, die Prävalenz für Übergewicht und Adipositas für dieses Patientenkollektiv weiter zu erforschen. Es gibt verschiedene Messmethoden, um Übergewicht und Adipositas festzustellen. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, kann der BMI für CP-Patienten falsch negative Ergebnisse aufgrund der niedrigen Magermasse erbringen ⁴⁴. In einer Studie von Tomoum et al. ⁹¹ wurde der Ernährungszustand von Kindern mit CP durch bioelektrische Impedanztechnik sowie Hautfaltendicke gemessen. Hierbei zeigten sich im Vergleich zu TDC insgesamt vergleichbare Ergebnisse für Fettmasse, fettfreie Masse und Fettanteil, jedoch zeigte sich für die CP-Patienten mit höherem GMFCS-Level ein geringerer Fettanteil sowie eine geringere Hautfaltendicke. In einer Studie von Sung et al. ⁴⁹ wurde die Körperzusammensetzung in Zusammenhang zur Schwere der CP bei Kindern untersucht. Untersucht wurden 100 Kinder mit CP, die zu einer orthopädischen Operation vorstellig wurden und eine BIA im Zeitraum von Mai 2014 bis März 2016 erhalten haben. 64% der Patienten waren männlich und 36% weiblich. Das mittlere Alter lag bei $11,5 \pm 4,2$ Jahren. 20% der Kinder wurden in GMFCS I eingestuft, 13% in GMFCS II, 24% in GMFCS III, 23% in GMFCS IV und 20% in GMFCS V. Verglichen wurden die Werte dieser Kinder mit Werten von 46 TDC mit einem mittleren Alter von 12,8 Jahren. Es zeigten sich hierbei niedrigere Ergebnisse für die CP-Patienten sowohl im Bereich der Größe als auch für das Gewicht und den BMI. In einer Studie von Finbraten et al. ⁹² wurde die Körperzusammensetzung von 47 Kindern mit CP im Alter von acht bis 18 Jahren untersucht. Von den Probanden waren 62% männlich und 38% weiblich. Zur Untersuchung der Körperzusammensetzung wurden unter anderem die Gleichungen von Slaughter et al. ⁹³ und die für CP angepasste Gleichung von Gurka et al. ⁹⁴ verwendet. Hierbei wird durch die Messung der Hautfaltendicke auf den prozentualen Körperfettanteil geschlossen. Zudem wurden der BMI und die Hautfaltendicke bestimmt. Auch eine DXA-Messung der Kinder erfolgte zur Untersuchung der Körperzusammensetzung. Es zeigten sich im Vergleich keine Unterschiede zwischen den gehfähigen Kindern und den nicht-gehfähigen Kindern bezüglich der Hautfaltendicke, der Größe und des BMI. Jedoch zeigten sich bei den Ergebnissen der DXA-Messungen für die Kinder mit schwerer CP (GMFCS III-V) höhere Fettanteile und eine niedrigere fettfreie Masse als bei den Kindern mit leichter CP. Untersucht wurde zudem die Korrelation zwischen den verschiedenen Messmethoden. Es zeigte sich eine gute bis sehr

gute Korrelation zwischen der Hautfaltendickemessung und den Ergebnissen für den Fettanteil ($r=0,749-0,763$, $p<0.001$) und die Fettmasse ($r=0,884-0,895$, $p<0.001$) gemessen durch DXA. Es zeigte sich zudem, dass die Gleichung von Slaughter et al. den Körperfettanteil verglichen mit den Ergebnissen der DXA-Messungen unterschätzte. Der Unterschied bei dem Vergleich der DXA-Ergebnisse mit den von Gurka et al. entwickelten CP-spezifischen Gleichungen war hingegen marginal.

In einer Studie von Stallings et al.⁹⁵ wurden 136 Kinder im Alter von zwei bis 12 Jahren mit spastischer tetraplegischer CP untersucht und mit 39 TDC verglichen. Die Messungen zur Körperzusammensetzung erfolgten mit Deuterium-Verdünnungstechnik sowie anhand der Hautfaltendicke. 61% der untersuchten Kinder waren männlich und 39% weiblich. Es zeigten sich signifikant niedrigere Werte für FM und FFM im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Auch die fettfreie Masse stellt einen weiteren wichtigen Punkt bei der Beurteilung des kardiovaskulären Risikos dar. Es gibt Studien, die einen positiven Effekt der Muskelmasse auf das kardiovaskuläre Risiko zeigen. Beispielsweise wurde in einer Studie von Tyrovolas der Zusammenhang zwischen Skelettmuskelmasse (SMM) und der Inzidenz für kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht. Hierbei zeigte sich eine inverse Assoziation zwischen SMM zu Studienbeginn und der 10-Jahres-Inzidenz für CVD (HR 0.06; 95% KI 0.005 – 0.78).⁹⁶

Weitere Studien haben sich mit der Körperzusammensetzung von CP-Patienten beschäftigt und den Anteil der fettfreien Masse untersucht. In einer Studie von Walker et al.⁹⁷ wurde beispielsweise die Körperzusammensetzung von Vorschulkindern mit CP untersucht. Hierzu wurden 85 Kinder mit CP aus den verschiedensten GMFCS-Leveln sowohl untereinander als auch mit 16 TDC im Alter von 1,4 bis 5,1 Jahren verglichen. Die Messung der unterschiedlichen Körperbestandteile erfolgte anhand von Isotopenverdünnungstechnik. Es zeigte sich eine veränderte Körperzusammensetzung der CP-Patienten mit insgesamt niedrigeren fettfreie Masse Index (FFMI)-Werten und höheren BF% Werten. Zudem zeigten sich Unterschiede zwischen den GMFCS-Leveln. Bei den Kindern mit GMFCS III-V waren niedrigere FFMI-Werte vorhanden als bei Kindern niedrigerer GMFCS-Level. Zudem lag bei Kindern der GMFCS-Level IV und V der höchste BF% vor, im Vergleich zu allen anderen Gruppen. Die Messung des BF% ist insofern kein guter prognostischer Marker für die Kinder mit CP, da es durch die häufig verminderte fettfreie Masse zu einem Unterschätzen des Fettanteils kommen kann. In der bereits oben beschriebenen Studie von Sung et al.⁴⁹ zeigten sich bei Kindern mit GMFCS Level IV und V eine niedrigere FFM als bei Kindern mit leichter CP und den

TDC. In der Studie von Oftedal et al.⁴⁸ wurden 364 Untersuchungen von 161 Kindern mit CP im Alter von 18 bis 60 Monaten im Zeitraum von April 2009 bis März 2015 durchgeführt. 61% der Kinder waren männlich und 39% der Kinder weiblich. Die Verteilung auf die GMFCS-Level war wie folgt: GMFCS I: 48%, GMFCS II: 11%, GMFCS III: 15%, GMFCS IV: 11%, GMFCS V: 15%. Mit Deuterium-Verdünnungstechnik und BIA wurde zum einen die fettfreie Masse und zum anderen der BF% bestimmt. In dieser Studie zeigte sich für Kinder der GMFCS-Level II-V eine signifikant niedrigere FFM als für die Kinder in GMFCS-Level I. Der BF% der Kinder in GMFCS-Level I war signifikant niedriger als der der Kinder in den anderen GMFCS-Leveln. Die männlichen CP-Patienten zeigten einen signifikant niedrigeren BF%. Im Vergleich zu TDC zeigten sich verminderte FFM und erhöhte BF% Werte. Da die fettfreie Masse, insbesondere die Muskelmasse, einen kardioprotektiven Effekt zu haben scheint, ist dies eine Möglichkeit für die Erklärung der erhöhten Prävalenz für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Menschen mit CP. Die erniedrigte fettfreie Masse mindert so möglicherweise den hierdurch entstehenden kardioprotektiven Effekt bei den betroffenen Patienten.

4.1.4 Körperfettverteilung

Einen weiteren möglichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen kann die Körperfettverteilung darstellen. In einer Studie von Okosun et al.⁹⁸ wurde die androide und gynoide Fettverteilung bei normalgewichtigen Probanden ohne CP untersucht. Hierzu wurden Daten der NHANES aus den Jahren 2005 – 2006 untersucht. Insgesamt wurden 1.802 Probanden in die Studie eingeschlossen. In dieser Studie wurde die Korrelation zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und verschiedenen Fettbereichen untersucht. Es zeigte sich die stärkste Korrelation mit dem android-gynoiden Fettverhältnis. In der hier durchgeführten Studie zeigten sich keine Hinweise darauf, dass das Rumpf-zu-Bein Fettverhältnis bei CP-Patienten erhöht ist. Es zeigten sich sogar gegensätzliche Ergebnisse. Sollten sich zukünftig weitere Ansätze für einen Zusammenhang einer bestimmten Körperzusammensetzung bei CP-Patienten mit einem erhöhten CVD-Risiko zeigen, so gibt es hierfür verschiedene Möglichkeiten, diese zu messen. Die BIA zur Messung der Körperzusammensetzung stellt eine günstige, tragbare und leicht nutzbare Methode dar.⁴⁹ Bei dieser wird die Körperzusammensetzung dadurch geschätzt, dass die einzelnen Gewebe im Körper unterschiedliche Leitfähigkeiten

besitzen. Die Leitfähigkeit wiederum ist proportional zur im Gewebe beinhalteten Wassermenge. Es werden verschiedene Impedanzmessungen mit jeweils unterschiedlichen Frequenzen an verschiedenen Körperstellen durchgeführt. Mittels der BIA können folgende Werte geschätzt werden: Skelettmuskelmasse, weiche Magermasse, fettfreie Masse, Körperfett, Körperzellmasse, Knochenmineralgehalt, WHR, viszerales Fett und Grundumsatz.⁴⁹

Auch die Messung mithilfe eines DXA-Gerätes, wie in der hier durchgeführten Studie verwendet, ist möglich. Diese Möglichkeit ist jedoch sehr kostspielig und nicht so weitläufig verfügbar.⁴⁹ Neben der DXA-Messung und der Bioimpedanzmessung stellt auch die Luftverdrängungsplethysmographie eine valide Messmethode dar, die zudem nicht teuer ist.⁴² Hierbei wird anhand von Luftverdrängung auf die Masse eines Körpers geschlossen.⁹⁹ Auch die „doubly labelled water Methode“¹⁰⁰, die Hautfaltenmessungen und die Deuterium-Verdünnungstechnik stellen Möglichkeiten dar, die Körperfettzusammensetzung zu messen.⁴⁹ Eine weitere Möglichkeit, um zentrale Adipositas zu messen, welche zudem sehr einfach in der Praxis umzusetzen ist, ist die Messung von Fettleibigkeit anhand des Taillenumfangs.¹⁰¹ In einer Studie von Peterson et al.¹⁰² zeigte sich ein unabhängiger Zusammenhang von Taillen- zu Hüftumfang (WHR) bei Erwachsenen Menschen mit CP zu diversen Risikoindizes wie zum Beispiel Gesamtcholesterin. Diese Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass eine erhöhte WHR auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für CP-Patienten hindeutet. Das besondere an der Messung der WHR ist, dass das viszerale Fett hier nicht nur gemessen wird¹⁰³, sondern dass dieses in ein Verhältnis gesetzt wird zu dem Fett der Hüfte, welches vorteilhaft für die Gesundheit sein kann.¹⁰⁴ Neben der WHR kann auch anhand des Taillenumfangs (WC) die zentrale Fettleibigkeit gemessen werden. WC ist WHR in der Einfachheit der Messung überlegen. WHR ist als Marker jedoch robuster bei der Messung von abdomineller Fettleibigkeit.¹⁰³ Weitere Untersuchungen im Bereich der Körperzusammensetzung und der Fettverteilung bei Menschen mit CP sind notwendig, um mögliche Zusammenhänge mit dem erhöhten kardiovaskulären Risiko erkennen zu können.

4.1.5 Intramuskuläres Fett

Es gibt diverse aktuelle Studien, die darauf hinweisen, dass der intramuskuläre Fettanteil bei Patienten mit CP erhöht ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. In einer Studie

von Noble et al. ¹⁰⁵ zeigte sich, dass der intramuskuläre Fettanteil in den Beinen bei CP-Patienten erhöht ist ($p=0,001-0,013$). Hierzu wurde zehn junge Erwachsene mit bilateraler spastischer CP im Alter von durchschnittlich 22,5 Jahren untersucht. Von den Studienteilnehmern waren sieben männlich (70%) und drei weiblich (30%). Diese wurden mit zehn jungen Erwachsenen ohne CP verglichen, die ein Durchschnittsalter von 22,8 Jahren aufwiesen und wovon sechs männlich (60%) und vier weiblich (40%) waren. In dieser Studie wurde jeweils das linke Bein der Probanden mit mDixon-Sequenz im MRT untersucht und dadurch unter anderem der Anteil von intramuskulärem Fett gemessen. mDixon ist eine Sequenz der Magnetresonanztomographie, die einen besonders guten Fett/Wasser-Kontrast aufweist. Bei der Dixon-Technik werden ein oder mehrere Echos zu unterschiedlichen Echozeiten gesammelt, um fett- und wasserspezifische Signale messen zu können. ¹⁰⁶ Neben dem Ergebnis, dass das intramuskuläre Fett bei den CP-Patienten im Vergleich zu den Probanden ohne CP erhöht war, zeigten sich auch signifikante Unterschiede zwischen den GMFCS-Leveln ($p<0,001$), wobei GMFCS III den höchsten intramuskulären Fettanteil aufwies. Auch das intermuskuläre Fett war für die CP-Patienten im Vergleich zu den Probanden ohne CP erhöht ($p<0,001$). Auch D'Souza et al. ¹⁰⁷ zeigte in einer Studie, eine erhöhte Fetteinlagerung bei Menschen mit CP im Musculus gastrocnemius. Hierzu wurden mDixon-Magnetresonanzbilder von 20 gehfähigen Kindern mit einseitiger spastischer CP im Alter von 11,3 Jahren angefertigt. 13 der Probanden waren männlich (65%) und sieben weiblich (35%). Diese wurden mit den Daten von 20 TDC im Alter von 11,4 Jahren verglichen. Auch hier waren 13 Probanden männlich und sieben weiblich. Es zeigte sich ein intramuskulärer Fettanteil des M.gastrocnemius von 4,7% bei den TDC und 11,4 bzw. 6,9% bei den CP-Kindern. Dies ist möglicherweise ein Grund dafür, dass das Rumpf-zu-Bein Fettverhältnis bei Menschen mit CP anders ausfällt als bei der Allgemeinbevölkerung. Verschiedenste Studien zeigen, dass eine gynoide Fettverteilung kardioprotektiv wirkt. ¹⁰⁸ Inwiefern intramuskuläres Fett ebenfalls hierzu beitragen kann, ist bisher ungeklärt. Eine mögliche Ursache für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko für CP-Patienten könnte das erhöhte intramuskuläre Fett darstellen. Hierzu sind weitere Studien notwendig, um die Auswirkungen dieser Fettverteilung zu verstehen.

4.1.6 Adipositas Paradoxon

Bereits in einigen Studien und Metaanalysen wurde das sogenannte Adipositas Paradoxon in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen beschrieben.¹⁰⁹⁻¹¹² Hierbei geht es darum, dass übergewichtige und leicht fettleibige Patienten eine bessere kurz- und mittelfristige Prognose bezüglich ihrer kardiovaskulären Erkrankungen zu haben scheinen, als schlankere Patienten mit der gleichen CVD. Dies bezieht sich vor allem auf die schlanken Patienten, die mit ihrem BMI am unteren Ende des Normalgewichts liegen oder untergewichtig sind. Zudem scheint dies besonders die Patienten zu betreffen, die eine niedrige kardiorespiratorische Fitness besitzen. In einer Studie von Lavie et al.¹¹² wurden mögliche Ursachen für dieses Paradoxon diskutiert. Dies könnten für die Patienten mit Adipositas laut Lavie et al. möglicherweise größere Stoffwechselreserven, weniger Kachexie und jüngeres Erkrankungsalter sein. In einem weiteren Paper von Lavie et al.¹¹¹ wurde auf die möglicherweise falsch interpretierten Ergebnisse des erhöhten BMI in Zusammenhang mit einer besseren Prognose für CVD diskutiert. Da der BMI, wie oben bereits beschrieben, keine Unterschiede macht zwischen Fett und fettfreier Masse (inklusive Muskelmasse) könnte dies zu besseren Prognosen führen für die Menschen, die zwar keinen erhöhten Fettanteil haben, jedoch einen erhöhten BMI, z. B. durch erhöhte Muskelmasse. Diese Vermutung wurde jedoch insoweit widerlegt, als dass die Untersuchung des BF%¹¹³, WC und zentrale Adipositas¹¹⁰ ebenfalls untersucht wurden und das Paradoxon bestätigten. Beschrieben wird jedoch auch der Zusammenhang der kardiorespiratorischen Fitness (CRF) auf die Prognose. Es zeigte sich, dass das Adipositas-Paradoxon nur bei niedriger kardiorespiratorischer Fitness aufzutreten scheint. Es scheint somit so, als sei die kardiorespiratorische Fitness wichtiger als das aktuelle Gewicht der Patienten. Laut Lavie et al. scheint eine Gewichtsabnahme, vor allem bei Patienten in höheren Adipositas-Klassen trotzdem sinnvoll für das Gesamtüberleben, vor allem im Zusammenhang mit der dadurch verbundenen Verbesserung der kardiorespiratorischen Fitness. In einer Metaanalyse von Wang et al.¹¹⁴ wurden die Zusammenhänge zwischen BMI und den kardiovaskulären Ereignissen bei KHK sowie mit der damit verbundenen Mortalität untersucht. Hierzu wurden 89 Studien mit insgesamt 1.300.794 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Es wurde zwischen einem kurzen Beobachtungszeitraum von weniger als sechs Monaten und einem langen Beobachtungszeitraum von über sechs Monaten unterschieden. Bei der Betrachtung der konventionellen Risikofaktoren in den unterschiedlichen Gewichtsgruppen zeigte sich, dass die Patienten mit hohem BMI in allen Studien eher jünger waren und zudem eine erhöhte Prävalenz für Dyslipidämie, DM und Bluthochdruck zeigten. Innerhalb der Studien des kurzen Beobachtungszeitraums zeigte sich für übergewichtige und adipöse

Patienten im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten eine verringerte Mortalität und die untergewichtigen Patienten zeigten hierfür die höchste Prävalenz. Bei der Beobachtung des langen Nachbeobachtungszeitraums lag die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit bei 3,2 Jahren (8,2 Monate bis 12 Jahre). Auch hier wiesen die Patienten mit Übergewicht und Fettleibigkeit ein reduziertes Gesamtmortalitätsrisiko im Vergleich zu den normalgewichtigen Patienten auf und auch hier zeigten untergewichtige Patienten das höchste Risiko. Bei den Studien mit einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren und mehr zeigte sich eine Veränderung dieser Ergebnisse. Im Laufe der Zeit zeigten sich abgeschwächte Auswirkungen des BMI auf die Mortalität. Der negative Effekt von Untergewicht sowie der positive Effekt von Übergewicht und Adipositas nahmen jeweils ab. Auch in dieser Metaanalyse wurden verschiedene Ursachen für das „Adipositas-Paradoxon“ diskutiert. Diese waren vergleichbar mit den oben genannten möglichen Ursachen. Jedoch wurde auch der Aspekt benannt, dass der BMI nicht in der Lage ist, eine Aussage über die körperliche Fitness zu treffen.¹¹⁵ In einer weiteren Metaanalyse von Romero-Corral et al.¹¹⁶ wurden ähnliche Ergebnisse gezeigt, wie in der Metaanalyse von Wang et al. . In dieser Analyse wurden Kohortenstudien untersucht, die sich mit dem Risiko und der Mortalität von Patienten mit KHK befassten. KHK wurde in diesem Fall definiert als Zustand nach perkutaner Koronarintervention, Koronararterien-Bypass-Transplantation oder Myokardinfarkt. Die Nachbeobachtungszeit der Patienten betrug jeweils mindestens sechs Monate. In die Metaanalyse wurden 40 Studien mit insgesamt 250.152 Probanden eingeschlossen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 3,8 Jahre. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit Übergewicht das niedrigste Risiko für Gesamtmortalität (RR 0,87, (0,81 bis 0,94)) und kardiovaskuläre Mortalität (0,88 (0,75 bis 1,02)) hatten. Patienten mit einem BMI von $<20\text{kg/m}^2$ wiesen hingegen ein erhöhtes Risiko in beiden Bereichen auf. Adipöse Patienten zeigten kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Mortalität (0,97 (0,82 – 1,15)) und Gesamtmortalität (0,93 (0,85 – 1,03)) und schwer adipöse Patienten ($\text{BMI} \geq 35\text{kg/m}^2$) zeigten eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität (1,88 (1,05 – 3,34)), jedoch keine erhöhte Gesamtmortalität (0,93 (0,85 – 1,03)). Auch in einer Studie von Srikanthan et al.¹¹⁷ wurde das Adipositas Paradoxon bestätigt. Hier wurde der Zusammenhang zwischen Muskelmasse, Fettmasse und kardiovaskulären Erkrankungen bzw. der damit verbundenen Mortalität untersucht. Die Probanden wurden hierzu in vier verschiedene Gruppen eingeteilt. Probanden mit niedriger Muskelmasse und niedriger Fettmasse, mit niedriger Muskelmasse und hoher Fettmasse, mit hoher Muskelmasse und niedriger Fettmasse und mit hoher Muskelmasse und hoher Fettmasse. Es zeigte sich hierbei eine positive Korrelation zwischen einer

Erhöhung von Fettmasse, Muskelmasse und BMI und einem verbesserten Überleben. Das niedrigste Risiko zeigte sich in der Gruppe der Probanden mit hoher Muskelmasse und geringer Fettmasse. Die Ergebnisse der oben genannten Studien legen nahe, dass das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei CP-Patienten zum einen auf die möglicherweise verminderte kardiorespiratorische Fitness sowie auf einen erniedrigten BMI und Untergewicht zurückzuführen sein kann. Dies würde mit den Ergebnissen der hier durchgeführten Studie übereinstimmen.

4.1.7 Bewegungsmangel

Aufgrund der vorliegenden Einschränkung von Bewegung, Haltung und motorischer Funktion bei Menschen mit CP liegt hier im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein Bewegungsmangel vor. Dieser ist verstärkt mit zunehmendem GMFCS-Level. Diverse Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen Bewegungsmangel und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. In einem Paper von Makar et al.¹¹⁸ wird von einer durch regelmäßige körperliche Aktivitäten entstehenden physiologischen Umgestaltung des Herzens mit kardioprotektiver Wirkung gesprochen. In einer Studie von Franklin et al.¹¹⁹ zeigte sich ein deutlich erhöhtes Risiko für Herzerkrankungen bei verminderter Bewegung. In einer von Wilmot et al.¹²⁰ durchgeführten Metaanalyse wurde der Zusammenhang von vermehrtem Bewegungsmangel und sitzender Zeit mit dem Auftreten von Diabetes, kardiovaskulären Ereignissen und kardiovaskulärer Mortalität untersucht. Hierzu wurden 18 Studien mit insgesamt 794.577 Teilnehmern in die Metaanalyse eingeschlossen. Im Vergleich zwischen den Probanden, die die längste Zeit einer sitzenden Tätigkeit nachgegangen sind und denen, die die kürzeste Zeit einer sitzenden Tätigkeit nachgegangen sind, zeigten sich deutlich erhöhte relative Risiken (RR) für kardiovaskuläre Erkrankungen für die länger sitzenden Probanden. Für Diabetes lag der Anstieg des RR bei 112% (RR 2,12; KI 95%, 1,61;2,78). Bei den kardiovaskulären Ereignissen zeigte sich ein Anstieg des RR von 147% (RR 2,47; KI 95%, 1,44;4,24). Auch die kardiovaskuläre Mortalität zeigte einen deutlichen Anstieg von 90% (HR 1,90; CrI 95%; 1,36; 2,66). Zudem zeigte das Risiko für die Gesamtmortalität einen deutlichen Anstieg von 49% (HR 1,49; KI 95%; CrI 1,14; 2,03). In einer Studie von Innes et al.¹²¹ wurde die Auswirkung des gehäuft sitzenden Verhaltens von Kindern mit CP diskutiert und ob das erhöhte kardiovaskuläre Risiko hierfür ebenfalls Geltung zeige, denn

Menschen mit CP zeigen aufgrund von Spastik eher einen erhöhten als einen erniedrigten Muskeltonus. Da man von Patienten mit Spastiken nach Rückenmarksverletzungen von einer kardioprotektiven Wirkung weiß, könnte dies möglicherweise auch auf Patienten mit CP zutreffen.¹²² Die Ergebnisse der hier durchgeführten Studie zeigen, dass nicht gehfähige Kinder mit CP (GMFCS III-V) im Vergleich zu gehfähigen Patienten (GMFCS I-II) sowohl ein erhöhtes Rumpf-zu-Bein Fettverhältnis als auch einen erhöhten FMI aufweisen. Dies würde somit eher für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko mit zunehmender Immobilität sprechen als für eine kardioprotektive Wirkung durch vermehrte Spastik. Weitere Untersuchungen zu dem Zusammenhang zwischen Bewegungsmangel bei CP-Patienten und den kardiovaskulären Erkrankungen sind notwendig, sowie mögliche Maßnahmen, den negativen Effekten des Bewegungsmangels entgegenwirken zu können.

4.1.8 Bluthochdruck

Auch Bluthochdruck ist ein sehr wichtiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, insbesondere für Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, chronische Nierenerkrankungen, Koronare Herzkrankheit und Schlaganfall.¹²³ Es finden sich in der aktuellen Literatur keine Studien, die die Prävalenzen von Bluthochdruck bei der Allgemeinbevölkerung mit denen der Menschen mit CP ausführlich untersucht und verglichen haben. Es findet sich jedoch beispielsweise in der Studie von Peterson et al.²² eine erhöhte Prävalenz für CP-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (30,0% vs. 22,1%, $p < 0,001$). Man unterscheidet bei Bluthochdruck zum einen den primären, welcher ohne erkennbare Ursache auftritt und den Großteil der Erkrankungen ausmacht. Und den sekundären, als Folge einer Grunderkrankung, der nur einen geringen Teil der Erkrankungen ausmacht. Die Ursachen für sekundären Bluthochdruck können beispielsweise Nierenerkrankungen sein, wie Nierenarterienstenose, Nierenparenchymerkrankungen oder Nierenversagen. Aber auch Hypothyreose und Aortenisthmusstenose.¹²⁴ Ob es sich bei der erhöhten Prävalenz für Bluthochdruck bei CP-Patienten um primären oder sekundären Bluthochdruck handelt, ist nicht bekannt. Ebenfalls nicht, ob sich die oben genannte erhöhte Prävalenz der CP-Patienten auf die allgemeine Patientengruppe der CP-Patienten übertragen lässt. Dies wären mögliche Ansatzpunkte für zukünftige Studien.

4.1.9 Dyslipidämie

Bei Dyslipidämie handelt es sich um Fettstoffwechselstörungen, die von den Normwerten abweichende Werte für Cholesterin und Triglyceride zeigen. Diese steht ebenfalls in deutlichem Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen.²⁷ Unterschiedliche Studien haben gezeigt, dass Menschen mit CP verglichen mit den Referenzwerten einen erhöhten LDL-Cholesterinwert aufweisen.^{25,26} In einer Studie von McPhee et al.²⁵ wurden 42 Menschen mit CP hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren untersucht. Hierbei zeigte sich bei 13 der 42 Probanden ein erhöhtes LDL-Cholesterin und bei acht der 42 Probanden eine Hypertriglyzeridämie. Es gibt verschiedene Ursachen, die zu einem erhöhten Cholesterin führen können, hierzu zählt die Ernährung mit vielen gesättigten Fettsäuren, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus und Vererbung.¹²⁵ Auch Hypothyreose zählt zu den Ursachen für eine sekundäre Dyslipidämie¹²⁶, genauso wie Tabakrauchen.⁵⁷ Auch dies wäre ein weiterer Ansatzpunkt für eine mögliche Erklärung der erhöhten Prävalenz für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Menschen mit CP. Um hierauf frühzeitig präventiv einwirken zu können, wäre es eine Möglichkeit, Screening-Untersuchungen für Menschen mit CP in jüngerem Alter durchzuführen.

4.1.10 Diabetes mellitus

Auch Diabetes mellitus stellt einen sehr wichtigen Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zeigte sich in verschiedensten Studien eine erhöhte Prävalenz für DM bei Menschen mit CP.^{19,22} Als Ursachen für Diabetes mellitus an sich sind zum Beispiel ungesunde Ernährung sowie Bewegungsmangel verantwortlich.¹²⁷ Da wie oben bereits beschrieben der Bewegungsmangel bei Menschen mit CP und vor allem in höheren GMFCS-Leveln oft nicht vermeidbar ist, kann dies eine Ursache für die erhöhte Prävalenz von DM darstellen. In der Allgemeinbevölkerung wird ein Screening auf DM ab dem Alter von 35 Jahren bei Männern und Frauen alle drei Jahre im „Gesundheits-Check-up“ angeboten.¹²⁸ Da die CVD bei CP-Patienten vermehrt frühzeitig auftreten, wäre ein frühzeitiges Screening in diesem Patientenkollektiv möglicherweise auch hier eine Möglichkeit, präventiv auf diesen CVD-Risikofaktor einzuwirken.

4.1.11 Tabakrauchen

Einen weiteren Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen stellt das Tabakrauchen dar. Dieses ist ursächlich für mehr als 6 Millionen Todesfälle pro Jahr und kostet rauchende Menschen im Vergleich zu nie rauchenden Menschen circa 10 Jahre Lebenszeit.¹²⁹ Es zeigt sich in Zusammenhang mit Tabakrauchen eine vor allem bei Frauen im Verlauf gesteigerte zentrale Adipositas, welche durch eine steigende Insulinresistenz und damit verbunden zu einem erhöhten Risiko für das metabolische Syndrom und Diabetes mellitus führen.^{130,131} Ausführliche Studien über die Prävalenz von Rauchern unter den Menschen mit CP lassen sich aktuell nicht finden. Es zeigte sich jedoch beispielhaft in der Studie von Peterson et al.²² aus dem Jahr 2015 eine vergleichbare Prävalenz zwischen CP-Patienten und der Allgemeinbevölkerung bei einer Untersuchung von 206.600 Menschen ohne CP und 1.015 Menschen mit CP von jeweils circa 20%. Bezieht man diese Ergebnisse auf die allgemeine Bevölkerung der CP-Patienten, so ist das erhöhte kardiovaskuläre Risiko scheinbar nicht durch eine erhöhte Prävalenz von Rauchern zu erklären. In einer Studie von Shin et al.⁸⁴ wurde die Prävalenz von Rauchern in einer Studiengruppe von Erwachsenen mit CP untersucht. Hierbei zeigte sich eine Prävalenz von 19% aus dem Jahr 2014, wobei die männlichen Probanden deutlich häufiger Raucher waren (31%) als die weiblichen Probanden (3%). Auch dies entspricht somit in etwa der Prävalenz der Allgemeinbevölkerung, wenn man die Studie von Peterson et al. zugrunde legt.

4.1.12 Metabolische Programmierung

Ein weiterer Grund für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei Menschen mit CP kann die sogenannte „metabolische Programmierung“ sein. Seit einiger Zeit ist bereits bekannt, dass es einen Zusammenhang zwischen Kindern mit intrauteriner Wachstumsretardierung und Krankheiten im Erwachsenenalter, wie z. B. Diabetes mellitus Typ 2 und Herzerkrankungen gibt.¹³² Eine Studie von Hofman et al.¹³³ hat gezeigt, dass auch Frühgeburtlichkeit zu metabolischer Programmierung führen kann. Und Frühgeburtlichkeit ist eine wichtige Ursache für die Entwicklung einer CP.

4.1.13 Fazit der ergebnisbezogenen Diskussion

Zusammenfassend gibt es somit viele verschiedene Ursachen, die das erhöhte kardiovaskuläre Risiko der CP-Patienten erklären könnten und viele Aspekte, die noch nicht ausreichend untersucht wurden. Die Ergebnisse bezüglich des Fettanteils und der Fettverteilung sind bisher nicht eindeutig da sich gegensätzliche Ergebnisse in verschiedenen Studien zeigen. Die FFM zeigt sich jedoch in allen hier untersuchten Studien bei Menschen mit CP erniedrigt, insbesondere in den höheren GMFCS-Leveln. Sollte sich diese Vermutung in zukünftigen Untersuchungen bestätigen, könnte dem durch ein frühes und verstärktes Training der Kinder entgegengewirkt werden. Im Bezug auf das Adipositas-Paradoxon zeigte sich, dass womöglich insbesondere die kardiorespiratorische Fitness entscheidend für das kardiovaskuläre Risiko ist. Auch diesem würde ein frühes und verstärktes Training und der daraus resultierende Muskelaufbau bei Menschen mit CP entgegenwirken. Um das Risiko durch die metabolische Programmierung besser einschätzen zu können wäre es sinnvoll, das kardiovaskuläre Risiko in Bezug auf die Schwangerschaftswoche bei Geburt zu untersuchen. Sollte sich bestätigen, dass Frühgeburtlichkeit einen Einfluss auf CVD im Erwachsenenalter hat, wäre ein frühzeitiges Screening der betroffenen Patienten eine mögliche Präventionsmaßnahme. Fest steht jedoch bereits zum jetzigen Zeitpunkt, dass das Screening von Risikofaktoren für CVD bei Menschen mit CP früher stattfinden sollte um diese frühzeitig erkennen und behandeln zu können.

4.2 Limitationen

Die Daten der CP-Patienten für die hier durchgeführte Studie wurden im Rahmen einer Erstuntersuchung für das Rehabilitationsprogramm „Auf die Beine“ der UniReha Köln durchgeführt. Es handelt sich somit um eine bestimmte Gruppe von Kindern, sodass hier ein Selektionsbias vorliegen kann, bei dem Kinder eingeschlossen wurden, deren Familien eine große Bereitschaft für die Unterstützung der Kinder und deren Training zeigen. Zudem wurden die Daten der Vergleichsgruppen in unterschiedlichen Zeiträumen und unterschiedlichen Nationalitäten gewonnen. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen, wären Daten notwendig, die zum einen im gleichen Zeitraum und zum anderen von Personen gleicher Nationalität gewonnen wurden. Alternativ müssten hier die genaue

Entwicklung der Körperfettverteilung über die Zeiträume und die Unterschiede in den Nationalitäten berücksichtigt werden, was sicherlich schwer umzusetzen wäre. Bei der Altersverteilung der Vergleichsgruppen zeigt sich, dass in der Studiengruppe der CP-Patienten nur vereinzelte Jugendliche im Alter von über 16 Jahre in die Studie eingeschlossen wurden. Bei den Daten der NHANES sind weitaus mehr Jugendliche dieses Alters eingeschlossen. Da anhand der erstellten Perzentilen gezeigt wurde, dass das Rumpf-zu-Bein Fettverhältnis mit zunehmendem Alter ansteigt, ist hierdurch eine Verzerrung der Daten möglich.

4.3 Ausblick

Weitere Forschungen in diesem Bereich sind erforderlich, um die Ursache für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko für Menschen mit CP zu erkennen und zukünftig präventiv hierauf einwirken zu können. Es zeigte sich, dass die Prävalenz für verschiedenste Risikofaktoren der CVD bisher kaum erforscht ist und lediglich in verschiedenen Studien nebenbei erwähnt wird. Eine genauere Kenntnis über die Prävalenz dieser Risikofaktoren würde die Möglichkeit bieten, diese frühzeitig zu untersuchen und präventiv darauf einzuwirken, um die CVD bei Patienten mit CP zu verringern.

5 Literaturverzeichnis

Dissertation

1. Upadhyay J, Tiwari N, Ansari MN. Cerebral Palsy: Etiology, Pathophysiology and Therapeutic Interventions. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2020.
2. Rosenbloom L. Definition and classification of cerebral palsy. Definition, classification, and the clinician. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007; **109**: 43.
3. Christine C, Dolk H, Platt MJ, Colver A, Prasauskiene A, Krägeloh-Mann I. Recommendations from the SCPE collaborative group for defining and classifying cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007; **109**: 35-8.
4. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2013; **55**(6): 509-19.
5. Kirton A, deVeber G. Advances in perinatal ischemic stroke. *Pediatr Neurol* 2009; **40**(3): 205-14.
6. Marret S, Vanhulle C, Laquerriere A. Pathophysiology of cerebral palsy. *Handb Clin Neurol* 2013; **111**: 169-76.
7. de Vries LS, Eken P, Groenendaal F, van Haastert IC, Meiners LC. Correlation between the degree of periventricular leukomalacia diagnosed using cranial ultrasound and MRI later in infancy in children with cerebral palsy. *Neuropediatrics* 1993; **24**(5): 263-8.
8. Jarvis S, Glinianaia SV, Arnaud C, et al. Case gender and severity in cerebral palsy varies with intrauterine growth. *Arch Dis Child* 2005; **90**(5): 474-9.
9. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997; **39**(4): 214-23.
10. V. Mall FH, U. Michaelis. Classification of motor abilities of children with cerebral palsy. *Monatsschrift Kinderheilkunde volume 157* 2009: 1096-7
11. Shepherd E, Salam RA, Middleton P, et al. Antenatal and intrapartum interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **8**(8): Cd012077.
12. Shepherd E, Salam RA, Middleton P, et al. Neonatal interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane Systematic Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **6**(6): Cd012409.
13. Kahraman A, Seyhan K, Değer Ü, Kutlutürk S, Mutlu A. Should botulinum toxin A injections be repeated in children with cerebral palsy? A systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2016; **58**(9): 910-7.
14. Buizer AI, Martens BHM, Grandbois van Ravenhorst C, Schoonmade LJ, Becher JG, Vermeulen RJ. Effect of continuous intrathecal baclofen therapy in children: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2019; **61**(2): 128-34.
15. Novak I, McIntyre S, Morgan C, et al. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. *Dev Med Child Neurol* 2013; **55**(10): 885-910.
16. Benfer KA, Weir KA, Bell KL, Ware RS, Davies PSW, Boyd RN. The Eating and Drinking Ability Classification System in a population-based sample of preschool children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2017; **59**(6): 647-54.

17. Umay E, Gurcay E, Ozturk EA, Unlu Akyuz E. Is sensory-level electrical stimulation effective in cerebral palsy children with dysphagia? A randomized controlled clinical trial. *Acta Neurol Belg* 2020; **120**(5): 1097-105.
18. McPhee PG, MacDonald MJ, Cheng JL, Dunford EC, Gorter JW. Emerging evidence for accelerated ageing and cardiovascular disease in individuals with cerebral palsy. *J Rehabil Med* 2019; **51**(7): 525-31.
19. McPhee PG, Claridge EA, Noorduynd SG, Gorter JW. Cardiovascular disease and related risk factors in adults with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2019; **61**(8): 915-23.
20. Strauss D, Cable W, Shavelle R. Causes of excess mortality in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1999; **41**(9): 580-5.
21. Hemming K, Hutton JL, Pharoah PO. Long-term survival for a cohort of adults with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2006; **48**(2): 90-5.
22. Peterson MD, Ryan JM, Hurvitz EA, Mahmoudi E. Chronic Conditions in Adults With Cerebral Palsy. *Jama* 2015; **314**(21): 2303-5.
23. World Health Organization. Definition of cardiovascular diseases. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cardiovascular-diseases/cardiovascular-diseases2> (zuletzt abgerufen am 23.10.2022).
24. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; **97**(18): 1837-47.
25. McPhee PG, Gorter JW, Cotie LM, Timmons BW, Bentley T, MacDonald MJ. Descriptive data on cardiovascular and metabolic risk factors in ambulatory and non-ambulatory adults with cerebral palsy. *Data Brief* 2015; **5**: 967-70.
26. Ryan JM, Crowley VE, Hensey O, McGahey A, Gormley J. Waist circumference provides an indication of numerous cardiometabolic risk factors in adults with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; **95**(8): 1540-6.
27. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2020; **41**(24): 2313-30.
28. Katta N, Loethen T, Lavie CJ, Alpert MA. Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging. *Curr Probl Cardiol* 2021; **46**(3): 100655.
29. World Health Organisation. Welt-Adipositas-Tag: Adipositas und ihre Folgen für die Gesellschaft. 2017, October 10. <https://www.euro.who.int/de/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/news/news/2017/10/world-obesity-day-understanding-the-social-consequences-of-obesity#:~:text=Der%2011.%20Oktober%20ist%20Welt,und%2020%25%20aller%20M%C3%A4nner%20adip%C3%B6s.> (zuletzt abgerufen am 23.10.2022).
30. World Health Organisation. Obesity. [https://www.who.int/topics/obesity/en/#:~:text=Overweight%20and%20obesity%20are%20defined,her%20height%20\(in%20metres\).](https://www.who.int/topics/obesity/en/#:~:text=Overweight%20and%20obesity%20are%20defined,her%20height%20(in%20metres).) (zuletzt abgerufen am 23.10.2022).
31. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. AHA Nutrition Committee. *Circulation* 1998; **97**(21): 2099-100.
32. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American

Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; **113**(6): 898-918.

33. Pi-Sunyer FX. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obes Res* 2002; **10 Suppl 2**: 97s-104s.

34. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016; **7**: 30.

35. van der Slot WM, Roebroek ME, Landkroon AP, Terburg M, Berg-Emons RJ, Stam HJ. Everyday physical activity and community participation of adults with hemiplegic cerebral palsy. *Disabil Rehabil* 2007; **29**(3): 179-89.

36. Peterson MD, Haapala HJ, Chaddha A, Hurvitz EA. Abdominal obesity is an independent predictor of serum 25-hydroxyvitamin D deficiency in adults with cerebral palsy. *Nutr Metab (Lond)* 2014; **11**: 22.

37. Rogozinski BM, Davids JR, Davis RB, et al. Prevalence of obesity in ambulatory children with cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am* 2007; **89**(11): 2421-6.

38. Liu P, Ma F, Lou H, Liu Y. The utility of fat mass index vs. body mass index and percentage of body fat in the screening of metabolic syndrome. *BMC Public Health* 2013; **13**: 629.

39. World Health Organisation. Body mass index - BMI. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> (zuletzt abgerufen am 23.10.2022).

40. Robert-Koch Institut. Anthropometrie und Blutdruck. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/referenzperzentile/bmi.pdf?__blob=publicationFile (zuletzt abgerufen am 23.10.2022).

41. Whitney DG, Gross-Richmond P, Hurvitz EA, Peterson MD. Total and regional body fat status among children and young people with cerebral palsy: A scoping review. *Clin Obes* 2019; **9**(5): e12327.

42. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; **56**(4): 426-33.

43. Javed A, Jumean M, Murad MH, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Obes* 2015; **10**(3): 234-44.

44. Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, et al. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2010; **31**(6): 737-46.

45. Duran I, Schulze J, Martakis K, Stark C, Schoenau E. Diagnostic performance of body mass index to identify excess body fat in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2018; **60**(7): 680-6.

46. Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2010; **34**(5): 791-9.

47. Lip SZL, Chillingworth A, Wright CM. Prevalence of under and over weight in children with neurodisability, using body composition measures. *Eur J Clin Nutr* 2018; **72**(10): 1451-4.

48. Oftedal S, Davies PS, Boyd RN, et al. Body composition, diet, and physical activity: a longitudinal cohort study in preschoolers with cerebral palsy. *Am J Clin Nutr* 2017; **105**(2): 369-78.

49. Sung KH, Chung CY, Lee KM, et al. Differences in Body Composition According to Gross Motor Function in Children With Cerebral Palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 2017; **98**(11): 2295-300.
50. Hurvitz EA, Green LB, Hornyak JE, Khurana SR, Koch LG. Body mass index measures in children with cerebral palsy related to gross motor function classification: a clinic-based study. *Am J Phys Med Rehabil* 2008; **87**(5): 395-403.
51. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; **67**(5): 968-77.
52. Bauman WA. The potential metabolic consequences of cerebral palsy: inferences from the general population and persons with spinal cord injury. *Dev Med Child Neurol* 2009; **51 Suppl 4**: 64-78.
53. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**(6): 2569-75.
54. Marques-Vidal P, Pécoud A, Hayoz D, et al. Normal weight obesity: relationship with lipids, glycaemic status, liver enzymes and inflammation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; **20**(9): 669-75.
55. Kosmala W, Jędrzejuk D, Derzhko R, Przewlocka-Kosmala M, Mysiak A, Bednarek-Tupikowska G. Left ventricular function impairment in patients with normal-weight obesity: contribution of abdominal fat deposition, profibrotic state, reduced insulin sensitivity, and proinflammatory activation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; **5**(3): 349-56.
56. Madeira FB, Silva AA, Veloso HF, et al. Normal weight obesity is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in young adults from a middle-income country. *PLoS One* 2013; **8**(3): e60673.
57. Alpízar M, Frydman TD, Reséndiz-Rojas JJ, Trejo-Rangel MA, Aldecoa-Castillo JM. Fat Mass Index (FMI) as a Trustworthy Overweight and Obesity Marker in Mexican Pediatric Population. *Children (Basel)* 2020; **7**(3).
58. de Oliveira PM, da Silva FA, Souza Oliveira RM, Mendes LL, Netto MP, Cândido AP. [Association between fat mass index and fat-free mass index values and cardiovascular risk in adolescents]. *Rev Paul Pediatr* 2016; **34**(1): 30-7.
59. Martakis K, Stark C, Rehberg M, Jackels M, Schoenau E, Duran I. Association of muscle mass and fat mass on low-density-lipoprotein cholesterol and triglyceride plasma concentration in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2021; **34**(10): 1273-82.
60. Duran I, Martakis K, Schafmeyer L, Jackels M, Rehberg M, Schoenau E. Inverse Association of High-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration with Muscle Mass in Children. *Child Obes* 2019; **15**(7): 476-84.
61. Sheibani H, Esmaili H, Tayefi M, et al. A comparison of body mass index and percent body fat as predictors of cardiovascular risk factors. *Diabetes Metab Syndr* 2019; **13**(1): 570-5.
62. Ondrak KS, McMurray RG, Bangdiwala SI, Harrell JS. Influence of aerobic power and percent body fat on cardiovascular disease risk in youth. *J Adolesc Health* 2007; **41**(2): 146-52.
63. Camilleri G, Kiani AK, Herbst KL, et al. Genetics of fat deposition. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; **25**(1 Suppl): 14-22.
64. Goossens GH. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obes Facts* 2017; **10**(3): 207-15.

65. Klein S. The case of visceral fat: argument for the defense. *J Clin Invest* 2004; **113**(11): 1530-2.
66. Daniels SR, Morrison JA, Sprecher DL, Khoury P, Kimball TR. Association of body fat distribution and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Circulation* 1999; **99**(4): 541-5.
67. Staiano AE, Gupta AK, Katzmarzyk PT. Cardiometabolic risk factors and fat distribution in children and adolescents. *J Pediatr* 2014; **164**(3): 560-5.
68. Whitney DG, Singh H, Zhang C, Miller F, Modlesky CM. Greater Visceral Fat but No Difference in Measures of Total Body Fat in Ambulatory Children With Spastic Cerebral Palsy Compared to Typically Developing Children. *J Clin Densitom* 2018.
69. Peterson MD, Zhang P, Haapala HJ, Wang SC, Hurvitz EA. Greater Adipose Tissue Distribution and Diminished Spinal Musculoskeletal Density in Adults With Cerebral Palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 2015; **96**(10): 1828-33.
70. Adeva-Andany MM, Martínez-Rodríguez J, González-Lucán M, Fernández-Fernández C, Castro-Quintela E. Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in humans. *Diabetes Metab Syndr* 2019; **13**(2): 1449-55.
71. Kouda K, Nakamura H, Fujita Y, Ohara K, Iki M. Increased ratio of trunk to appendicular fat and increased blood pressure: study of a general population of Hamamatsu children. *Circ J* 2012; **76**(12): 2848-54.
72. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, et al. Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: role of "normal weight central obesity". *J Am Coll Cardiol* 2013; **61**(5): 553-60.
73. Coutinho T, Goel K, Corrêa de Sá D, et al. Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data. *J Am Coll Cardiol* 2011; **57**(19): 1877-86.
74. Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; **7**(9): 715-25.
75. Duran I, Martakis K, Alberg E, Jackels M, Ewert KR, Schoenau E. Association of Trunk/Leg Fat Mass Ratio with Low-Density Lipoproteins-Cholesterol and Triglycerides Concentration in Children and Adolescents: A Cross-Sectional, Retrospective Study. *Child Obes* 2020; **16**(6): 428-39.
76. Duran I, Martakis K, Rehberg M, Stark C, Schafmeyer L, Schönau E. Reference Centiles for the Evaluation of Nutritional Status in Children using Body Fat Percentage, Fat Mass and Lean Body Mass Index. *J Clin Densitom* 2020; **23**(3): 349-63.
77. Ibrahim Q, Ahsan M. Measurement of Visceral Fat, Abdominal Circumference and Waist-hip Ratio to Predict Health Risk in Males and Females. *Pak J Biol Sci* 2019; **22**(4): 168-73.
78. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief* 2020; (360): 1-8.
79. Anja Schienkiewitz GBMM, Ronny Kuhnert CL. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring · 2017 2(2)* 2017.
80. S.Klein SK, S.Behrendt, A.Pulst, H.-H.Bleß. Weißbuch Adipositas; 2016.
81. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; **384**(9945): 766-81.
82. Shepherd JA, Fan B, Lu Y, et al. A multinational study to develop universal standardization of whole-body bone density and composition using GE Healthcare Lunar and Hologic DXA systems. *J Bone Miner Res* 2012; **27**(10): 2208-16.

83. Bredella MA, Ghomi RH, Thomas BJ, et al. Comparison of DXA and CT in the assessment of body composition in premenopausal women with obesity and anorexia nervosa. *Obesity (Silver Spring)* 2010; **18**(11): 2227-33.
84. Shin HI, Jung SH. Body Fat Distribution and Associated Risk of Cardiovascular Disease in Adults With Cerebral Palsy. *Front Neurol* 2021; **12**: 733294.
85. Whitney DG, Miller F, Pohlig RT, Modlesky CM. BMI does not capture the high fat mass index and low fat-free mass index in children with cerebral palsy and proposed statistical models that improve this accuracy. *Int J Obes (Lond)* 2019; **43**(1): 82-90.
86. Stevenson RD. Use of segmental measures to estimate stature in children with cerebral palsy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; **149**(6): 658-62.
87. Miller F, Koreska J. Height measurement of patients with neuromuscular disease and contractures. *Dev Med Child Neurol* 1992; **34**(1): 55-60.
88. Ali AT, Crowther NJ. Body fat distribution and insulin resistance. *S Afr Med J* 2005; **95**(11): 878-80.
89. Sandeep S, Gokulakrishnan K, Velmurugan K, Deepa M, Mohan V. Visceral & subcutaneous abdominal fat in relation to insulin resistance & metabolic syndrome in non-diabetic south Indians. *Indian J Med Res* 2010; **131**: 629-35.
90. Kiernan D, Nikolopoulou C, Brady K. Prevalence of overweight and obesity in Irish ambulant children with cerebral palsy. *Ir J Med Sci* 2021; **190**(1): 225-31.
91. Tomoum HY, Badawy NB, Hassan NE, Alian KM. Anthropometry and body composition analysis in children with cerebral palsy. *Clin Nutr* 2010; **29**(4): 477-81.
92. Finbraten AK, Martins C, Andersen GL, et al. Assessment of body composition in children with cerebral palsy: a cross-sectional study in Norway. *Dev Med Child Neurol* 2015; **57**(9): 858-64.
93. Slaughter MH, Lohman TG, Boileau RA, et al. Skinfold equations for estimation of body fatness in children and youth. *Hum Biol* 1988; **60**(5): 709-23.
94. Gurka MJ, Kuperminc MN, Busby MG, et al. Assessment and correction of skinfold thickness equations in estimating body fat in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2010; **52**(2): e35-41.
95. Stallings VA, Cronk CE, Zemel BS, Charney EB. Body composition in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. *J Pediatr* 1995; **126**(5 Pt 1): 833-9.
96. Tyrovolas S, Panagiotakos D, Georgousopoulou E, et al. Skeletal muscle mass in relation to 10 year cardiovascular disease incidence among middle aged and older adults: the ATTICA study. *J Epidemiol Community Health* 2020; **74**(1): 26-31.
97. Walker JL, Bell KL, Stevenson RD, Weir KA, Boyd RN, Davies PS. Differences in body composition according to functional ability in preschool-aged children with cerebral palsy. *Clin Nutr* 2015; **34**(1): 140-5.
98. Okosun IS, Seale JP, Lyn R. Commingling effect of gynoid and android fat patterns on cardiometabolic dysregulation in normal weight American adults. *Nutr Diabetes* 2015; **5**(5): e155.
99. Fields DA, Goran MI, McCrory MA. Body-composition assessment via air-displacement plethysmography in adults and children: a review. *Am J Clin Nutr* 2002; **75**(3): 453-67.
100. Westerterp KR. Doubly labelled water assessment of energy expenditure: principle, practice, and promise. *Eur J Appl Physiol* 2017; **117**(7): 1277-85.
101. Qiao Q, Nyamdorj R. The optimal cutoff values and their performance of waist circumference and waist-to-hip ratio for diagnosing type II diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2010; **64**(1): 23-9.

102. Peterson MD, Haapala HJ, Hurvitz EA. Predictors of cardiometabolic risk among adults with cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 2012; **93**(5): 816-21.
103. Vissers D, Hens W, Taeymans J, Baeyens JP, Poortmans J, Van Gaal L. The effect of exercise on visceral adipose tissue in overweight adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; **8**(2): e56415.
104. Sun SS, Chumlea WC, Heymsfield SB, et al. Development of bioelectrical impedance analysis prediction equations for body composition with the use of a multicomponent model for use in epidemiologic surveys. *Am J Clin Nutr* 2003; **77**(2): 331-40.
105. Noble JJ, Charles-Edwards GD, Keevil SF, Lewis AP, Gough M, Shortland AP. Intramuscular fat in ambulant young adults with bilateral spastic cerebral palsy. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; **15**: 236.
106. Guerini H, Omoumi P, Guichoux F, et al. Fat Suppression with Dixon Techniques in Musculoskeletal Magnetic Resonance Imaging: A Pictorial Review. *Semin Musculoskelet Radiol* 2015; **19**(4): 335-47.
107. D'Souza A, Bolsterlee B, Lancaster A, Herbert RD. Intramuscular fat in children with unilateral cerebral palsy. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2020; **80**: 105183.
108. Forte R, Pesce C, De Vito G, Boreham CA. The Body Fat-Cognition Relationship in Healthy Older Individuals: Does Gynoid vs Android Distribution Matter? *J Nutr Health Aging* 2017; **21**(3): 284-91.
109. Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani RV, Blair SN. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**(14): 1345-54.
110. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani RV, Ventura HO. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; **1**(2): 93-102.
111. Lavie CJ, De Schutter A, Milani RV. Body composition and the obesity paradox in coronary heart disease: can heavier really be healthier? *Heart* 2015; **101**(20): 1610-1.
112. Lavie CJ, De Schutter A, Parto P, et al. Obesity and Prevalence of Cardiovascular Diseases and Prognosis-The Obesity Paradox Updated. *Prog Cardiovasc Dis* 2016; **58**(5): 537-47.
113. De Schutter A, Lavie CJ, Milani RV. The impact of obesity on risk factors and prevalence and prognosis of coronary heart disease-the obesity paradox. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; **56**(4): 401-8.
114. Wang ZJ, Zhou YJ, Galper BZ, Gao F, Yeh RW, Mauri L. Association of body mass index with mortality and cardiovascular events for patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2015; **101**(20): 1631-8.
115. McAuley PA, Artero EG, Sui X, et al. The obesity paradox, cardiorespiratory fitness, and coronary heart disease. *Mayo Clin Proc* 2012; **87**(5): 443-51.
116. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006; **368**(9536): 666-78.
117. Srikanthan P, Horwich TB, Tseng CH. Relation of Muscle Mass and Fat Mass to Cardiovascular Disease Mortality. *Am J Cardiol* 2016; **117**(8): 1355-60.
118. Makar O, Siabrenko G. INFLUENCE OF PHYSICAL ACTIVITY ON CARDIOVASCULAR SYSTEM AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES (REVIEW). *Georgian Med News* 2018; (285): 69-74.

119. Franklin BA, McCullough PA. Cardiorespiratory fitness: an independent and additive marker of risk stratification and health outcomes. *Mayo Clin Proc* 2009; **84**(9): 776-9.
120. Wilmot EG, Edwardson CL, Achana FA, et al. Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2012; **55**(11): 2895-905.
121. Innes J, Darrah J. Sedentary behavior: implications for children with cerebral palsy. *Pediatr Phys Ther* 2013; **25**(4): 402-8.
122. Gorgey AS, Chiodo AE, Zemper ED, Hornyak JE, Rodriguez GM, Gater DR. Relationship of spasticity to soft tissue body composition and the metabolic profile in persons with chronic motor complete spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 2010; **33**(1): 6-15.
123. Fuchs FD, Whelton PK. High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension* 2020; **75**(2): 285-92.
124. Charles L, Triscott J, Dobbs B. Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. *Am Fam Physician* 2017; **96**(7): 453-61.
125. Carlene M.M. Lawes SVH, Rodgers MRLaA. High cholesterol.
126. Saavedra A, Rodrigues E, Carvalho D. [Dyslipidemia Secondary to Hypothyroidism and Cholestasis]. *Acta Med Port* 2020; **33**(3): 204-7.
127. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; **14**(2): 88-98.
128. Deutschland K. Vorsorgeuntersuchungen. 2021. <https://www.krankenkassen.de/gesetzliche-krankenkassen/leistungen-gesetzliche-krankenkassen/gesetzlich-vorgeschriebene-leistungen-gesetzliche-krankenkassen-Vorsorgeuntersuchungen/> (zuletzt abgerufen am 23.10.2022).
129. Kondo T, Nakano Y, Adachi S, Murohara T. Effects of Tobacco Smoking on Cardiovascular Disease. *Circ J* 2019; **83**(10): 1980-5.
130. Nakanishi K, Nishida M, Ohama T, Moriyama T, Yamauchi-Takahara K. Smoking associates with visceral fat accumulation especially in women. *Circ J* 2014; **78**(5): 1259-63.
131. Komiya H, Mori Y, Yokose T, Tajima N. Smoking as a risk factor for visceral fat accumulation in Japanese men. *Tohoku J Exp Med* 2006; **208**(2): 123-32.
132. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *Bmj* 1990; **301**(6761): 1111.
133. Hofman PL, Regan F, Cutfield WS. Prematurity--another example of perinatal metabolic programming? *Horm Res* 2006; **66**(1): 33-9.