

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

Prädiktion des Frakturrisikos bei Kindern mit Zerebralparese anhand von Knochenparametern

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

vorgelegt von

Mike Kirim Al-Monajjed

Aus Beckum in Westfalen

promoviert am 16. Januar 2023

Dekanin/Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. I. Duran
2. Gutachterin: Professorin Dr. med. S. Banaschak

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 keine Unterstützungsleistungen erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung 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.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

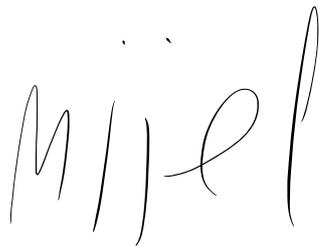
Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde ohne meine Mitarbeit in der UniReha GmbH in Köln von Herrn PD Dr. med. Ibrahim Duran und dem Programm „Auf die Beine“ zur Verfügung gestellt. Die Daten wurden durch das geschulte Personal der UniReha bei den rezidivierenden stationären Aufenthalten im Rahmen der Rehabilitation erhoben. Die Daten bezüglich der stattgefundenen Frakturen wurden durch mich selbst in Form eines Fragebogens erhoben. Die verwendeten Fallberichte wurden von mir selbst ausgewertet.

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 27.07.2022

Unterschrift:

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Mijel'.

Danksagung

In erster Linie danke ich der stetigen Unterstützung durch meinen Betreuer PD Dr. med. Ibrahim Duran, der sich immer Zeit nahm, mit mir Fragen und Probleme zu klären. Ferner danke ich Prof. Dr. med. Eckhard Schönau recht herzlich für die Leitung dieses Projektes.

Ich möchte mich bei den Familien der Patient:innen und den Patient:innen selbst bedanken, die es mir ermöglicht haben, diese Arbeit zu gestalten. Sie haben einen Mehraufwand auf sich genommen, um die Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Zerebralparese zu verbessern. Auch danke ich der Forschungsinfrastruktur der Uni Reha GmbH sowie der wissenschaftlichen Arbeitsgruppe um Prof. Schönau.

Meinem Umfeld gebührt der nächste Dank für geduldige und konstruktive Kritik: Dr. med. Rouvier Al-Monajjed, Felix Büchel, Julia Misiorny, Mara Reitz und Melanie Zirves.

Ich bin dankbar für die Privilegien, die ich genieße und die es mir ermöglicht haben, mich ausführlich mit der Konzeption und der Fertigstellung dieser Dissertation zu befassen.

Mike Kirim Al-Monajjed,

27.07.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Zusammenfassung	8
2. Einleitung	10
2.1 Zerebralparese	11
2.1.1 Definition	11
2.1.2 Ätiologie	11
2.1.3 Diagnose und Klassifikation	12
2.1.4 Komorbiditäten	14
2.2 Funktionelle Muskel-Knochen-Einheit und der Mechanostat	15
2.3 DXA-Messungen und DXA-Parameter	18
2.4 FMBU-A	19
2.5 Frakturen bei CP	21
2.6 Darstellung der Forschungsergebnisse von Whitney et al.	23
2.7 Auf die Beine	24
2.8 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	24
3. Material und Methoden	25
3.1 Studienbeschreibung	25
3.2 Kollektivbeschreibung	26
3.3 Proband:innenauswahl	26
3.3.1 Einschlusskriterien	26
3.3.2 Ausschlusskriterien	27
3.4 Datenerhebung	27
3.5 Untersuchungsmethode	28
3.6 Statistische Methoden	28
4. Ergebnisse	29
4.1 Studienpopulation	29
4.2 Frakturen	34
4.3 Pathologische Frakturen	36
4.4 Diagnostische Güte der einzelnen DXA-Parameter und des FMBU-Algorithmus	39
4.5 Berechnung des Untergewichts bei den Studienteilnehmenden	43
5. Diskussion	46
5.1 Frakturhäufigkeit und Risikofaktoren	46
5.2 Untergewicht und Übergewicht als Risikofaktoren für pathologische Frakturen	49
5.3 Vorhersagekraft des FMBU-A plus statistische Analyse	52
5.4 Frakturen bei Erwachsenen mit CP	54
5.5 Limitationen	55
5.6 Fazit	57
6. Literaturverzeichnis	58
7. Anhang	65
7.1 Frakturprotokoll	65
7.2 Tabellenverzeichnis	68
7.3 Abbildungsverzeichnis	68

Abkürzungsverzeichnis

aBMD	areal Bone Mineral Density
ap	anterior posterior
APGAR	Appearance, Pulse, Grimace, Activity und Respiration
BMAD	Bone Mineral Area Density
BMC	Bone Mineral Content
BMI	Body Mass Index
BRD	Bundesrepublik Deutschland
CDG	Congenital Disorders of Glycosylation-Syndrome
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratcentimeter
CP	Cerebral Palsy
CYP	Cytochrome P
DXA	Dual X-ray Absorptiometry
FMBU-A	Functional Muscle Bone Unit - Algorithm
F	Fraktur
g	Gramm
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GMFCS	Gross Motor Function Classification Scale
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LBM	Lean Body Mass
LWS	Lendenwirbelsäule
m ²	Quadratmeter
m ³	Kubikmeter
n/a	not available (dt. nicht verfügbar)
pF	pathologische Fraktur
RKI	Robert Koch-Institut
SD	Standard Deviation (dt. Standardabweichung)

tb-LBM	total body Lean Body Mass
TBLH	Total Body Less Head
UK	United Kingdom

1. Zusammenfassung

Diese Arbeit analysierte die prädiktive Güte des FMBU-A in der Vorhersage pathologischer Frakturen von Kindern und Jugendlichen mit Zerebralparese. Letztere ist definiert als Gruppe an Störungen, die Bewegungs-, Haltungs- und motorische Funktionalitätsstörungen umfasst und eine Prävalenz von 2-3 pro 1.000 Lebendgeburten hat. Sie wird mittels GMFCS-Level (I-V) eingeteilt.

Gemäß dem Utah-Paradigma wird eine *funktionelle Muskel-Knochen-Einheit* postuliert, die besagt, dass sich der Knochen hinsichtlich der auf ihn gerichteten Kraft durch Muskelzug und Erschütterung adaptiert und der Knochenaufbau sowie die Knochenmasse steigen. Wenn diese Kraft zu stark ist, frakturiert ein Knochen. Ist diese Kraft zu gering oder gegebenenfalls ganz ausbleibend, so überwiegt der Knochenabbau und die Knochenmasse sowie die Knochenfestigkeit sinken.

Kinder und Jugendliche mit CP, besonders jene mit starken Ausprägungen (GMFCS IV-V), zeichnen sich durch enorme Knochen- und Muskeldefizite aus, was über die DXA-Parameter BMC, aBMD und LBM quantifiziert werden kann. Bei diesen Patient:innen besteht die Gefahr einer pathologischen Fraktur, das heißt, einer Fraktur in Folge eines Traumas, das bei gleichaltrigen knochengesunden Kindern und Jugendlichen sehr wahrscheinlich keine Fraktur zur Folge hätte.

Zielsetzung der vorliegenden Dissertation war es, den nach der funktionellen Muskel-Knochen-Einheit benannten Algorithmus *FMBU-A* in seiner Güte zu untersuchen und Risikofaktoren für pathologische Frakturen anhand eines Patientenkollektivs zu analysieren. Das Patientenkollektiv setzte sich zusammen aus 297 Teilnehmenden des Konzepts *Auf die Beine*. Diese bzw. ihre Erziehungsberechtigten wurden mittels Fragebogenstudie nach Frakturen und dazu führendem Trauma befragt. 178 Antworten, aus denen 15 Frakturen ermittelt wurden, darunter sechs pathologische, waren im Rücklauf gegeben. Der FMBU-A prädizierte zwei von sechs pathologischen Frakturen anhand der DXA-ermittelten BMC-, aBMD- und LBM-Werte. Somit scheint der FMBU-A kein präzises Messwerkzeug zur Detektion pathologischer Frakturen bei CP zu sein.

Als gemeinsames Merkmal der pathologisch frakturierten Studienteilnehmenden zeigte sich Untergewicht. Dieses wird jedoch häufig überschätzt, da sich Kinder und Jugendliche mit CP durch eine geringere Muskelmasse auszeichnen und somit mithilfe des BMI-Wertes falsch

positiv gemessen werden. Der in der Literatur beschriebene Risikofaktor Epilepsie und konsekutiv die Einnahme von Antikonvulsiva konnte im vorliegenden Patient:innenkollektiv nicht bestätigt werden. Die kleine Fallzahl bedingt durch die mäßige Rücklaufquote sowie das retrospektive Design der Studie führen zu einer eingeschränkten Interpretierbarkeit der erhobenen Daten. Der FMBU-A als diagnostisches Werkzeug kann damit nicht vollends beurteilt werden.

2. Einleitung

Bei Kindern und Jugendlichen mit Bewegungsstörungen kommen Frakturen häufiger vor als bei ihren gesunden Altersgenossen und stellen einen relevanten gesundheitlichen Aspekt dar^{1 2}. Frakturen führen z. B. dazu, dass die Betroffenen für einen gewissen Zeitraum nicht an alltäglichen Tätigkeiten teilnehmen können: Schule und andere entwicklungsfördernde Elemente des Aufwachsens können sie nicht vollends erleben. Ihre Mobilität im Alltag ist gestört, was wiederum zu einer Muskelatrophie und zu einem schlechteren Knochenwachstum führen kann^{3 4}. Zudem kann jede Fraktur zu weiteren Störungen eines bereits durch Arztbesuche und Klinikaufenthalte geprägten Lebens sowie zu einem weiteren Rückzug von normalen kindlichen Freizeitaktivitäten führen⁵.

Eine Fraktur ist das Ergebnis eines Missverhältnisses aus einwirkender Kraft und Festigkeit des Knochens³: Es ist sinnvoll, das individuelle Risiko für Frakturen anhand objektiv messbarer Parameter abschätzen zu können, damit Kinder mit besonders hohem Risiko eine angepasste Therapie erhalten können. Dazu werden zumeist die Knochenflächendichte (aBMD = areal Bone Mineral Density) und die Knochenmasse (BMC = Bone Mineral Content) mittels DXA- (Dual X-ray Absorptiometry) Messungen bestimmt⁶. Die DXA-Technologie erlaubt Aussagen über die Körperzusammensetzung aus Knochen-, Fett- und Muskelmasse⁷.

Die vorliegende Doktorarbeit beschäftigt sich mit der Prädiktion des Frakturrisikos bei Kindern mit Zerebralparese (im Englischen cerebral palsy, CP), der häufigsten Ursache für eine kindliche Bewegungsstörung. Im Folgenden wird auf das Krankheitsbild der Zerebralparese eingegangen und es werden DXA-Messungen mit ihren jeweiligen Parametern beschrieben. Der von Duran et al.⁸ vorgeschlagene Diagnosealgorithmus *FMBU-A (Functional Muscle Bone Unit - Algorithm)* wird erläutert und das Programm *Auf die Beine* beschrieben, aus dessen Patient:innen sich das Kollektiv für die Fragebogenerhebung der vorliegenden Dissertation zusammensetzt. Auch wird der DXA-Parameter "körpergrößenangepasstes LBM (Lean Body Mass)" näher betrachtet. Die durch die Fragebögen erhobenen Daten werden im Rahmen der Diskussion mit Daten anderer Arbeitsgruppen verglichen.

2.1 Zerebralparese

2.1.1 Definition

Gemäß der Kumulativstudie *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe*⁹, die aus verschiedenen Behandlungszentren Europas die jeweiligen Auffassungen und Definitionen von CP gesammelt und verglichen hat, ist CP als eine Gruppe von Störungen definiert, die permanent, aber nicht unveränderlich sind. CP umfasst Bewegungs- und Haltungsstörungen sowie motorische Funktionseinschränkungen. Grundlegend ist eine nicht progressive Schädigung am sich entwickelnden Gehirn mit einem irreversiblen Defekt. Die zeitliche Begrenzung, in der diese Schädigung auftritt, variiert je nach Autor zwischen vier Wochen bis zwei Jahren¹⁰. In der Literatur wird die Zerebralparese bei einer Inzidenz von 2-3 pro 1.000 als häufigste Ursache einer Bewegungsstörung im Kindes- und Jugendalter beschrieben^{11 9}.

Es gibt verschiedene Subtypen und Ausprägungen im Schweregrad von CP und demnach variieren auch die Lebenserwartung und die Lebensführung; in der Literatur wird eine verkürzte Lebenserwartung berichtet¹². Auch werden Mischformen verschiedener Subtypen und eine Assoziation mit Erkrankungen aus dem autistischen Krankheitsspektrum sowie geistiger Behinderung berichtet^{13 14}.

Aufgrund der Heterogenität des Sammelbegriffs CP ist eine endgültige Definition nach wie vor nicht verfügbar. Rosenbaum et al.¹⁰ fassen die Definition der CP folgendermaßen zusammen: „Zerebralparese ist eine Gruppe von dauerhaften Störungen der Bewegungs- und Haltungsentwicklung, welche eine Aktivitätseinschränkung verursachen, die einer nicht progressiven Störung im sich entwickelnden fetalen oder kindlichen Hirn zuzuordnen ist. Die motorischen Störungen der Zerebralparese sind oft mit Störungen der Empfindung, der Perzeption, der Kognition, Kommunikation, und Verhalten, als auch der Epilepsie und sekundären muskuloskelettalen Problemen verbunden.“

2.1.2 Ätiologie

Es ist definiert, dass die CP durch eine Läsion am sich entwickelnden kindlichen Gehirn entsteht. Die Angaben in der Literatur zur Zeitspanne des Schädigungszeitpunkts differieren zwischen vier Wochen und zwei Jahren¹⁵. Die Schädigung wird ursächlich in pränatal (vor der Geburt), perinatal (unter der Geburt) und postnatal (nach der Geburt) aufgeteilt. *Pränatal* kann das kindliche Gehirn im Uterus unter anderem durch metabolische, genetische und infektiöse Erkrankungen sowie durch Gestosen oder Suchterkrankungen der Mutter Schaden

nehmen ¹⁶. Aufgrund der besseren medizinischen Versorgung gibt es zusehends überlebende Frühgeborene mit niedrigem Geburtsgewicht ⁹. Sowohl Frühgeburtlichkeit als auch ein geringes Geburtsgewicht sind *perinatale* Risikofaktoren von CP ¹⁷. Besonders durch Hirnblutungen und eine verminderte Sauerstoffversorgung kann das kindliche Gehirn irreversibel geschädigt werden ¹⁸. *Postnatal* können unter anderem Erkrankungen des kindlichen Gehirns wie Meningitis und Enzephalitis eine CP bedingen ¹⁶.

Die Gründe für einen zerebralen Mangel an Sauerstoff können Okklusionen großer Gefäße oder eine Plazentainsuffizienz sein. Unter einem Sauerstoffmangelzustand sind primär die Grenzonen zwischen den umschriebenen Versorgungsgebieten der okkludierten Hirnarterien gefährdet. Bei langanhaltenden Sauerstoffmangelzuständen ist in der Regel die gesamte Hirnrinde betroffen ¹⁹. Ein APGAR-Score < 4 nach fünf Minuten gilt als einer der Risikofaktoren bei der Entstehung der CP ^{20 21}.

Durch das Überleben von fortwährend unreiferen Neugeborenen durch bessere medizinische Versorgung könnte die Inzidenz der CP ansteigen, jedoch führen gleichzeitige Fortschritte in der intensivmedizinischen Betreuung der Frühgeborenen dazu, dass die Inzidenz der CP bei reiferen Frühgeborenen abnimmt ²². Insgesamt ist die Inzidenz der CP in den letzten Jahrzehnten relativ stabil geblieben, wobei das durchschnittliche Gestationsalter der betroffenen Kinder und Jugendlichen abnimmt ²³.

2.1.3 Diagnose und Klassifikation

Aufgrund der Heterogenität des Krankheitsbildes und der sich verändernden Wahrnehmung der CP im Laufe der letzten Jahrzehnte gibt es verschiedene Klassifikationssysteme. Bereits im 19. Jahrhundert wurde die CP vom englischen Orthopäden Sir John William Little ²⁴ beschrieben und seither in ihrer Einordnung überarbeitet. Dabei ist es möglich, die CP in Bezug auf die betroffenen Extremitäten zu klassifizieren:

- Hemiparese (einseitige Lähmung, entweder arm- oder beinbetont)
- Diparese (beidseitige Lähmung, Beine stärker, Arme kaum betroffen)
- Tetraparese (Lähmung der Arme und Beine sowie des Rumpfes und Störung der Kopfkontrolle)
- Paraparese (Lähmung der Beine)
- beidseitige Hemiparese (beidseitige Lähmung, Arme stärker als Beine betroffen)
- Monoparese (Lähmung nur einer Extremität, meist eines Beines)

- Triparese (Lähmung einer Körperhälfte und des gegenseitigen Beines) ²⁵

Die CP kann anhand der Erscheinungsform der überwiegenden neurologischen Störung bezeichnet werden: schlaff, spastisch, ataktisch, choreatisch, athetotisch oder eine Kombination der genannten Störungen ²⁶. Die bereits erwähnte Kumulativstudie *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe* ⁹ unterteilt die CP in fünf Subtypen, auf die sich im Folgenden berufen wird:

- Bilateral spastische Zerebralparese (alle Extremitäten sind betroffen, ICD-10 G80.0; sofern Beine mehr betroffen sind als Arme: G80.1)
- Unilateral spastische Zerebralparese (Extremitäten einer Seite sind betroffen, ICD-10 G80.2)
- Dyskinetische Zerebralparese (die klinische Symptomatik wird von einer Dystonie, Athetose oder einer Chorea dominiert, ICD-10 G80.3)
- Ataktische Zerebralparese (Ataxie als hervorstechendes klinisches Merkmal, ICD-10 G80.4)
- Gemischte Zerebralparese (nicht eindeutig einer vorherigen Gruppe zuzuordnen, ICD-10 G80.8)
- Zerebralparese ohne nähere Angaben (ICD-10 G80.9)

Der individuelle Schweregrad der jeweiligen Erkrankung wird mit Hilfe der GMFCS (Gross Motor Function Classification Scale) ²⁶ eingeteilt und lässt sich anhand von Abbildung 1 erklären. Die GMFCS-Stufen basieren auf professioneller Beobachtung der von den Kindern selbstinitiierten Bewegungen. Sie werden eingeteilt in fünf Schweregrade (I-V), die die Fähigkeit beschreiben, zu laufen und sich frei zu bewegen.

Kinder und Jugendliche der Stufe I können sich problemlos im Raum bewegen und Treppen und Stufen problemlos meistern; kleinere Einschränkungen sind in der Koordination und der Ausdauer zu beobachten. Kinder der Stufe II können sich weitgehend frei bewegen, zeigen jedoch mehr Einschränkungen als jene der Stufe I. Kinder und Jugendliche der Stufe III benötigen bereits Gehhilfen und in Stufe IV werden diese unabdingbar benötigt und auch schon bei kurzen Distanzen benötigt. In Stufe V sind die Kinder komplett auf die Hilfe von Dritten angewiesen und haben nur einen limitierten Einfluss auf ihre Haltung.

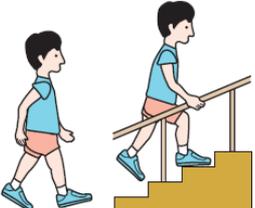
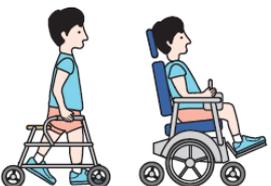
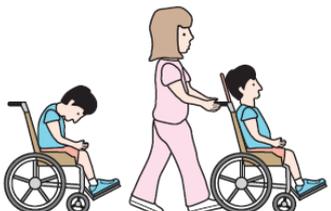
	<p>GMFCS Level I</p> <p>Children walk indoors and outdoors and climb stairs without limitation. Children perform gross motor skills including running and jumping, but speed, balance and coordination are impaired.</p>
	<p>GMFCS Level II</p> <p>Children walk indoors and outdoors and climb stairs holding onto a railing but experience limitations walking on uneven surfaces and inclines and walking in crowds or confined spaces.</p>
	<p>GMFCS Level III</p> <p>Children walk indoors and outdoors on a level surface with an assistive mobility device. Children may climb stairs holding onto a railing. Children may propel a wheelchair manually or are transported when traveling for long distances or outdoors on uneven terrain.</p>
	<p>GMFCS Level IV</p> <p>Children may continue to walk for short distances on a walker or rely more on wheeled mobility at home and school and in the community.</p>
	<p>GMFCS Level V</p> <p>Physical impairment restricts voluntary control of movement and the ability to maintain antigravity head and trunk postures. All areas of motor function are limited. Children have no means of independent mobility and are transported.</p>

Abbildung 1 GMFCS-Stufen²⁶

2.1.4 Komorbiditäten

Kinder mit CP können neben den motorischen Einschränkungen oft noch weitere Beeinträchtigungen aufweisen. Tendenziell kann davon ausgegangen werden, dass der Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigungen mit der Anzahl der betroffenen Extremitäten steigt²⁷. Die Komorbiditäten bedingen sich oft gegenseitig und stellen in ihrer Summe eine starke Belastung dar, die insgesamt zu einer Verschlechterung der Symptomatik oder zur Belastung des Kindes und der Familie führen kann. Zu den Komorbiditäten gehören u. a.:

- Störungen der Wahrnehmung und Sinne (Sehen, Hören)
- Intelligenzminderung
- Verhaltensstörungen

- Epilepsie
- Fehlstellungen der Gelenke und andere orthopädische Folgeerkrankungen, wie z. B. Hüftdysplasie und -luxation
- Inkontinenz
- Schlafstörungen
- Schmerzen, z. B. an Gelenken und Knochen
- oral-motorische Dysfunktion
- gastro-ösophagealer Reflux
- Ernährungsstörung mit teilweise Unterernährung, aber auch Übergewicht ²⁸

2.2 Funktionelle Muskel-Knochen-Einheit und der Mechanostat

Im Utah-Paradigma von Harold M. Frost ²⁹ aus dem Jahr 1960 wurde postuliert, dass der Knochen sich an Kräfte adaptiert, die auf ihn wirken. Knochen sind einem permanenten Aufbau, Ab- und Umbau unterworfen, was im Folgenden "Modeling und Remodeling" genannt wird. Modeling bedeutet, dass Knochenmasse und Knochenfestigkeit durch Auf- und Umbau zunehmen, Remodeling bezeichnet sowohl die Abnahme von Knochenmasse und Festigkeit durch Um- und Abbau als auch das "Gleichbleiben" der Masse und Festigkeit bei stattfindenden Umbauprozessen.

Belastung wirkt förderlich auf Festigkeit und Geometrie der Knochen, während Immobilität hinderlich ist. Da der Skelettmuskelzug stärker ist als die Schwerkraft des Körpergewichts, wird hier eine funktionelle Muskel-Knochen-Einheit gebildet ^{4 8}. Diese funktionelle Einheit wird in Abbildung 2 illustriert.

Frost ³⁰ postulierte die Existenz eines Mechanostats, das die elastische Verformung misst, die durch Erschütterung und Muskelzug am Knochen entsteht, und das über Signalkaskaden den Befehl zum Knochenumbau gibt. Während sich Muskeln durch Hypertrophie und Atrophie bestehender Muskelzellen an die sich stets ändernden Gegebenheiten der Umwelt anpassen, geschieht das Korrelat zu dieser muskulären Massen-Zu- und Abnahme beim Knochen durch Osteoblasten und Osteoklasten ³¹. Letztere bauen Knochenmasse ab und reduzieren dadurch die Knochenfestigkeit, während Osteoblasten Knochenmasse aufbauen.

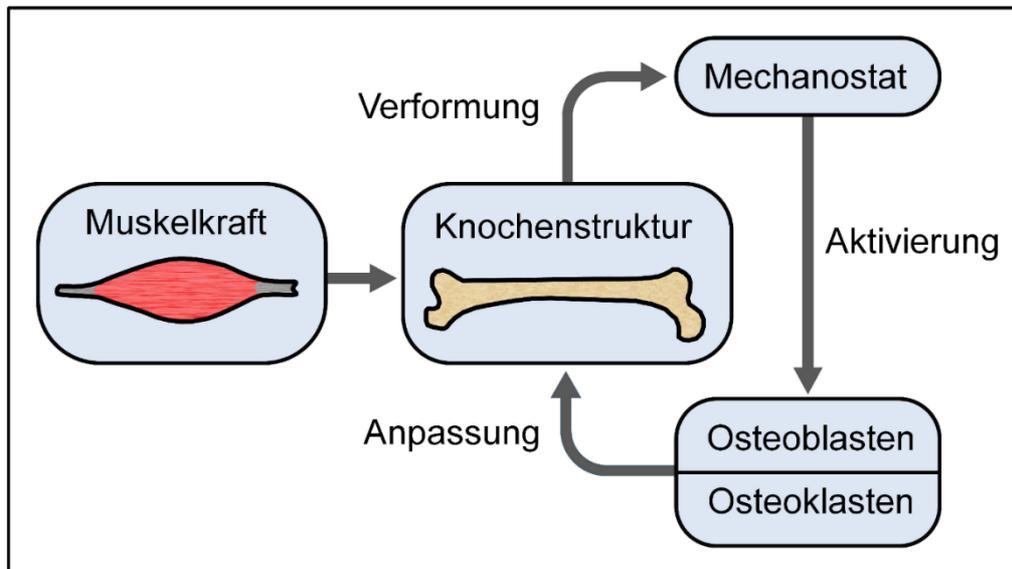


Abbildung 2 Funktionelle Muskel-Knochen-Einheit nach Frost und Schönau⁴

Nach dem Utah-Paradigma bewirkt die Kraft, die auf den Knochen wirkt, eine Verformung des Osteozyten-Netzwerkes im Knochen. Diese Verformung wird als "strain" bezeichnet. Dies bedeutet aus dem Englischen übersetzt "Verformung, Belastung, Strapaze" und meint in diesem Kontext die Verformung des Knochens, wobei in der Einheit $\mu strain$ gerechnet wird. 1.000 $\mu strain$ bedeuten dabei 0,1 % Längenänderung²⁹.

Im Folgenden wird näher auf die Bedeutung der elastischen Verformung auf den Knochen eingegangen, wobei zu beachten ist, dass verschiedene Knochen verschiedene Modeling- und Remodeling-Schwellen haben und dies lediglich eine Annäherung ist (siehe Abbildung 3).

- "Disuse" (Inaktivitätsatrophie) bei Werten $< 800 \mu strain$ --> Es findet ein Remodeling statt, in dem Masse und Festigkeit des Knochens abgebaut werden.
- "Adapted State" (angepasster Zustand) bei Werten zwischen $800 \mu strain$ und $1.500 \mu strain$ --> Es findet ein Remodeling statt, in dem Masse und Festigkeit des Knochens unverändert bleiben.
- "Overload" (Überbelastung) bei Werten $> 1500 \mu strain$ --> Durch Modeling werden Knochenmasse und Knochenfestigkeit gesteigert.
- "Fracture" (Fraktur) bei Werten $> 15.000 \mu strain$ --> Der Knochen frakturiert.

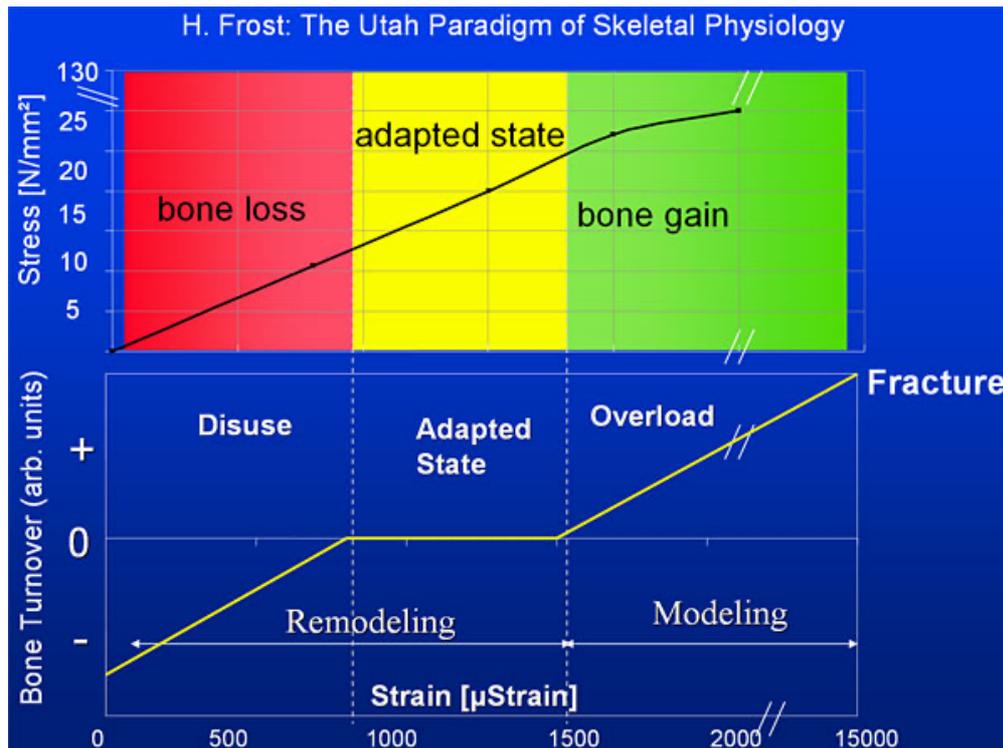


Abbildung 3 Modeling- und Remodeling-Schwellen³²

Mechanische Kraft durch Erschütterung und Muskelzug bewirkt Modeling und Remodeling am Knochen. Die zellulären Signalwege der Mechanotransduktion, die ein mechanisches Signal in anabole und katabole Vorgänge übersetzt, sind Gegenstand aktueller Forschung und sollen im Folgenden näher beschrieben werden.

Es wird angenommen, dass Osteozyten, die in dichtem Abstand zueinander in Hohlräumen der Knochenmatrix in allen Knochenstrukturen zu finden sind, das Mechanostat darstellen. Osteozyten nehmen die Verformung des Knochens auf, messen und übersetzen sie und geben dann das Signal zum Modeling oder Remodeling an die Osteoklasten und Osteoblasten weiter. Eine Veröffentlichung von Lanyon et al.³² aus dem Jahr 1993 legt dar, warum Osteozyten die Sensorzellen im Knochen sind: Osteozyten sind in regelmäßigen Abständen zueinander in Kortikalis und Trabekelstruktur verteilt und strecken somit ein Detektornetz über jeden Teil der Knochensubstanz. Sie sind untereinander und zu den Zellen der Knochenoberfläche über ihre Zellfortsätze verbunden. Jeder Osteozyt besitzt um die 50 von diesen Zellfortsätzen, die er in alle Richtungen ausspannt und über die er in direktem Kontakt zu anderen Osteozyten steht³³. Somit herrscht ein stetiger Informationsfluss, der die wahrgenommenen Signale effizient weiterleiten und verarbeiten kann³⁴.

Osteozyten als Sensorzellen können selber keine Effektorzellen im Ausmaß des permanenten Knochenumbaus sein, da sie in ihren Hohlräumen verankert und somit nicht in der Lage sind,

große Massen an Knochenmatrix umzubauen. Sie modellieren lediglich in ihrer direkten Peripherie die Knochenmatrix, jedoch steht dabei eher die Serumcalciumregulierung im Vordergrund als die Knochensubstanz³⁵.

Die Forschung am Mechanorezeptor in den Osteozyten, der das mechanische Signal in ein biochemisches umwandelt, wird gegenwärtig fortgesetzt. Es wird angenommen, dass dieser Mechanismus über eine Vielzahl an Wegen initiiert wird³⁰. Darunter fallen gegenwärtig spannungsgesteuerte Ionenkanäle³⁶ und G-Protein-gekoppelte Rezeptoren³⁷. Mehr Klarheit als bei der Signalwahrnehmung herrscht bei der Signalweiterleitung an die Osteoblasten und Osteoklasten, die schlussendlich die Adaptationsvorgänge am Knochen umsetzen. Diese werden über Mediatoren wie IGF-1, Stickstoff, Prostaglandine und weitere angesteuert³³.

2.3 DXA-Messungen und DXA-Parameter

Die Datenlage bezüglich der jährlichen Frakturinzidenz bei Kindern mit CP variiert: Zum einen wird ein Lebenszeitrisko von 9,7 % bei einer 1-Jahres-Prävalenz von 3,6 % angegeben³⁸. Zum anderen berichten Autoren von einer Frakturnrate von 4-12 %^{39 40 41}.

Zur Beurteilung der Knochenstabilität bei Kindern mit wiederholten Frakturen wird die Durchführung einer Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) als Ganzkörpermessung oder LWS ap-Messung (Lendenwirbelsäule anterior posterior) empfohlen⁴². Durch zwei Messungen mit unterschiedlicher Energie sowie Absorptionsrate lassen sich Rückschlüsse auf die Dichte des bestrahlten Gewebes ziehen. DXA-Messungen gelten als Goldstandard zur Quantifizierung der Körperzusammensetzung und ermöglichen valide quantitative Aussagen über Knochenmasse in Gramm (BMC), Magermasse in Gramm (LBM) und Fettmasse in Gramm^{26 7}.

Die Messungen können keine Aussage über die dreidimensionale Beschaffenheit und somit die Dichte (SI-Einheit kg/m^3) treffen; lediglich die Flächendichte aBMD wird ermittelt (SI-Einheit kg/m^2)⁷. Die Beurteilung der DXA-Ergebnisse mittels Normwerten von Gesunden ist jedoch aufgrund der häufig reduzierten Körpergröße und Mobilität der Kinder mit CP nicht einfach. Kinder und Jugendliche mit Bewegungsstörungen sind meist kleiner als gesunde Altersgenossen und so wird ihr errechnetes Frakturrisiko eher überschätzt^{8 42}. Aufgrund der o. g. systematischen Abweichungen der Einflussfaktoren auf die Knochenentwicklung wird die Häufigkeit von pathologischen DXA-Ergebnissen bei Kindern mit CP überschätzt²⁶. Es wird empfohlen, BMC und aBMD alters- und körpergrößenangepasst zu standardisieren⁴².

DXA-ermittelte LBM-Werte werden oft verwendet, um Skelettmuskelmasse bei Kindern mit CP zu quantifizieren: LBM wird als Magermasse bezeichnet und fasst die fett- und knochenfreie Masse zusammen; zu der Magermasse werden neben Skelettmuskeln jedoch auch Sehnen, innere Organe, die gesamte Haut und weitere Kleinkomponenten gezählt. So stellt der alleinige Skelettmuskelanteil 53 % der *Lean Body Mass* dar. Anders ausgedrückt sind 47 % keine Skelettmuskeln. Da die LBM abhängig von der individuellen Größe ist, wird empfohlen, auch LBM körpergrößenangepasst zu standardisieren ⁴³.

2.4 FMBU-A

Kein einzelner DXA-Parameter hat sich bisher als ausreichend valide herausgestellt, um als Prädiktionsinstrument für Frakturen zu dienen ⁴². Der von Duran et al. ⁸ vorgeschlagene Diagnosealgorithmus sollte den prädiktiven Wert der DXA-Messungen bei Kindern mit CP erhöhen und wird im Folgenden als *FMBU-A* bezeichnet. Der Algorithmus stellt eine Annäherung an die These dar, dass die Prävalenz von "Knochengesundheitsdefiziten" bei Kindern mit CP, die durch die gängigen DXA-Parameter ermittelt worden sind, überbewertet ist. Dies ist laut der These darauf zurückzuführen, dass die alters- und größenangepassten BMC/aBMD-Werte nicht die reduzierte Muskelaktivität berücksichtigen. Der vorgeschlagene Diagnosealgorithmus berücksichtigt ebendiese durch die bedeutende Rolle des Parameters LBM, was die Rate der falsch-positiven DXA-Befunde deutlich reduzieren soll ⁴⁴.

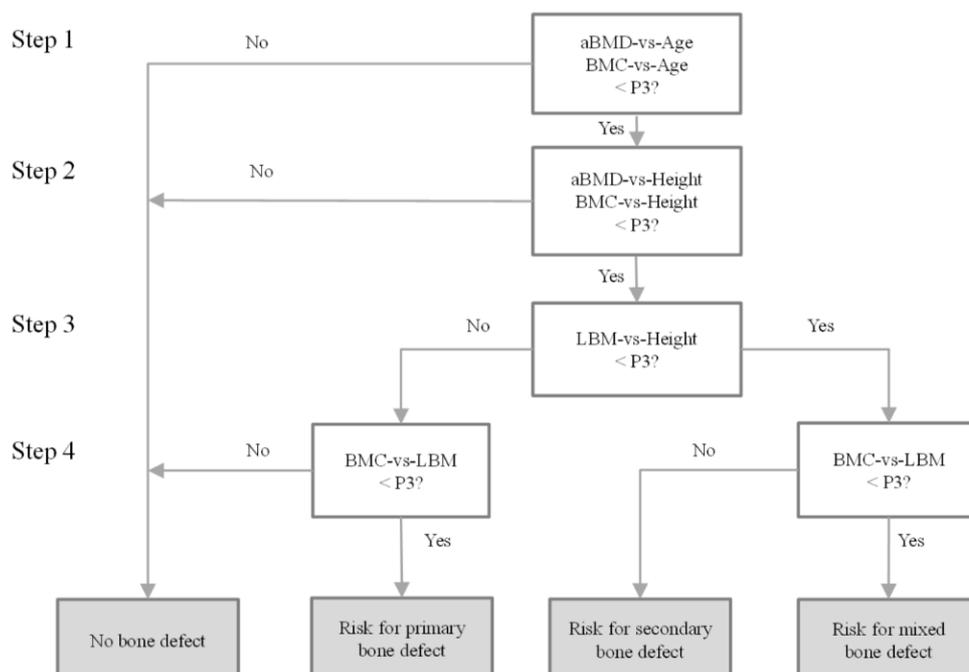


Abbildung 4 Diagnosealgorithmus FMBU-A ⁸

Zur besseren Übersicht wird der FMBU-A (siehe Abbildung 4) im Folgenden exemplarisch für BMC besprochen, jedoch gelten die Ausführungen auch für aBMD: Im ersten Schritt wird die altersangepasste Knochenmasse (BMC) bewertet und es wird geprüft, ob sich die potenziell niedrige BMC durch das Alter erklären lässt. Befinden sich die Werte, die durch DXA-Messungen bei den Untersuchungen ermittelt worden sind, oberhalb der dritten Perzentile, so ergibt sich das Ergebnis *no bone defect (kein Knochendefekt)*. Falls die Werte unterhalb der dritten Perzentile liegen, schließt sich der zweite Schritt an, der BMC körpergrößenangepasst darstellt. In diesem Schritt wird geprüft, ob das potenziell niedrige BMC durch eine geringe Körperlänge zustande kommt. Befinden sich die Werte oberhalb der dritten Perzentile, so ergibt sich auch hier das Ergebnis *kein Knochendefekt*.

Falls der zweite Schritt Ergebnisse unterhalb der dritten Perzentile zeigt, tritt der dritte Schritt im FMBU-A ein. In diesem wird der körpergrößenangepasste DXA-Parameter LBM bewertet und es wird geprüft, ob die jeweiligen Kinder und Jugendlichen ausreichend Muskelmasse für ihre Körpergröße haben. In diesem Schritt wird, je nach Ausgang, für einen primären, sekundären oder gemischten Knochendefekt eine Vorauswahl getroffen. Haben die Teilnehmer genug Muskelmasse für ihre Körpergröße (befinden sich ihre Werte oberhalb der dritten Perzentile), so verfeinert sich der Ausgang des FMBU-A im vierten Schritt auf *kein Knochendefekt* oder *primärer Knochendefekt*. Befinden sich die Werte unterhalb der dritten Perzentile, so ergeben sich hier die Ausgänge *sekundärer Knochendefekt* und *gemischter Knochendefekt*. Der vierte Schritt im FMBU-A umfasst die Anwendung des mechanostatischen Modells durch den Parameter *BMC vs. LBM*. Es wird geprüft, ob die Knochenmasse ausreichend für die Muskelmasse ist. Hier kann es im FMBU-A trotz positiver Ausgänge in den vorigen drei Schritten immer noch zum Ergebnis 0, also *kein Knochendefekt*, kommen. Dies ist aber nur möglich, wenn im vorigen Schritt ein Wert oberhalb der dritten Perzentile für *LBM vs. Height* ermittelt wurde. Wenn der dritte Schritt Werte oberhalb der dritten Perzentile angibt und der vierte ebenfalls, so wird angenommen, dass der/die jeweilige Patient:in genügend Knochenmasse und Muskelzug besitzt, um nicht als wahrscheinlicher Knochendefekt eingeordnet zu werden. Ergibt der vierte Schritt Werte unterhalb der dritten Perzentile, so wird (je nach Ausgang des dritten Schritts) ein primärer von einem sekundären/gemischten Knochendefekt unterschieden. Primäre Knochendefekte wären zum Beispiel durch eine zusätzlich bestehende primäre Knochenerkrankung wie z. B. Osteogenesis imperfecta verursacht worden, während sekundäre Knochendefekte zum Beispiel Folgen von Bewegungsmangel wären.

Die These lautet, dass der FMBU-A zu einer Reduktion der falsch-positiven Ergebnisse führt und somit ein valideres Prädiktionsinstrument für Frakturen bei Kindern und Jugendlichen mit Bewegungsstörungen ist. Die genaueren Vorhersagen bezüglich Hochrisikopatient:innen verhindern unnötige Untersuchungen und Arztbesuche, was wiederum die Patient:innen, deren Familien, die Ärzt:innen und das Gesundheitssystem entlastet. Weiterhin könnte dies die Compliance der Patient:innen längerfristig steigern. Gefährlich wäre ein solcher Gewinn an Spezifität jedoch auf Kosten der Sensitivität, so wie es Crabtree et al. ⁴² beschreiben. Im Laufe der Diskussion der vorliegenden Arbeit wird dieser Themenkomplex näher beleuchtet.

2.5 Frakturen bei CP

Frakturen werden in pathologische Frakturen, das heißt, Frakturen ohne adäquates Trauma, und nicht-pathologische Frakturen eingeteilt. In der vorliegenden Arbeit sind vor allem die pathologischen Frakturen von Interesse, da es kein Prädiktionsinstrument gibt, das unvorhersehbare Ereignisse wie Unfälle oder Stürze vorhersagen kann, bei denen auch bei knochengesunden Menschen eine Fraktur auftreten würde. Im Folgenden sollen Risikofaktoren für pathologische Frakturen beschrieben werden.

Die Risikofaktoren für Frakturen bei Kindern mit CP sind die gleichen wie jene für eine niedrige Knochenflächendichte: lange Immobilität (während der Wachstumsphase), Untergewicht, Übergewicht, langfristige Kortikoidbehandlung, Antikonvulsiva, bereits stattgefundenen Brüche sowie ein höherer Schweregrad an CP ⁸.

Je nach Autor werden verschiedene Risikofaktoren für unzureichende Knochenmineralisierung und folglich Frakturen angegeben. Einerseits berichten Stevenson et al. ⁴⁵, dass Kinder mit CP mehr Knochenbrüche haben als Kinder ohne CP. Sie sehen eine Assoziation mit erhöhtem Körperfettanteil und einer Gastrostomie. Andererseits berichten Henderson et al. ⁴⁶, dass niedriges aBMD mit Ernährungsproblemen und konsekutiv niedrigem Körpergewicht, Bewegungsmangel und der Einnahme von Antikonvulsiva zusammenhängt. Guo et al. ⁴⁷ berichten, dass die Langzeitbehandlung von Kindern mit Antikonvulsiva zu Kleinwuchs, niedrigem aBMD und verringerter Knochenbildung führt, stellen jedoch auch die These auf, dass dieser Effekt eher auf der reduzierten Bewegung als auf der Behandlung an sich gründet. Unterernährung im frühen Kindheitsalter ist einer der stärksten Risikofaktoren für Frakturen ⁴⁸. In diesem Alter brauchen die Knochen zudem Erschütterung und Muskelzug, also körperliche Aktivität, um adäquat auszureifen ^{49 50}.

Die psychosozialen Konsequenzen von Frakturen bei Kindern wurden 1998 von Stancin et al.⁵ untersucht. Sie berichten von fortlaufenden medizinischen Besuchen, die sowohl auf die betroffenen Kinder als auch auf das Familienumfeld Auswirkungen zeigten. Nach Frakturen waren die Kinder in ihren motorischen Funktionen inhibiert und somit nicht in der Lage, an schulischen oder normalen täglichen Aufgaben adäquat teilzunehmen. Dies hatte zur Folge, dass die betroffenen Kinder Probleme beim Schlafen und konsekutiv Tagesmüdigkeit angaben. Sie klagten über Probleme beim Essen, Launenhaftigkeit bis hin zu Wut und depressiver Verstimmung. Die befragten Familien berichteten von gesteigerter Sorge und einem erhöhten Stresslevel im häuslichen Umfeld, das sich auf die Konzentration und Arbeitsleistung ausschlug.

Es ist sehr sinnvoll, genaue Messinstrumente zu definieren, um Hochrisikopatient:innen für Frakturen zu detektieren und medizinisch sinnvoll zu intervenieren. Diese Interventionen beinhalten unter anderem das gezielte Muskeltraining in Form von Gehtraining, die Substitution von Nährstoffen und der Bisphosphonattherapie. Sees et al. berichten ihre Erfahrungen mit der Gabe von Pamidronat, einem intravenös verabreichbaren Bisphosphonat, bei CP-Patient:innen nach stattgefundenener pathologischer Fraktur⁵¹. Bisphosphonate hemmen die Osteoklastenfunktion sowie die Knochenresorption und hemmen somit den Knochenabbau⁵². Die Ergebnisse dieser Behandlungen lassen sich radiologisch an langen Röhrenknochen in Form von "Pamidronat-Linien" erkennen⁵³.

Die Gabe von Bisphosphonaten ist aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen jedoch nur gerechtfertigt nach stattgefundenener Fraktur, als zyklische Stoßtherapie und bei sichergestellter Bewegung des/der Patient:in⁵⁴. Genau wie bei der Therapie einer Osteoporose haben Bisphosphonate keinen Benefit bei Immobilität^{55 56}. Auch führen genauere Messungen zu weniger falsch-positiven Messergebnissen und verhindern somit weitere unnötige diagnostische Untersuchungen, die eine Belastung für die Patient:innen, deren Familien, die Ärzt:innen und das Gesundheitssystem darstellen⁵. Die "Bewegungsangst", die CP-Patient:innen und Angehörige entwickeln können, führt zu Bewegungsarmut. Diese Unterbelastung der Muskulatur und folglich auch der Knochen kann wiederum – in Bezug auf die funktionelle Muskel-Knochen-Einheit und das Postulat nach Frost – zu schlechterer Knochenformation und somit einem erhöhten Risiko für Frakturen führen.

DXA-basierte Parameter haben ihre Begrenzung in der diagnostischen Aussagekraft, da sie nur einen Teilaspekt der Knochenstärke abbilden können. Andere wichtige Aspekte sind Knochenverteilung und Materialeigenschaft⁵⁷. Neben schlechter Knochenbeschaffenheit ist eine

mangelnde Risikoeinschätzung aufgrund neurologisch-kognitiver Defizite oder der Neigung zu Stürzen aufgrund von z. B. Ataxie ein Frakturrisiko^{58 59}.

2.6 Darstellung der Forschungsergebnisse von Whitney et al.

Whitney et al.¹⁴ stellen die These auf, dass unzureichende Forschungsergebnisse für Erwachsene mit CP, Autismus-Spektrums-Störungen und anderen Behinderungen mit geistiger Beeinträchtigung bezüglich der Prävalenz von Frakturen vorliegen. Dies führe konsekutiv zu nicht genutzten Möglichkeiten für eine angepasste Therapie. Die Folgen sind demnach eine nicht genutzte Möglichkeit zur Steigerung der Lebensqualität und zum gesunden Altern. Die psychosozialen Folgen von Frakturen wurden bereits in Kapitel 2.5 besprochen und sind unter anderem weiterer sozialer Rückzug, verminderte Bewegung und konsekutiv eine additive Schwächung der Knochenfestigkeit⁵.

Whitney et al.⁶⁰ berichten in einer Verlaufsstudie von einer im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe durchweg höheren Prävalenz von Frakturen in allen erwachsenen Altersklassen. Auch berichten sie, dass die Frakturprävalenz bei Komorbidität der drei untersuchten Erkrankungen weiter ansteigt.

Diese Ergebnisse (siehe Tabelle 1 und 2) gilt es im Verlauf der vorliegenden Arbeit mit jenen aus dem nachfolgend beschriebenen *Auf-die-Beine*-Kollektiv zu vergleichen.

Geschlecht	keine Erkrankung (n=8717829)	geistige Beein- trächtigung (n=69456)	Autismus-Spekt- rums-Störung (n=21844)	CP (n= 29255)
weiblich	3,5 %	8,3 %	8,1 %	8,5 %
männlich	3,0 %	6,6 %	5,9 %	6,7 %

Tabelle 1 Gegenüberstellung der Frakturhäufigkeit von Menschen (geschlechterspezifisch) mit geistigen Beeinträchtigungen, Autismus-Spektrums-Störung und CP gegenüber Menschen ohne Erkrankung

Anzahl der Komorbiditäten	weiblich	männlich
1	7,7 %	5,7 %
2	9,4 %	7,2 %
3	11,3 %	13,7 %

Die Prozentzahlen beziehen sich auf den Vergleich mit der gesunden Vergleichsgruppe bezüglich Frakturen.

Tabelle 2 Steigerung der Frakturrate bezogen auf die Anzahl der Komorbiditäten (geschlechterspezifisch)

2.7 Auf die Beine

Das Rehabilitationskonzept *Auf die Beine*^{61 62} stellt ein Behandlungskonzept mit interdisziplinärem Ansatz für Kinder und Jugendliche im Alter von drei bis 25 Jahren mit eingeschränkten motorischen Fähigkeiten dar. Darunter fallen Osteogenesis Imperfecta, Spina Bifida, spinale Muskelatrophie, CDG (Congenital Disorders of Glycosylation-Syndrome) und die in dieser Studie im Mittelpunkt stehende Zerebralparese. Das Team um Professor Schönau besteht aus Ärzt:innen, Physiotherapeut:innen, Sportwissenschaftler:innen und Ernährungsberater:innen, die interdisziplinär ein optimales Behandlungskonzept für die Patient:innen entwickeln. Nach einem 13-tägigen stationären intensiven physiotherapeutischen Trainingsprogramm folgt im Konzept ein von den Eltern im häuslichen Rahmen durchgeführtes Training mithilfe vibrationsgestützter Physiotherapie (Galileo-Training). Insgesamt dauert die häusliche Trainingsphase sechs Monate. Nach drei Monaten folgt erneut ein sechstägiger stationärer Aufenthalt. Ziel des Therapiekonzepts ist eine Verbesserung der motorischen Fähigkeiten und der selbstständigen aktiven Fortbewegung der Kinder- und Jugendlichen.

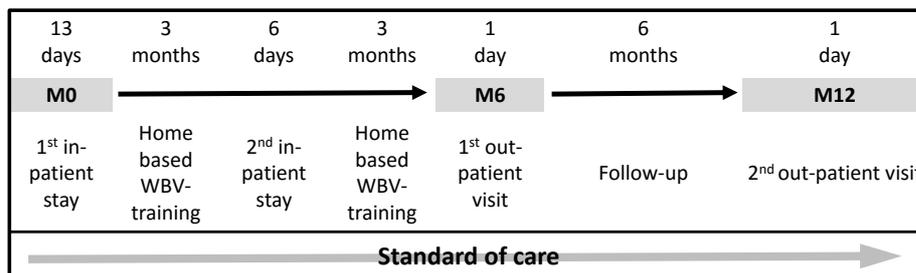


Abbildung 5 Zeitliche Abfolge des Therapiekonzepts *Auf die Beine*

2.8 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

In der Literatur werden verschiedene DXA-Parameter vorgeschlagen, um das Frakturrisiko bei Kindern und Jugendlichen mit Zerebralparese ("frühkindlicher Hirnschädigung") einzuschätzen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist erstens die Vorhersagekraft einzelner DXA-Parameter und zweitens des von Duran et al.⁸ vorgeschlagenen Diagnosealgorithmus FMBU-A in Bezug auf die Prädiktion des Frakturrisikos von Kindern und Jugendlichen mit Zerebralparese zu evaluieren. Drittens sollen Risikofaktoren für pathologische Frakturen identifiziert werden.

3. Material und Methoden

3.1 Studienbeschreibung

Es handelt sich bei der nachfolgend beschriebenen Analyse um eine monozentrische Kohortenanalyse. Prüfstelle ist die Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Uniklinik Köln und das Zentrum für Kinderrehabilitation UniReha. Die Kohorte für die Fragebogenerhebung umfasste 297 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen acht und 19 Jahren, deren DXA-Messungen bereits vorlagen. Die Stichprobe bestand aus Patient:innen, die am Rehabilitationskonzept *Auf die Beine* der UniReha teilnehmen bzw. teilgenommen haben.

Um den vorgeschlagenen Diagnosealgorithmus ⁸ zu prüfen, wurde ein bestehendes Kollektiv an Kindern und Jugendlichen, die am Programm *Auf die Beine* teilnahmen, übernommen und ein Fragebogen entwickelt. Den Eltern und Kindern, die einwilligten, an dieser Fragebogenerhebung teilzunehmen, wurde ein Fragebogen mit einem illustrierten Skelett zugeschickt und es wurde darum gebeten, die womöglich frakturierten Stellen mit Datum (Monat und Jahr) zu markieren (siehe Anhang: Frakturprotokoll). Eine weitere erhobene Information war die Beschreibung des zur Fraktur führenden Mechanismus und die Frage nach einer stattgefundenen Behandlung einer Epilepsie. Die Antwort auf diese Frage ermöglichte die Unterteilung in pathologische Fraktur und eine Fraktur nach adäquatem Trauma. Der Fragebogen wurde intentional leicht verständlich und kurz entworfen, um die Compliance der 297 Teilnehmenden zu erhöhen bzw. zu wahren.

Der Fragebogen, die Skizze und die Aufklärungspapiere in zweifacher Ausfertigung sowie eine Einverständniserklärung für Sorgeberechtigte und Kinder (einmal für Kinder unter 14 Jahren und einmal für Jugendliche über 14 Jahre) wurden zusammen mit einem *Antrag auf Beurteilung* an die Ethikkommission der Universität zu Köln geschickt und nach einem Gespräch ebendieser bewilligt. Das Einverständnis zur Datenerhebung der zuständigen Ethikkommission ist unter folgendem Link einzusehen: <http://www.germanctr.de> (DRKS00012475). Die angeführte Plattform ist eine primäre Registrierungsplattform der WHO für internationale klinische Studien.

Darauf folgend wurden alle für die Patient:innen und Sorgeberechtigten bestimmten Dokumente gedruckt sowie 297 Briefe (inklusive frankierter und adressierter Antwortbriefumschläge) vorbereitet und abgeschickt. Die Rücklaufquote nach einem Monat betrug 94 Antworten. Da dies nur ein Drittel des Patientenkollektivs darstellte, wurden die anderen 203 Familien telefonisch kontaktiert, um gegebenenfalls entstandene Fragen zu klären. Bei zwei

Familien gab es unüberwindbare sprachliche Barrieren, andere Familien waren umgezogen und hatten ihre Telefonnummer gewechselt. Nach einem weiteren Monat wurden 78 weitere Antwortbögen eingereicht.

Alle erhobenen Daten wurden pseudonymisiert erfasst und auf der Grundlage der deskriptiven Statistik ausgewertet. Fragebogen, Namen und medizinische Detaildaten wurden nicht an Dritte weitergegeben. Die Zustimmung zur Nutzung bereits erhobener Daten wurde von den Sorgeberechtigten und von den Kindern bzw. Jugendlichen erfragt, die Teilnahme war freiwillig und die Zu- oder Absage hatte keine Konsequenzen für den Ablauf weiterer Therapieaufenthalte.

3.2 Kollektivbeschreibung

Das Kollektiv für die Fragebogenerhebung setzte sich zusammen aus Teilnehmenden des Therapiekonzepts *Auf die Beine* (siehe 2.7).

3.3 Proband:innenauswahl

Es wurden Patient:innen mit CP in die Fragebogenerhebung eingeschlossen, die zwischen 2006 bis 2015 am Rehabilitationskonzept *Auf die Beine* der UniReha Köln teilgenommen hatten und deren DXA-Untersuchungen zur Analyse des vorgeschlagenen Diagnosealgorithmus⁸ ausgewertet wurden (Anzahl n=297). Kein/e Patient:in wurde aus dem Kollektiv ausgeschlossen, da die Inklusions- und Exklusionskriterien bereits angewandt wurden, als das Kollektiv zusammengestellt wurde. Ein Name wurde doppelt geführt und daher gelöscht. Die Entwicklung des Patient:innenkollektivs ist in Abbildung 6 einzusehen.

3.3.1 Einschlusskriterien

- Klinische Diagnose: Zerebralparese
- Patient:innenalter 8-19 Jahre
- Teilnahme am Trainingskonzept *Auf die Beine*
- Größe: 120-180 cm
- lean body mass: 15-65 kg
- weiße Hautfarbe
- unterschriebene Einverständniserklärung durch mind. eine/n Sorgeberechtigte/n

- unterschriebene Einverständniserklärung durch den/die Patient:in, sofern diese/r dazu in der Lage war
- ausgefülltes Frakturprotokoll (von den Sorgeberechtigten der Patient:innen ausgefüllt)

3.3.2 Ausschlusskriterien

- Patient:innen <8 und >19 Jahre
- fehlende Einverständniserklärung durch einen Sorgeberechtigten
- Wachstumshormontherapie oder Kortikosteroidtherapie
- in der Entwicklung gehemmt durch genetische Syndrome oder chronische Herz- oder Nierenkrankheiten

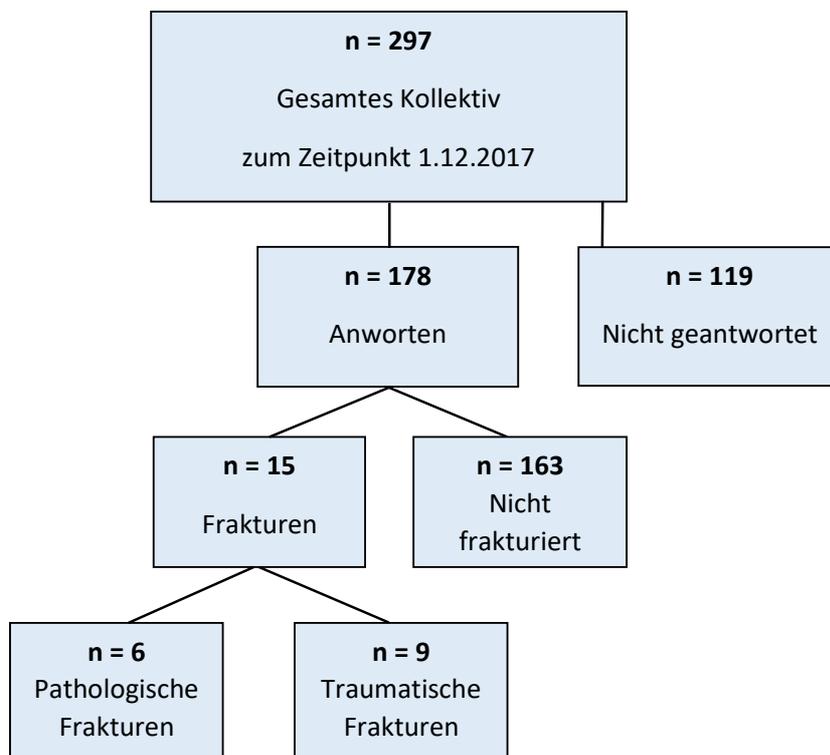


Abbildung 6 Flow-Diagramm zur Entwicklung der Patientenkohorte

3.4 Datenerhebung

Unter Aufnahme in das Programm *Auf die Beine* wird bei den Kindern und Jugendlichen, die das Patient:innenkollektiv darstellen, Körpergewicht und Körperlänge bestimmt. Zur Messung der Körperlänge wird sich eines Stand-Stadiometers der Firma Seca bedient. Bei Unfähigkeit zu Stehen seitens der Patient:innen wurde die zu messende Körperlänge mit einem

Rollbandmaß der Firma *Kingsize* (Länge 2 m, Breite 16 mm) beurteilt. Im Falle einer Beinlängendifferenz wurde die Gesamtkörperlänge anhand der längeren Extremität gemessen. Zur Beurteilung des Gewichts der Patient:innen wurden die Kinder und Jugendlichen entkleidet auf der „Leonardo“-Sprungplatte der Firma *Novotec Medical GmbH* gewogen. Die Sprungplatte wird in regelmäßigen Kontrollen geeicht und kalibriert.

3.5 Untersuchungsmethode

Zur Bestimmung der jeweiligen DXA-Parameter BMC, aBMD und LBM wurde bei den Patient:innen im Rahmen des Rehabilitationsprogrammes eine DXA-Ganzkörpermessung angefertigt. Zur Anfertigung der DXA-Messungen wurden folgende Programme genutzt: *Prodigy Advance* (Januar 2006-März 2011; GE Healthcare, Little Chalfont, UK) und *iDXA* (April 2011-Januar 2015; GE Healthcare, Little Chalfont, UK) mit den Softwareversionen 10 bis 14 (GE Healthcare, Little Chalfont, UK) durchgeführt. Die Messungen wurden mit der Softwareversion 14.1 (GE Healthcare, Little Chalfont, UK) rekalkuliert, damit die zu verschiedenen Zeitpunkten angefertigten Messungen aus der derselben Softwareversion stammen. Die genannten Messungen wurden unter Beachtung der Herstellerempfehlungen durch B. Tutlewski und B. Sommer durchgeführt. Die GMFCS-Level der Patient:innen wurden im Rahmen der klinischen Untersuchung von Ärzt:innen der UniReha Köln angefertigt und dokumentiert.

3.6 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte durch das Programm SPSS (Version 21) sowie R. Das Alpha-Fehlerniveau aller durchgeführten Analysen betrug $\alpha = .05$. Im Rahmen der Datenerhebung wurden 297 Patient:innen angeschrieben. Dies führte zu einem Rücklauf von 178 Fragebögen. Ein doppelter Fall wurde aus der Analyse ausgeschlossen.

Zur Aufbereitung der Daten wurde zunächst der Ausgang des Algorithmus in ein vereinfachtes Schema überführt. Dazu wurde kein Risiko für eine Fraktur („no risk for bone defect“) mit 0 kodiert, die Ergebnisse „risk for primary bone defect“, „risk for secondary bone defect“ und „risk for mixed bone defect“ wurden zusammengefasst und als 1 kodiert.

Ausgehend von den Angaben aus den Fragebögen wurde für jedes Kind geprüft, ob es bereits eine Fraktur erlitten hatte. Außerdem wurden die Frakturen dahingehend bewertet, ob sie als pathologisch oder nicht-pathologisch einzuschätzen sind. Die Einschätzung wurde ebenfalls basierend auf den Angaben des Fragebogens getroffen.

Es wurden Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver Prädiktionswert, negative und positive *likelihood ratio*, der *youden-index* und die *diagnostic accuracy* errechnet, um die Güte des Algorithmus zu prüfen. Der Youden-Index wird zur Beurteilung der Güte eines diagnostischen Tests angewandt. Er lässt sich aus der Summe von Spezifität und Sensitivität -1 berechnen. In der Literatur wird er zur Bestimmung optimaler diagnostischer Cut-Off-Werte genutzt. Anhand Vierfelder-Chi²-Tests lassen sich die erhaltenen Sensitivitäts-, Spezifitäts- und positiven Prädiktionswerte in Bezug auf ihre Interpretierbarkeit untersuchen⁶³. Dazu wurden zunächst die Werte von Kindern ohne Frakturen ($n=163$) mit denen von Patient:innen mit allen Arten an Frakturen ($n=15$) verglichen. In einem weiteren Schritt der Auswertung wurden alle Frakturen, die aufgrund der Daten aus den Fragebögen als nicht-pathologisch klassifiziert wurden, aus den Analysen ausgeschlossen. Dies führte in der Gruppe der Kinder mit Frakturen zu einer Verkleinerung der Stichprobe von 15 Kindern auf sechs Kinder.

4. Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 297 Kinder und Jugendliche in die vorliegende Studie eingeschlossen, davon waren 165 männlich und 132 weiblich. Das mittlere Alter dieser Studienpopulation betrug 12,3 Jahre mit einer Standardabweichung von 2,6 zum Untersuchungszeitpunkt und 19,8 Jahre mit einer Standardabweichung von 3,4 zum Fragebogenzeitpunkt. Der Untersuchungszeitpunkt ist der Zeitpunkt der letzten Untersuchung oder der Aufnahme des/der Patient:in. Der Fragebogenzeitpunkt ist der 01.12.2017. Zum Zeitpunkt der Teilnahme am Therapiekonzept *Auf die Beine* waren die Teilnehmende im Alter zwischen drei und 18 Jahren. Zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung war der älteste Teilnehmer 26 Jahre alt.

178 Familien antworteten und schickten den Fragebogen ausgefüllt zurück. Darunter waren 103 männliche und 75 weibliche Kinder und Jugendliche. Das mittlere Alter dieser Gruppe betrug zum Untersuchungszeitpunkt zwölf Jahre mit einer Standardabweichung von 2,8. Zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung betrug das mittlere Alter dieser Gruppe 19,4 Jahre mit einer Standardabweichung von 3,3. Insgesamt wurden in dieser Gruppe zum Untersuchungszeitpunkt 2.142,6 Lebensjahre und zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung 3.927,6 Lebensjahre abgebildet. DXA-Ergebnisse (BMC TBLH, aBMD TBHL, LBM) sowie Daten zu Körpergröße und Gewicht lagen nur zum Untersuchungszeitpunkt vor.

In der vorliegenden Arbeit wird sich nicht auf die 297 Kinder und Jugendlichen bezogen, die kontaktiert wurden, sondern auf diejenigen Kinder und Jugendlichen, die tatsächlich antworteten. Im Folgenden wird diese Gruppe "Gesamtgruppe" genannt. Ferner werden die Gruppe der Kinder mit Frakturen (n=15) und die Gruppe der Kinder mit pathologischen Frakturen (n=6) näher betrachtet (siehe Tabelle 3 sowie Abbildung 7-14).

	Gesamt- population n=297	Fragebogen beantwortet n=178	alle Frakturen n=15	Pathologische Frakturen n=6
GMFCS-Level				
I	29	19	0	0
II	67	37	4	1
III	120	76	6	3
IV	68	36	5	2
V	13	10	0	0
Geschlecht				
weiblich	165	103	5	3
männlich	132	75	10	3
Mittleres Alter zum Untersuchungszeitpunkt (SD)	12,3 (2,6)	12,04 (2,8)	11,24 (3,9)	11,81 (3,2)
Mittleres Alter zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung (SD)	19,8 (3,4)	19,4 (3,3)	18 (2,9)	18,8 (3,3)
Personenjahre zum Untersuchungszeitpunkt	3651,8	2142,56	168,63	70,9
Personenjahre zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung	5919,5	3927,6	269,6	123,4
Subgruppe				
G80.0	169	105	11	4
G80.1	87	45	3	1
G80.2	14	10	1	1
G80.3	8	5		
G80.4	5	4		
G80.8	3	1		
G80.9	11	8		
Körperlänge [cm] (SD)	143,1 (12,8)	141,96 (16,02)	140,9 (37,1)	140,93 (11,95)
Körpergewicht [kg] (SD)	38,6 (13,3)	36,89 (12,93)	35,3 (15,02)	35,53 (17,7)
BMI [kg / m²] (SD)	18,4 (4,1)	17,87 (4,14)	16,48 (3,76)	16,65 (5,5)
BMC TBLH [g] (SD)	959,4 (339,9)	929,38 (346,6)	810,97 (288,3)	808,32 (375,7)
aBMD TBLH [g / cm²] (SD)	0,659 (0,11)	0,655 (0,13)	0,62 (0,11)	0,627 (0,15)
LBM [kg] (SD)	25,51 (2,63)	24,78 (7,46)	23,38 (8,76)	25,39 (11,26)

Tabelle 3 Rohdaten zu den Populationen n=297, n=178, n=15 und n=6

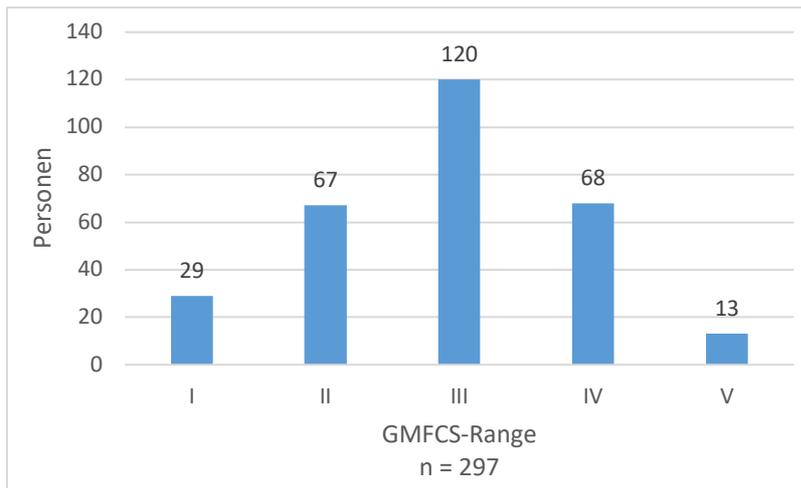


Abbildung 7 GMFCS-Range der Gesamtpopulation „Auf die Beine“

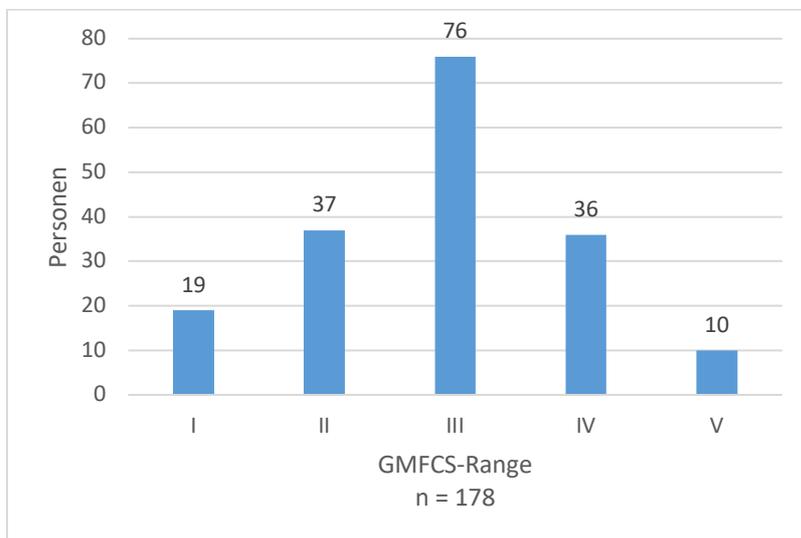


Abbildung 8 GMFCS-Range der Patient:innen, die den Fragebogen beantwortet haben

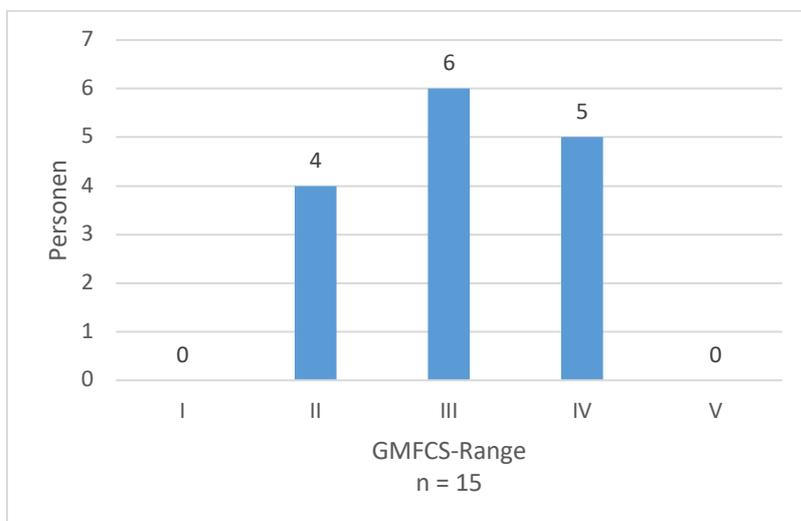


Abbildung 9 GMFCS-Range aller Frakturen

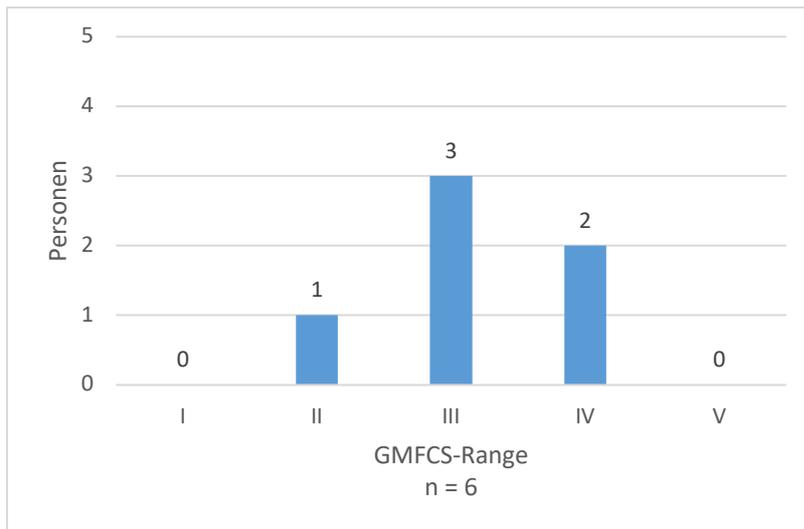


Abbildung 10 GMFCS-Range der pathologischen Frakturen

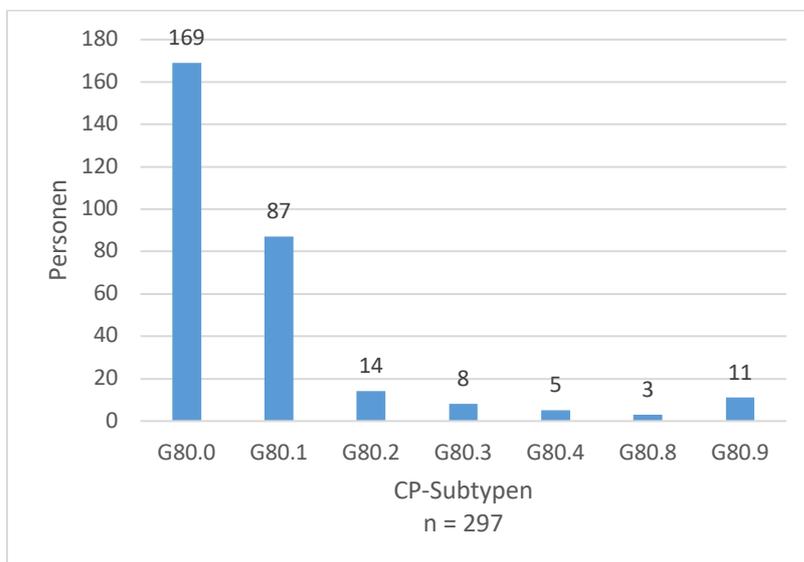


Abbildung 11 CP-Subtypen der Gesamtpopulation „Auf die Beine“

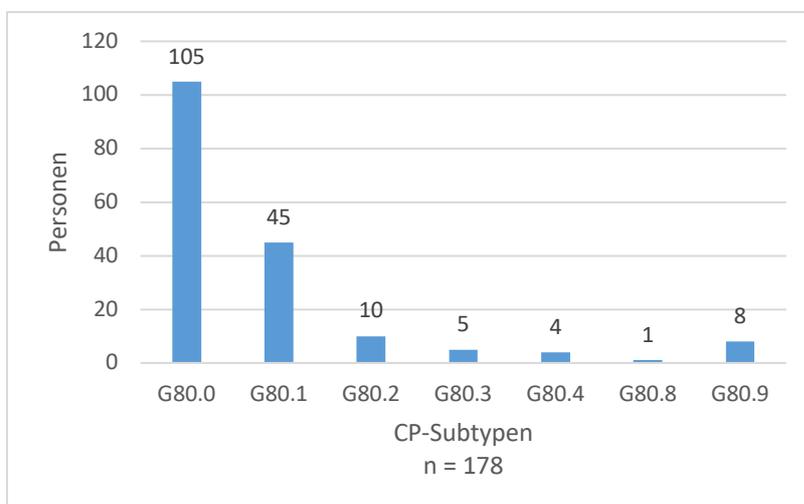


Abbildung 12 CP-Subtypen der Patient:innen, die den Fragebogen beantwortet haben

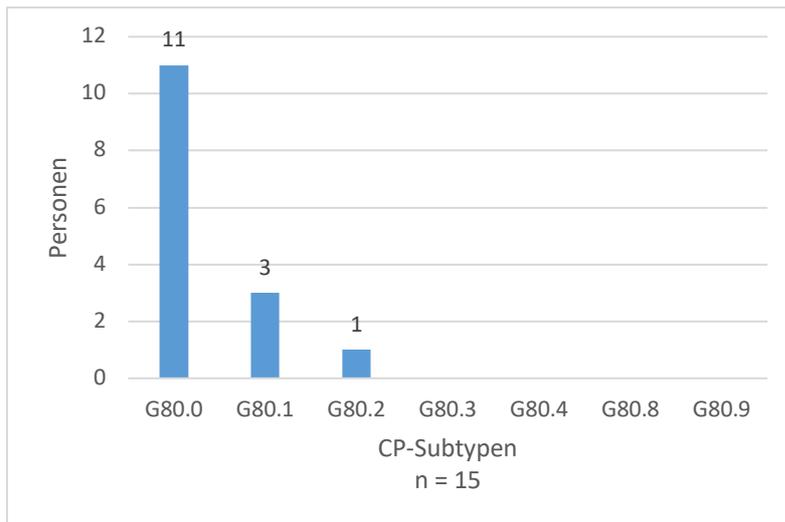


Abbildung 13 CP-Subtypen aller Frakturen

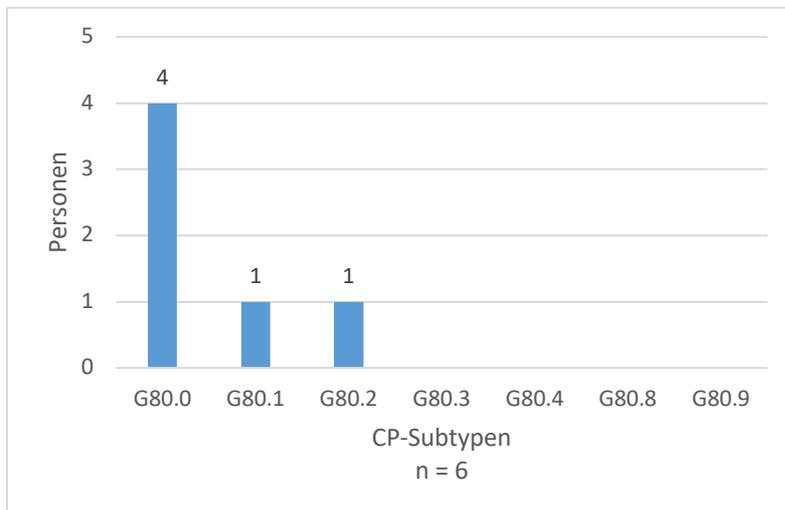


Abbildung 14 CP-Subtypen der pathologischen Frakturen

Die CP-Subtypen der Gruppe, die den Fragebogen beantwortete (n=178), teilen sich auf in

- 105 Patient:innen mit Diagnose "Bilateral spastische Zerebralparese; alle Gliedmaßen gleich betroffen"
- 45 Patient:innen mit Diagnose "Bilateral spastische Zerebralparese; Beine mehr betroffen als Arme"
- 10 Patient:innen mit Diagnose "Unilateral spastische Zerebralparese; Extremitäten einer Seite sind betroffen"
- 5 Patient:innen mit Diagnose "Dyskinetische Zerebralparese; klinische Symptomatik wird von einer Dystonie oder Athetose oder einer Chorea dominiert"
- 4 Patient:innen mit Diagnose "Ataktische Zerebralparese; Ataxie als hervorstechendes klinisches Merkmal"

- ein/e Patient:in mit Diagnose "Gemischte Zerebralparese; nicht eindeutig einer vorherigen Gruppe zuzuordnen"
- 8 Patient:innen mit Diagnose "Zerebralparese ohne nähere Angaben"

4.2 Frakturen

Unter den 178 Kindern und Jugendlichen erlitten neun Teilnehmende Frakturen in Folge eines Traumas und sechs Teilnehmende pathologische Frakturen (n=6) (siehe Tabelle 4). Dies ergibt eine absolute Anzahl an 15 Frakturen (n=15). Zwei der Kinder, deren Frakturen als pathologisch klassifiziert wurden, erlitten zwei Frakturen. Das Geschlechterverhältnis lag in der Gruppe n=15 bei 10:5, wobei es bei mehr weiblichen Studienteilnehmerinnen Frakturen gab als bei männlichen. In der Gruppe n=6 lag das Verhältnis bei 3:3.

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf den Zeitraum der Fragebogenerhebung (Dezember 2017): Drei von 15 Kindern nahmen Antikonvulsiva ein. Anhand der Berechnung des BMI war ein Kind übergewichtig bei einem BMI von 33,2; fünf Kinder waren bei einem BMI von unter 19 untergewichtig. Fünf Kinder und Jugendliche befanden sich beim BMI zwischen 19 und 25,9 und waren demnach normalgewichtig. Da die Körperproportionen bei Kindern und Jugendlichen altersbedingt einer stetigen Veränderung unterzogen sind, erfolgt die Risikoeinschätzung mittels altersbezogener BMI-Perzentiltabellen ⁶⁴.

Von drei Studienteilnehmenden mit Frakturen fehlen aktuelle Werte zu Gewicht und Körpergröße. Elf der 15 Kinder mit Frakturen hatten CP-Subtyp „Bilateral spastische Zerebralparese“, drei der Kinder hatten Subtyp „Bilateral spastische Zerebralparese“ und ein Kind hatte Subtyp „Unilateral spastische Zerebralparese“. Die Verteilung der Frakturen bezüglich der GMFCS-Einteilung ergab, dass kein Kind mit Level I frakturierte, dass vier Kinder mit Level II, sechs Kinder mit Level III, fünf Kinder mit Level IV und kein Kind mit Level V Frakturen jedweder Art erlitt. In Abschnitt 4 werden die sechs pathologischen Frakturen tiefergehend diskutiert.

F / pF	Geschlecht	Alter bei Fraktur	Subtyp	BMI	Antikonvulsiva	Unfallhergang / zum Unfall führender Mechanismus
pF	w	10	G80.0	14,5	/	Beim Fahren mit elektronischem Rollstuhl im Türrahmen hängen geblieben
F	w	12	G80.0	24,2	/	Kataplexie
F	w	15	G80.0	21,5	Ospolot 50 mg 2/2/2	Autounfall: Frontalaufprall bei 80 km/h; Bruch des 2. LWL verursacht durch Beckengurt
F	m	3	G80.1	n/a	/	Beim Rodeln mit dem Schlitten vor eine Absperrung gefahren und mit dem linken Bein aufgeschlagen
pF	w	12	G80.0	17,5	Timonil 150 retard	<ul style="list-style-type: none"> - Bei Laufübung mit Therapeutin ein Bein hochgezogen und dadurch gestürzt (04.02.10) - Beim Schaukeln (danach wurde eine Osteoporose festgestellt (14.06.10)
F	m	n/a	G80.0	23,9	/	Sturz von einem Stuhl
F	w	14	G80.0	23,4	Valproat	Sturz mit Fahrrad
pF	m	20	G80.1	16,2	/	Aufprall von einem Kinderelektroroller
pF	w	13	G80.0	33,2	/	Drei Tage nach Entfernung der Wachstumsbremse beim Aufstehen
pF	m	2	G80.2	13	/	<ul style="list-style-type: none"> - 2006: Schlüsselbeinbruch beim in den Kindersitz setzen im Auto - 2013: Fraktur beim Fußball (Torwart)
F	w	11	G80.0	22	/	Sturz beim Skifahren
pF	m	n/a	G80.0	n/a	/	Autoscooter fahrend frontal zusammengestoßen mit einem anderen Scooter; Wulstbruch (Torusfraktur)
F	w	n/a	G80.0	n/a	/	n/a
F	w	17	G80.1	21	/	<ul style="list-style-type: none"> - 2004 Treppe runtergefallen - 2016 Sportverletzung
F	w	16	G80.0	17,1	/	Umgefallener Stuhl auf die Finger gefallen

Tabelle 4 Frakturabelle bezogen auf die Gruppe aller Frakturen (n=15), F = traumatische Fraktur, pF = pathologische Fraktur

4.3 Pathologische Frakturen

	GMFCS	Subtyp	Alter	Höhe in cm	aBMD TBLH (g/m ²)	BMC TBLH (g)	LBM (kg)	Gewicht in kg	BMI	Alter bei Fraktur
MB (w)	4	G80.0	8,74 (18)	129 (160)	0,441	411,5	15,2	21 (37)	12,6 (14,5)	10
JP (w)	3	G80.0	14,92 (18)	160 (160)	0,888	1488,9	38,4	69,5 (85)	27 (33,2)	13
BS (m)	2	G80.2	9,46 (13)	136 (157)	0,697	663,3	18,35	23 (31,5)	12,27 (12,78)	2 9
MS (m)	3	G80.0	8,62 (17,95)	130,5 (n/a)	0,556	644,9	19,43	28,6 (n/a)	16,79 (n/a)	n/a
LH (w)	4	G80.0	14,37 (19,62)	151 (n/a)	0,575	684,8	24,04	33,6 (n/a)	14,72 (n/a)	12
SN (m)	3	G80.1	14,75 (23,53)	148,3 (n/a)	0,605	956,5	27,62	36,56 (n/a)	16,37 (n/a)	20
Mittelwert	/	/	11,24	140,93	0,62	810,97	23,38	35,26	16,63 (20,16)	
SD	/	/	2,77	11,95	0,11	288,33	6,75	12,59	5,4 (11,33)	

Tabelle 5 Frakturabelle bezogen auf die Gruppe der pathologischen Frakturen (n=6), die blau unterlegten BMI-Werte befinden sich unterhalb der dritten BMI-Perzentile (<P3) des RKIs für Kinder⁶⁶

Insgesamt wiesen sechs Kinder aus dem beobachteten Kollektiv pathologische Frakturen auf. Diesen Kindern gilt im Rahmen der vorliegenden Arbeit eine erhöhte Aufmerksamkeit, da der zu prüfende Algorithmus an diesen Beispielen im Detail beobachtet werden kann. Im Folgenden wird zwischen Untersuchungszeitpunkt und Zeitpunkt der Fragebogenerhebung unterschieden. In Tabelle 5 werden die Werte zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung bei den Punkten Alter, Höhe, Gewicht und BMI in Klammern angegeben. Die Werte zum Zeitpunkt der Untersuchung werden davor angegeben. Die DXA-Parameter aBMD, BMC und LBM liegen lediglich zum Untersuchungszeitpunkt vor. Eine Übersicht zu den jeweiligen Ergebnissen des FMBU-A von jedem Parameter bei den pathologisch Frakturierten ist in Tabelle 6 einzusehen.

	FMBU-A BMC	FMBU-A aBMD	BMC vs. Age	BMC vs. Height	aBMD vs. Age	aBMD vs. Height	LBM vs. Height	BMC vs. LBM
MB	1	1	1	1	1	1	1	1
JP	0	0	0	0	0	0	0	0
BS	0	0	0	0	0	0	1	0
MS	0	0	0	0	0	1	0	0
LH	1	1	1	1	1	1	1	1
SN	0	0	1	0	1	1	0	0

Tabelle 6 Ergebnisse des FMBU-A bei den pathologisch Frakturierten; 1 = auffällig niedriger Befund, 0 = unauffälliger Befund

1) MB, weiblich, zum Zeitpunkt der Untersuchung fast acht 3/4 Jahre alt und 21 kg schwer bei einer Körpergröße von 129 cm. Dies ergibt einen BMI von 12,6 zum Untersuchungszeitpunkt. Hinsichtlich ihres Alters lag MB auf den Referenzperzentilen des Robert Koch-Instituts unterhalb der dritten Perzentile, was sie zu dem Zeitpunkt als untergewichtig klassifizierte ⁶⁵.

Zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung war sie 18 Jahre alt, 160 cm hoch und 37 kg schwer (BMI 14,5). Auch dies wird gemäß der Referenzperzentile als Untergewicht klassifiziert. Ihr GMFCS-Level lautet IV bei CP-Subtyp "Bilateral spastische Zerebralparese". Die pathologische Fraktur im rechten Schienbein ereignete sich beim Fahren mit dem E-Rolli, als sie damit im Türrahmen hängen blieb. Bei dieser Patientin sagte der FMBU-A ein richtig-positives Testergebnis vorher.

2) JP, weiblich, zum Zeitpunkt der Untersuchung war sie fast 15 Jahre alt und wog 69,5 kg bei einer Körpergröße von 160 cm. Zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung war sie 18 Jahre alt,

160 cm hoch und 85 kg schwer (BMI 33,2). Das GMFCS-Level ist III, der CP-Subtyp "Bilateral spastische Zerebralparese". Bei dieser Patientin sagte der FMBU-A ein falsch-negatives Testergebnis vorher. Die Fraktur im linken Oberschenkel ereignete sich drei Tage nach dem Entfernen der Wachstumsbremse beim Aufstehen.

3) BS, männlich, zum Zeitpunkt der Untersuchung war er 9,5 Jahre alt und wog 23 kg bei einer Körpergröße von 136 cm. Dies ergab einen BMI von 12,3 zu diesem Zeitpunkt. Altersangepasst befindet sich das Körpergewicht von BS auf den Referenzperzentilen des Robert Koch-Instituts unterhalb der dritten Perzentile, was ihn zu dem Zeitpunkt als untergewichtig klassifizierte. Zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung war er 13 Jahre alt, 157 cm hoch und 31,6 kg schwer (BMI 13). Auch dies ist gemäß der Referenzperzentile als Untergewicht klassifiziert. Das GMFCS-Level liegt bei II bei CP-Subtyp "Unilateral spastische Zerebralparese". Die Fraktur am Schlüsselbein ereignete sich beim in den Kindersitz setzen. Bei diesem Patienten prognostizierte der FMBU-A ein falsch-negatives Testergebnis.

4) MS, männlich, zum Zeitpunkt der Untersuchung war er 8,6 Jahre alt und wog 28,6 kg bei einer Körpergröße von 130,5 cm (BMI 16,8). Zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung war er 18 Jahre alt. Aktuelle Werte zu Gewicht und Körpergröße liegen nicht vor. Das GMFCS-Level ist III bei CP-Subtyp "Bilateral spastische Zerebralparese". Die Torusfraktur ereignete sich bei einem Zusammenstoß zweier Autoscooter. Bei diesem Patienten sagte der FMBU-A ein falsch-negatives Testergebnis voraus.

5) LH, weiblich, zum Zeitpunkt der Untersuchung war sie 14,4 Jahre alt und wog 33,6 kg bei einer Körpergröße von 151 cm (BMI 14,7). Hinsichtlich ihres Alters lag LH auf den Referenzperzentilen des Robert Koch-Instituts unterhalb der dritten Perzentile, was sie zu dem Zeitpunkt als untergewichtig klassifizierte.

Zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung war sie 19,5 Jahre alt. Aktuelle Werte zu Gewicht und Körpergröße liegen nicht vor. Das GMFCS-Level ist IV, der CP-Subtyp "Bilateral spastische Zerebralparese". Bei dieser Patientin ereigneten sich im Jahr 2010 zwei Frakturen: Im Februar zog sie ein Bein bei einer Laufübung mit einer Therapeutin hoch und stürzte daraufhin. Im Juni ereignete sich eine Fraktur beim Schaukeln. Daraufhin wurde eine Osteoporose festgestellt.

Die Patientin wird mit Antikonvulsiva (Timonil 150 retard) therapiert. Bei dieser Patientin prognostizierte der FMBU-A ein richtig-positives Testergebnis.

6) SN, männlich, zum Zeitpunkt der Untersuchung war er 14,8 Jahre alt und wog 36,6 kg bei einer Körpergröße von 148,3 cm (BMI 16,4). Der BMI Cut-Off-Wert der dritten Perzentile liegt bei 14,5 Jahren beim männlichen Geschlecht bei 15,86 und bei 15 Jahren bei 16,1. Dies klassifizierte ihn somit als nicht untergewichtig.

Zum Zeitpunkt des Fragebogens war er 23,5 Jahre alt. Aktuelle Werte zu Gewicht und Körpergröße liegen nicht vor. Das GMFCS-Level ist III bei Subtyp "Bilateral spastische Zerebralparese". Die Fraktur ereignete sich im Alter von 20 Jahren beim Aufprall eines Kinderelektrorollers. Bei diesem Patienten sagte der FMBU-A ein falsch-negatives Testergebnis voraus.

4.4 Diagnostische Güte der einzelnen DXA-Parameter und des FMBU-Algorithmus

Wie in Tabelle 7 ersichtlich, lagen in dieser Stichprobe die Sensitivitätswerte aller Frakturen (n=15) zwischen 0.20 und 0.53. Die Spezifität des Algorithmus lag zwischen 0.70 und 0.92. Der positive Prädiktionwert erreichte Werte zwischen 0.08 und 0.19.

Unter Ausschluss aller als nicht-pathologisch bewerteten Frakturen (n=6) zeigte sich eine Steigerung der Sensitivität. Diese Werte sind in Tabelle 8 einzusehen. Die höchste Sensitivität zeigte sich im Schritt *aBMD vs. Height* mit 0.67. Die höchste Spezifität fand sich beim Parameter *LBM vs. Height* mit 0.92. Bei allen Parametern lag die Spezifität zwischen 0.53 und 0.92. Die höchste *positive likelihood ratio* zeigte sich mit 6.62 auch beim Parameter *LBM vs. Height*, wobei die Werte der anderen Parameter zwischen 1.06 und 6.62 lagen.

	Sensitivität (95% KI)	Spezifität (95% KI)	positiver Prä- diktionswert (95% KI)	negativer Prä- diktionswert (95% KI)	positive likelihood ratio (95% KI)	negative likelihood ratio (95% KI)	youden index (95% KI)	diagnostic ac- curacy (95% KI)
FMBU-A BMC	0.2 (0.04-0.48)	0.91 (0.85-0.95)	0.17 (0.04-0.41)	0.92 (0.87-0.96)	2.17 (0.71-6.67)	0.88 (0.68-1.14)	0.11 (-0.1-0.43)	0.85 (0.79-0.9)
FMBU-A aBMD	0.2 (0.04-0.48)	0.82 (0.75-0.88)	0.09 (0.03-0.20)	0.92 (0.86-0.96)	1.12 (0.39-3.26)	0.97 (0.75-1.27)	0.02 (-0.2-0.36)	0.77 (0.71-0.83)
BMC vs. Age	0.33 (0.12-0.62)	0.7 (0.62-0.77)	0.09 (0.03-0.20)	0.92 (0.86-0.96)	0.09 (0.03-0.20)	0.95 (0.66-0.138)	0.03 (-0.26-0.38)	0.67 (0.59-0.74)
BMC vs. Height	0.33 (0.12-0.62)	0.85 (0.79-0.90)	0.17 (0.06-0.36)	0.93 (0.88-0.97)	2.26 (1.01-5.07)	0.78 (0.54-1.12)	0.19 (-0.09-0.52)	0.81 (0.74-0.86)
aBMD vs. Age	0.47 (0.21-0.73)	0.53 (0.45-0.61)	0.08 (0.03-0.16)	0.91 (0.84-0.96)	0.99 (0.56-1.74)	1.01 (0.62-1.66)	-5.73 e-03 (0.45-0.6)	5.22 e-01 (0.34-2.82)
aBMD vs. Height	0.53 (0.27-0.79)	0.65 (0.57-0.72)	0.12 (0.05-0.23)	0.94 (0.88-0.97)	1.53 (0.91-2.56)	0.72 (0.41-1.25)	0.18 (-0.16-0.51)	0.64 (0.57-0.71)
LBM vs. Height	0.2 (0.04-0.48)	0.92 (0.87-0.96)	0.19 (0.04-0.48)	0.93 (0.87-0.96)	2.51 (0.8-7.83)	0.87 (0.67-1.12)	0.12 (-0.09-0.44)	0.86 (0.8-0.91)
LBM vs. BMC	0.27 (0.08-0.55)	0.83 (0.77-0.89)	0.13 (0.04-0.30)	0.93 (0.87-0.96)	1.61 (0.65-3.99)	0.88 (0.64-1.2)	0.10 (-0.15-0.44)	0.78 (0.72-0.84)

Tabelle 7 Werte aller Frakturen (n=15). Jeder Schritt im FMBU-A wird für sich bezüglich aller Frakturen getestet (n=15)

	Sensitivität (95% KI)	Spezifität (95% KI)	positiver Prädikti- onswert (95% KI)	negativer Prä- diktionwert (95% KI)	positive likelihood ratio (95% KI)	negative likelihood ratio (95% KI)	youden index (95% KI)	diagnostic ac- curacy (95% KI)
FMBU-A BMC	0.33 (0.01-0.91)	0.91 (0.85-0.95)	0.11 (0.01-0.35)	0.97 (0.94-0.99)	3.58 (1.05-12.19)	0.74 (0.42-1.30)	0.24 (-0.1-0.72)	0.89 (0.83-0.93)
FMBU-A aBMD	0.33 (0.01-0.91)	0.83 (0.76-0.88)	0.06 (0.01-0.21)	0.97 (0.93-0.99)	1.91 (0.59-6.2)	0.81 (0.46-1.43)	0.16 (-0.19-0.66)	0.81 (0.74-0.86)
BMC vs. Age	0.50 (0.12-0.88)	0.70 (0.63-0.77)	0.06 (0.01-0.15)	0.98 (0.93-0.99)	1.69 (0.73-3.88)	0.71 (0.32-1.59)	0.2 (-0.25-0.65)	0.7 (0.62-0.76)
BMC vs. Height	0.33 (0.01-0.91)	0.84 (0.78-0.89)	0.07 (0.01-0.23)	0.97 (0.93-0.99)	2.12 (0.65-6.93)	0.79 (0.45-1.4)	0.18 (-0.18-0.67)	0.83 (0.76-0.88)
aBMD vs. Age	0.50 (0.12-0.88)	0.53 (0.45-0.61)	0.04 (0.01-0.1)	0.97 (0.91-0.99)	1.06 (0.47-2.4)	0.95 (0.42-2.13)	0.03 (-0.43-0.49)	0.53 (0.45-0.6)
aBMD vs. Height	0.67 (0.22-0.96)	0.65 (0.57-0.72)	0.06 (0.02-0.15)	0.98 (0.93-1.00)	1.88 (1.03-3.43)	0.52 (0.17-1.61)	0.3 (-0.21-0.67)	0.65 (0.57-0.72)
LBM vs. Height	0.50 (0.12-0.88)	0.92 (0.87-0.96)	0.19 (0.04-0.46)	0.98 (0.95-1.00)	6.62 (2.54-17.20)	0.54 (0.24-1.21)	0.42 (-7.66e-03 - 0.84)	0.91 (8.58e-01 - 0.95)
LBM vs. BMC	0.33 (0.01-0.91)	0.83 (0.77-0.89)	0.06 (0.01-0.21)	0.97 (0.93-0.99)	1.98 (0.61-6.43)	0.8 (0.45-1.42)	0.16 (-0.19-0.66)	0.81 (0.75-0.87)

Tabelle 8 Werte aller pathologischen Frakturen (n=6). Die einzelnen Schritte des FMBU-A / die jeweiligen DXA-Parameter werden nur bzgl. der pathologischen Frakturen (n=6) in ihrer Güte betrachtet

Anhand der folgenden Vierfeldertafeln (Tabelle 9-16) lassen sich die jeweiligen Ausgänge des FMBU-A veranschaulichen. Es wird die Prädiktion eines jeden einzelnen Parameters bezüglich einer Fraktur der absoluten Summe an Frakturen gegenübergestellt:

	Ergebnis +	Ergebnis -	Summe
Test +	2	16	18
Test -	4	156	160
Summe	6	172	178

Tabelle 9 Ergebnis des Parameters BMC (weder alters- noch größenangepasst)

	Ergebnis +	Ergebnis -	Summe
Test +	2	30	32
Test -	4	142	146
Summe	6	172	178

Tabelle 10 Ergebnis des Parameters aBMD (weder alters- noch größenangepasst)

	Ergebnis +	Ergebnis -	Summe
Test +	3	51	54
Test -	3	121	124
Summe	6	172	178

Tabelle 11 Ergebnis des Parameters BMC altersangepasst; erster Schritt des FMBU-A

	Ergebnis +	Ergebnis -	Summe
Test +	2	27	29
Test -	4	145	149
Summe	6	172	178

Tabelle 12 Ergebnis des Parameters BMC größenangepasst; zweiter Schritt des FMBU-A

	Ergebnis +	Ergebnis -	Summe
Test +	3	81	84
Test -	3	91	94
Summe	6	172	178

Tabelle 13 Ergebnis des Parameters aBMD altersangepasst; erster Schritte des FMBU-A

	Ergebnis +	Ergebnis -	Summe
Test +	4	61	65
Test -	2	111	113
Summe	6	172	178

Tabelle 14 Ergebnis des Parameters aBMD größenangepasst; zweiter Schritt des FMBU-A

	Ergebnis +	Ergebnis -	Summe
Test +	3	13	16
Test -	3	159	162
Summe	6	172	178

Tabelle 15 Ergebnis des Parameters LBM größenangepasst; dritter Schritt des FMBU-A

	Ergebnis +	Ergebnis -	Summe
Test +	2	29	31
Test -	4	143	147
Summe	6	172	178

Tabelle 16 Ergebnis des Parameters BMC vs. LBM; vierter Schritt des FMBU-A

4.5 Berechnung des Untergewichts bei den Studienteilnehmenden

Im Anschluss wurde geprüft, ob in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit pathologischen Frakturen häufiger Untergewicht auftrat als in der Vergleichsgruppe. Hierfür wurde zunächst der BMI berechnet und zwecks besserer Vergleichbarkeit z-transformiert (siehe Tabelle 17). Ein z-Score, der kleiner als -1,28 ist, spricht für Untergewicht. In der gesamten Stichprobe ($n=178$) wiesen $n=59$ Kinder einen z-Wert auf, der unter ebendiesem Cut-off-Wert für Normalgewicht lag. Von diesen Kindern waren $n=4$ aus der Gruppe der pathologisch Frakturierten und $n=55$ aus der Gruppe ohne pathologische Fraktur. Als statistisches Analyseverfahren fand ein Fisher-Yates-Test Anwendung. Der exakte Test nach Fisher ergab den Wert $p = 0,095$.

	Untergewicht	Kein Untergewicht	Gesamt
Path. Fraktur	4	2	6
Keine Fraktur	55	117	172
Gesamt	59	119	178

Tabelle 17 Vergleich zwischen vorliegendem Untergewicht und keinem Untergewicht anhand geschlechterspezifischer z-Scores (BMI)

	z-Score (BMI) Mittelwert (Standardabweichung)
Gesamtpopulation „Auf die Beine“ (n=297) männlich	-0,64 (1,40)
Gesamtpopulation „Auf die Beine“ (n=297) weiblich	-0,38 (1,3)
beantwortete Fragebögen (n=178) männlich	-0,80 (1,33)
beantwortete Fragebögen (n=178) weiblich	-0,45 (1,35)
alle Frakturen (n=15) männlich	-1,19 (1,66)
alle Frakturen (n=15) weiblich	-0,50 (1,42)
pathologische Frakturen (n=6) männlich	-1,68 (1,81)
pathologische Frakturen (n=6) weiblich	-1,38 (2,4)

Tabelle 18 Geschlechterspezifischer z-Score (BMI) zum Zeitpunkt der Untersuchung bezogen auf die jeweiligen Gruppen

Die in Tabelle 18 abgebildeten Werte zeigen die geschlechterspezifischen z-Scores (BMI) zum Zeitpunkt der Untersuchung. In 4.2.1 wird näher auf diese Werte eingegangen. Tabelle 19 sowie die Abbildungen 15-18 veranschaulichen die Verteilung an Untergewicht gegenüber Normal- und Übergewicht bezogen auf die Geschlechter an absoluten Zahlen der Studienteilnehmenden anhand des z-Scores.

Gruppe	Alle	beantwortet	Fraktur	path. Fraktur
Männlich (N)	108	63	3	1
Davon mit BMI z-Score < -1,28 (%)	57	40	3	2
Weiblich (N)	105	56	7	1
Davon mit BMI z-Score < -1,28 (%)	27	19	2	2

Tabelle 19 Geschlechterspezifische Darstellung des Untergewichts anhand des BMI z-Scores (< -1,28) in den verschiedenen Gruppen (pathologische Frakturen (n=6), alle Frakturen (n=15), beantwortete Fragebögen (n=178), Gesamtpopulation „Auf die Beine“ (n= 297)

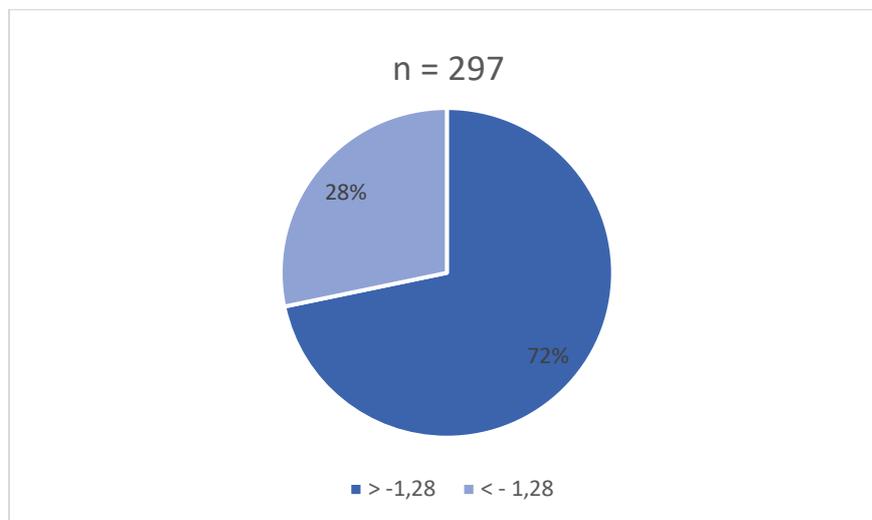


Abbildung 15 Untergewicht gegenüber Normal- und Übergewicht anhand des z-Scores (BMI) in der Gesamtpopulation „Auf die Beine“ (n=297)

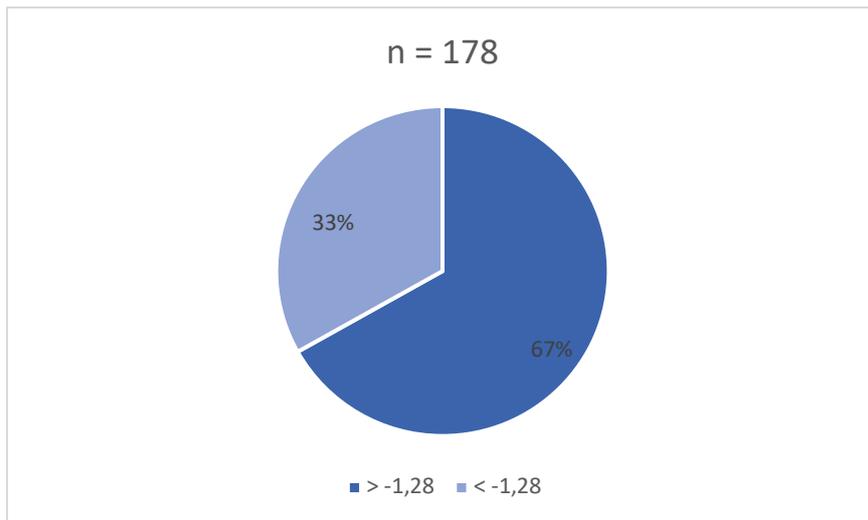


Abbildung 16 Untergewicht gegenüber Normal- und Übergewicht anhand des z-Scores (BMI) in der Gruppe der beantworteten Fragebögen (n=178)

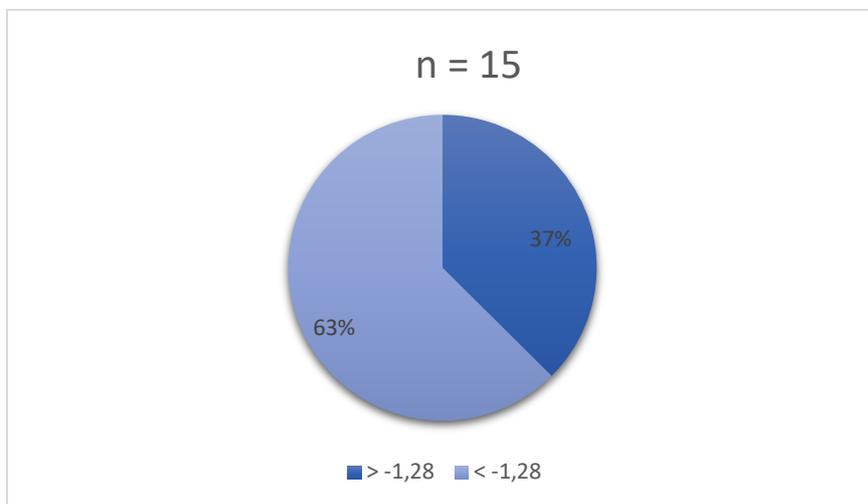


Abbildung 17 Untergewicht gegenüber Normal- und Übergewicht anhand des z-Scores (BMI) in der Gruppe aller Frakturen (n=15)

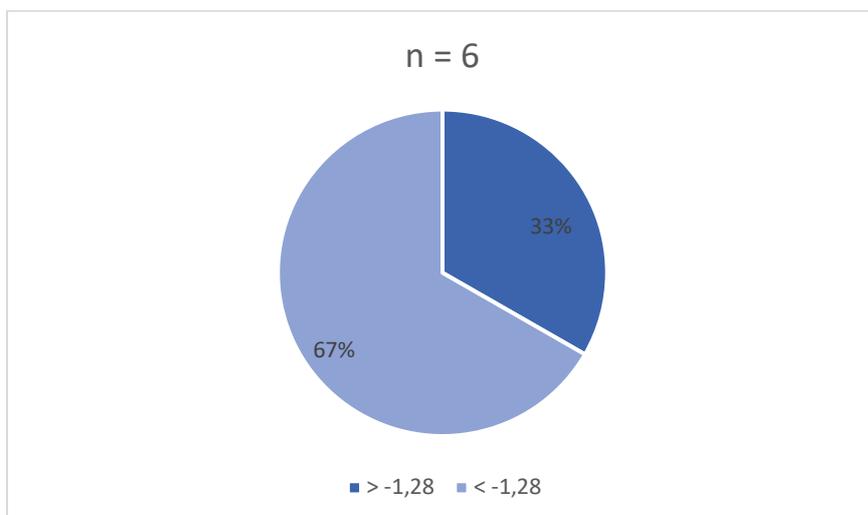


Abbildung 18 Untergewicht gegenüber Normal- und Übergewicht anhand des z-Scores (BMI) in der Gruppe der pathologischen Frakturen (n=6)

Die hier vorliegenden Daten zu Gewicht und Größe (und demnach des BMI) stammen vom Zeitpunkt der Untersuchung. Lediglich in der Gruppe der Frakturierten (n=15 und n=6) liegen aktuelle Daten vor. Die aktuellen Daten stammen vom Zeitpunkt der Fragebogenerhebung, das heißt, von mittlerweile erwachsenen Patient:innen, weshalb in diesem Fall die Einteilung in Über- oder Untergewicht mittels BMI-Werten erfolgte (siehe Tabelle 20).

	BMI < 18,5	BMI > 18,5	Gesamt
pathologische Fraktur	5	1	6
traumatische / keine Fraktur	6	3	9
Gesamt	11	4	15

exakter p-Wert nach Fisher Yates: $p = 0.604$ (einseitig), $p = 0.462$ (zweiseitig)

Tabelle 20 Unter- und Übergewicht mittels BMI anhand der Daten zum Fragebogenzeitpunkt in der Gruppe der Frakturierten n=15

5. Diskussion

Die vorliegende Studie analysierte die prädiktive Güte des FMBU-A anhand von Frakturdaten, die im Rahmen der klinischen Versorgung von Kindern mit Zerebralparese erhoben wurden. Das vorliegende Patientenkollektiv bestand aus Kindern und Jugendlichen mit Zerebralparese, die am Rehabilitationsprogramm *Auf die Beine* teilnahmen. Die Studienpopulation umfasste 297 Kinder, von denen 178 antworteten. Insgesamt wurden 15 Frakturen berichtet, von denen sechs als pathologisch klassifiziert wurden. Eine pathologische Fraktur wurde definiert als Fraktur ohne ein adäquates Trauma oder mit einem Trauma, das bei einem knochengesunden Kind mutmaßlich keine Fraktur zur Folge gehabt hätte (*low trauma fracture*). Diese Frakturrate lag unter dem Durchschnitt der in der Literatur angegebenen Frakturrate bei Gleichaltrigen. Mit dem FMBU-A konnten Kinder und Jugendliche mit Frakturen nicht besser vorhergesagt werden als mit etablierten Parametern. Im Folgenden werden die Ergebnisse diskutiert.

5.1 Frakturhäufigkeit und Risikofaktoren

Wie bereits in 2.3 erwähnt, fällt die Datenlage zur Frakturhäufigkeit bei Kindern und Jugendlichen mit CP uneinheitlich aus. Dies könnte daran liegen, dass die Daten nicht aus Registerstudien rühren, die einen Querschnitt der Population an Kindern und Jugendlichen mit CP darstellen. Die Daten stammen von verschiedenen Behandlungszentren, die sich gegebenenfalls

auf die Versorgung von Patient:innen mit besonders schwerer oder besonders milder CP spezialisiert haben.

Uddenfeldt Wort et al. ⁴¹ haben die Frakturhäufigkeit in einer Kohorte von Kindern mit CP untersucht und die Ergebnisse mit den Angaben von Tiderius et al. ⁶⁶ bezüglich der Frakturhäufigkeit bei gesunden Kindern und Jugendlichen verglichen. Sie versuchten, Risikofaktoren für Frakturen bei Kindern und Jugendlichen mit CP zu ermitteln. Darüber hinaus haben sie die Lokalisation und die Art dieser Frakturen untersucht und versucht, hierfür mögliche Risikofaktoren zu identifizieren. Dabei wurde besonders auf das Geschlecht, das GMFCS-Level, den CP-Subtyp, den BMI, Größe und Gewicht, die Einnahme von Antikonvulsiva, eine stattgefundenen Gastrostomie und die Benutzung von Stehhilfen geachtet. Dazu wurde eine deskriptive Analyse der pathologischen Frakturen angefertigt, um mögliche Risikofaktoren zu eruieren. Diese Arbeit gleicht der hier vorliegenden Arbeit, da auch sie analysierte, ob es Risikofaktoren für pathologische Frakturen gibt.

Die Kohorte, auf die sich Uddenfeldt Wort et al. ⁴¹ beziehen, umfasste insgesamt 536 Patient:innen, davon 384 mit GMFCS-Level I-II und 152 Patient:innen mit GMFCS-Level IV-V. Von 536 Patient:innen insgesamt gab es in der Kohorte von Uddenfeldt Wort et al. ⁴¹ 103 Frakturen (davon 19 pathologische); die GMFCS-Level berücksichtigt, berichtete die norwegische Arbeitsgruppe von 70 Frakturen (davon nur zwei pathologische) bei den 384 Patient:innen mit GMFCS-Level I-III und von 33 Frakturen (davon 17 pathologische) bei den 152 Patient:innen mit GMFCS-Level IV-V. Dies ergibt eine Frakturinzidenz pro 1.000 Lebensjahre von 22,1 bei GMFCS-Level I-III und eine Frakturinzidenz pro 1.000 Lebensjahre von 26,9 bei Level IV-V.

Verglichen mit der hier beschriebene Kohorte von 178 Patient:innen insgesamt, aufgeteilt auf 132 Patient:innen mit GMFCS I-III und 46 Patient:innen mit GMFCS IV-V, kann festgehalten werden, dass die GFMCS-Level sehr ähnlich verteilt sind: $384 / 536 = 0,72$ gegenüber $132 / 178 = 0,74$.

Uddenfeldt Wort et al. ⁴¹ berichten, dass Patient:innen mit GMFCS-Level I-III in ihrer Studie sehr ähnliche Verteilungsmuster und Inzidenzen von Frakturen hatten wie ihre knochengesunden Altersgenoss:innen ⁶⁶. Dazu wurde eine Frakturnrate bei gesunden Kindern aus dem Jahr 2013 als Referenz genutzt: Die Studie umfasste ein Kollektiv von 1.403 Frakturen, was eine Inzidenz von 18 Frakturen / 1.000 Personenjahre hervorbrachte ⁶⁷.

Patient:innen mit GMFCS-Level IV-V, die sich durch starke motorische Einschränkungen auszeichneten, hatten eine andere Verteilung: Mehr als die Hälfte der Frakturen (17 von 33) bei

Patient:innen mit GMFCS-Level IV-V entstand durch ein "low trauma", also ein Trauma, das bei knochengesunden Altersgenoss:innen mutmaßlich keine Fraktur zur Folge gehabt hätte. In dieser Untersuchung wurde synonym die Bezeichnung *pathologische Fraktur* benutzt.

Im vorliegenden Studienkollektiv wurden weniger Frakturen beobachtet (siehe Tabelle 4): Die Frakturinzidenz der vorliegenden Studie lag bei 3,8 (Frakturen) / 1.000 (Personenjahre) und fiel demnach geringer aus als in der Literatur^{67 45 66}. Einerseits könnte dies an der geringen Stichprobenzahl liegen, andererseits am längeren Beobachtungszeitraum und daran, dass Knochenbrüche statistisch gesehen um das 13. Lebensjahr vermehrt auftreten⁶⁶. Der älteste Patient des *Auf die Beine*-Kollektivs ist mittlerweile 26 Jahre alt, was zu einer Verzerrung der Personenjahre führen könnte. Dabei sind Frakturen bezogen auf Lebensjahre eine kumulative Größe: Wird ein längerer Zeitraum betrachtet, so müssten auch mehr Frakturen identifiziert werden. Auch beinhaltet das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Kollektiv vergleichsweise wenig Patient:innen, die Antikonvulsiva einnehmen und somit könnte das Kollektiv von Uddenfeldt Wort einen Selektionsbias aufweisen. Im vorliegenden Kollektiv wurden aus der Gruppe n=15 (Kinder und Jugendliche mit Fraktur jedweder Art) drei Patient:innen mit Antikonvulsiva therapiert, was 20 % dieser Gruppe darstellt. Aus der Gruppe n=6 (pathologisch frakturiert) wurde lediglich eine Patientin mit Antikonvulsiva therapiert, was 16,7 % dieser Gruppe darstellt. In der Kohorte von Uddenfeldt Wort et al.⁴¹ wurden 100 % der Kinder und Jugendlichen mit GMFCS-Level IV-V, die eine pathologische Fraktur erlitten, mit Antikonvulsiva therapiert. Des Weiteren wurde in dieser Kohorte von einem zweifach erhöhten Frakturrisiko unter Antikonvulsivatherapie bei GMFCS-Level IV-V berichtet.

Die Frakturwahrscheinlichkeit bei Kindern und Jugendlichen ohne CP, die mit Antikonvulsiva therapiert werden, ist zwei- bis sechsmal höher als bei Altersgenoss:innen, die diese Behandlung nicht erfahren. Diese Ergebnisse werden von zwei Arbeitsgruppen^{58 68} berichtet, die Kinder und Jugendliche mit der Diagnose Epilepsie beobachteten. Die jeweiligen Studienkohorten beinhalteten eine Bandbreite an Patient:innen mit "Epilepsie in der Vergangenheit gegenwärtig symptomfrei ohne Therapie" bis hin zu "Epilepsie mit mehr als 50 Anfällen pro Jahr unter Polytherapie". Anhand des Studiendesigns lässt sich nicht sicher ausmachen, ob die beobachteten Kinder und Jugendlichen noch weitere Erkrankungen hatten, die das Frakturrisiko beeinflussen könnten.

So gilt Epilepsie und daraus folgend die Behandlung mit Antikonvulsiva als relevanter Risikofaktor für ein erniedrigtes aBMD und folglich für Frakturen. In der Literatur wird der

pathophysiologische Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Antikonvulsiva und Knochengesundheit beschrieben: Es wird angenommen, dass CYP-450-induzierende Antikonvulsiva Enzyme hochregulieren, die verantwortlich für den Vitamin-D-Stoffwechsel sind. Diese konvertieren 25-OH-Vitamin-D in inaktive Metaboliten, was zu einer verringerten Calciumabsorption führt und konsekutiv zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus^{69 70}. Symptome eines sekundären Hyperparathyreoidismus sind unter anderem Muskelschmerzen, diffuse Knochenschmerzen und Spontanfrakturen⁷¹. Des Weiteren wird von einer erhöhten Neigung zu Stürzen bei Patient:innen mit Epilepsie berichtet. Dies ist zurückzuführen auf Anfälle unter Epilepsie sowie u. a. Ataxie und koexistente mentale Retardation. Diese Beeinträchtigungen bei einer geschwächten Knochengesundheit können gegenüber der gesunden Alterskohorte zu einem gesteigerten Frakturrisiko bei Patient:innen mit Epilepsie führen⁷².

Das geschlechtliche Verteilungsmuster in der vorliegenden Arbeit liegt bezogen auf das generelle Frakturrisiko im beobachteten Studienkollektiv bei 2:1 auf weiblicher Seite. Bei Uddenfeldt Wort et al.⁴¹ lag die Frakturinzidenz bei Jungen bei 34.4 (Frakturen) / 1.000 (Personenjahre) und bei Mädchen bei 17.1 (Frakturen) / 1.000 (Personenjahre). Somit verhält sich diese Größe annähernd invers. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass es mittlerweile nicht mehr typische Mädchen- und Jungensportarten gibt und sich dadurch auch die Frakturzahlen der Geschlechter angleichen könnten. Dieser Wert ist insofern interessant, als sowohl im großen Kollektiv (n=297) als auch unter den Antworten (n=178) mehr männliche Patienten waren und die Frakturinzidenz dennoch mit dem Faktor 2 auf der weiblichen Seite ausfiel. Das geschlechtliche Verteilungsmuster unter den pathologisch Frakturierten war ausgeglichen.

5.2 Untergewicht und Übergewicht als Risikofaktoren für pathologische Frakturen

Ein gemeinsames Merkmal der sechs Studienteilnehmenden war der Ernährungsstatus: Ein Kind war übergewichtig, vier waren untergewichtig, wenn der Cut-Off-Wert des BMI für Untergewicht unterhalb der dritten Perzentile (alters- und geschlechtsadaptiert) angesetzt wird. Wenn der Cut-Off-Wert unterhalb der zehnten Perzentile angesetzt wird, wären fünf der sechs pathologisch frakturierten Studienteilnehmenden untergewichtig. Die pathologischen Frakturen waren in der hier vorliegenden Arbeit demnach allesamt mit Über- oder Untergewicht assoziiert.

Sowohl Übergewicht als auch Untergewicht stellen weitere Probleme für die Gesundheit der Kinder und Jugendlichen dar: Untergewicht führt zu einem verminderten Angebot an Nährstoffen, insbesondere in diesem Fall von Vitamin D, Calcium sowie Phosphat und liefert dem kindlichen Organismus zu wenig Energie, um sich im Rahmen der Möglichkeiten zu entwickeln⁷³. Die als Komorbidität auftretenden gastro-ösophagealen Probleme und die teilweise gehemmte Entwicklung der oral-motorischen Fähigkeiten bei Kindern mit CP führen zu Nahrungsaufnahme- und Schluckschwierigkeiten, sodass der Akt des Essens oftmals eine hohe Bürde für Patient:innen und Angehörige darstellt⁷³. Übergewicht ist die Folge von Überernährung und mangelnder Bewegung, was zu einem weiteren Rückzug aus körperlichen Aktivitäten führen könnte⁷⁴. Andererseits haben Kinder und Jugendliche mit erhöhtem Körpergewicht eine stärkere Knochenbelastung durch die erhöhte Ladung. Somit korreliert Fettgewebe über das vermehrte Gewicht positiv mit BMC und hat einen indirekt positiven biomechanischen Einfluss auf die Knochenmasse. Es werden jedoch auch direkte negative biochemische Einflüsse des Fettgewebes auf die Knochenmasse diskutiert: Darunter fallen parakrine Effekte von Adipozyten auf die Osteozyten, Zytokine und Adipokine. In der Zusammenschau dieser verschiedenen Einflüsse wird angenommen, dass Fettmasse einen geringfügig positiven Einfluss auf Knochenmasse hat⁷⁵.

Patient:innen mit schwerer CP haben weniger Muskeln und daher ein geringeres Körpergewicht. Dies führt sowohl zu einem geringeren BMI als auch zu einer geringeren Knochenmasse. Diese Prädisposition kann letztendlich zu einer höheren Anfälligkeit für Frakturen führen⁷⁶. Eine reduzierte Knochenstärke ist das Ergebnis von langer Zeit ineinander wirkenden Mechanismen. Hier sind besonders Bewegungsmangel und Malnutrition zu nennen⁷⁷. Die sechs Beispiele sind – wie bereits erwähnt – entweder unter- oder übergewichtig und befinden sich in den GMFCS-Leveln II, III und IV. Das GMFCS-Level IV zeichnet sich dadurch aus, dass die Betroffenen nur mit Hilfsmitteln gehen und stehen können. Dies begünstigt eine verminderte Entwicklung der Knochensubstanz, was wiederum zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit pathologischer Frakturen führen kann⁷⁸. Neben chronischen Entzündungen gilt Untergewicht als Hauptrisikofaktor für Frakturen in der gesunden Bevölkerung⁷⁹.

Bei Betrachtung der einzigen übergewichtigen Patientin in der Gruppe der pathologisch Frakturierten imponiert diese mit durchweg unauffälligen Befunden im FMBU-A. Sowohl der

aBMD-Wert (0,89 g/m²) als auch der BMC-Wert (1.489 g) ist der höchste in der Gruppe n=6, was in Tabelle 5 dargestellt ist.

Untergewicht als Risikofaktor bei CP und dessen Folgen sind in der Literatur beschrieben: Untergewichtige Kinder und Jugendliche leiden unter einer veränderten Körperzusammensetzung und einer veränderten Wachstumsgeschwindigkeit⁸⁰. Darüber hinaus wird konsekutiv von verringerten motorischen Fähigkeiten und geringerer Knochenstärke berichtet⁸¹. So viel Klarheit über das Faktum besteht, dass Untergewicht negative Auswirkungen auf die Gesundheit von Kindern und Jugendlichen mit CP hat, so wenig Konsens besteht hinsichtlich der Messmethode. In dieser Dissertation wurde sich unter anderem des BMI bedient, um die Kinder und Jugendlichen mit CP in die Kategorien Unter-, Normal- und Übergewicht einzuordnen, obwohl der BMI nicht gut geeignet ist, um ebendiese zu detektieren⁸². Duran et al.⁷⁶ berichten, dass durch BMI ermitteltes Untergewicht überschätzt ist, da Kinder und Jugendliche mit CP eine geringere Muskelmasse haben und falsch-positiv gemessen werden. Der BMI hat in diesem Fall eine hohe Spezifität bei einer niedrigen Sensitivität. So verwundert es nicht, dass der BMI bei Kindern und Jugendlichen mit pathologischen Frakturen erniedrigt ist.

Der BMI ist im Alter zwischen 0-18 Jahren nicht konstant, da sich die Körperzusammensetzung je nach Entwicklungsstand verändert. Folglich ist es sinnvoller, den z-Score anstelle eines absoluten Cut-Off-Wertes im Sinne des BMI zur Einteilung in Unter- oder Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen anzuwenden. z-Scores sind statistische Größen, die in ebendiesem Fall die Einteilung in Über- oder Untergewicht ermöglichen. Sie stehen in direktem Bezug zu den geschlechter- und altersspezifischen BMI-Referenzperzentilen des Robert Koch-Instituts⁶⁵. Untergewicht zum Beispiel ist im Rahmen dieser Perzentile definiert als <P10 bei Kindern und Jugendlichen; als z-Score ausgedrückt wäre dies - 1,28. Der z-Score bedient sich somit des BMI, was zur Detektion der Fettmasse nicht perfekt ist.

Die Alternative wäre eine DXA-Messung zur Quantifizierung der Fettmasse. Diese Messung ist jedoch aufwendig und geht mit einer Strahlenbelastung einher, sodass im Alltag auf die Nutzung des z-Scores und somit des BMI zurückgegriffen wird⁷⁶. Die in 3.5 in Tabelle 18 abgebildeten Werte zeigen die geschlechterspezifischen z-Scores zum Zeitpunkt der Untersuchung. Anhand von Tabelle 18 lässt sich bereits ein Trend vorhersagen: Die Gesamtpopulation der *Auf die Beine*-Kohorte zeigte im Vergleich zu den pathologisch frakturierten

Studienteilnehmenden eine Reduktion der z-Scores und somit ein vermehrtes Auftreten des Faktors Untergewicht.

Wie unter 3.5 beschrieben, zeigte sich bei der Betrachtung der Häufigkeit von Untergewicht in den beiden Gruppen ein nur marginal signifikantes Ergebnis. Demzufolge gab es einen Trend in Richtung eines häufigeren Vorkommens von Untergewicht in der Gruppe der pathologisch Frakturierten: Es zeigte sich ein marginal signifikanter ($p = 0,095$) Unterschied zwischen den Gruppen. Der Trend weist auf ein häufigeres Vorkommen von Untergewicht in der Gruppe der pathologisch Frakturierten hin. Aufgrund der geringen Gruppengröße besteht hier jedoch die Wahrscheinlichkeit, dass die statistische Kraft nicht ausgereicht hat, um den Effekt zu ermitteln. In zukünftigen Studien wäre es daher wünschenswert, die Untersuchung mit einer größeren Stichprobe an pathologisch frakturierten Kindern und Jugendlichen mit CP durchzuführen. So könnte geprüft werden, ob sich zwischen den Gruppen tatsächlich ein Unterschied in Bezug auf das Vorkommen von Untergewicht findet.

5.3 Vorhersagekraft des FMBU-A plus statistische Analyse

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der statistischen Analysen, dass die ermittelten Kennwerte, die die Qualität des FMBU-A abbilden, zum einen im Bereich der Sensitivität als niedrig zu bewerten sind und zum anderen eine generell sehr eingeschränkte Interpretierbarkeit der Werte gegeben ist. Eine wichtige Ausnahme bildet hierbei unter Ausschluss der als nicht-pathologisch klassifizierten Frakturen der Diagnoseschritt *LBM vs. Height*. Im Folgenden werden die einzelnen Parameter näher betrachtet.

Zielsetzung dieser Studie war es, die diagnostische Güte des FMBU-A zur Prädiktion pathologischer Frakturen mit den etablierten Parametern zu vergleichen. In Anbetracht der hier beschriebenen Ergebnisse wird ersichtlich, dass der FMBU-A keine bessere Vorhersagekraft hat als die einzelnen Parameter. Der einzige Parameter, der sowohl eine akzeptable Sensitivität (0.50) als auch Spezifität (0.92) lieferte, war *LBM vs. Height*. Die anderen Parameter waren unpräzise in der Detektion pathologischer Frakturen (siehe Ergebnisse). Die Rolle von LBM als Surrogatparameter für Muskelaktivität ist bekannt; körpergrößenangepasst und in Bezug auf die Knochenmasse sollten die von den verschiedenen Autoren ⁷⁵ benannten Risikofaktoren eingeschlossen sein. Der FMBU-A ist komplex aufgebaut und erlaubt auch noch im letzten Schritt eine Revision der Ausgangsrichtung eben durch die hervorstechende Rolle des Parameters LBM. Somit scheint dies die momentan beste Parameteranpassung für DXA-

Messungen im vorliegenden Kollektiv zu sein. Nichtsdestotrotz wurden lediglich zwei von sechs pathologischen Frakturen als solche vom FMBU-A erkannt und diese beiden Studienteilnehmenden waren in jedem Schritt des FMBU-A positiv.

Vergleich der Ergebnisse aus *Auf die Beine* mit den Forschungsergebnissen von Crabtree et al.

Crabtree et al.⁴² haben erforscht, welche Parameteranpassungen für DXA-Messungen bei Kindern und Jugendlichen aus ihrem Patientenkollektiv diagnostisch am akkuratesten sind. Ihr Kollektiv umfasste Kinder, die an Osteoporose leiden.

Crabtree et al.⁴² berichten, dass gegenwärtig kein Konsens darüber herrscht, was die beste Größenanpassung von DXA-Parametern bei Kindern ist, was zu ungenauen Messungen und folglich zur Überbehandlung führen könnte. Auch ist es demnach schwierig, pathologische Frakturen vorherzusagen bzw. Hochrisikopatient:innen für solche zu detektieren. Die Ergebnisse von Crabtree et al.⁴² zeigen, dass größenangepasste DXA-Parameter das prädiktive Ergebnis verbessern, wobei der Parameter *BMAD vs. Age* am akkuratesten Wirbelfrakturen und der Parameter *BMC vs. LBM* am akkuratesten Frakturen an langen Röhrenknochen vorhersagen konnte.

In der vorliegenden Kohorte des Programms *Auf die Beine* war der sensitivste Parameter auch gleichzeitig der spezifischste (*LBM vs. Height* mit einer Sensitivität von 0.50 und einer Spezifität von 0.92). LBM könnte somit als Surrogatparameter zur Identifizierung von Kindern mit CP und erhöhter Frakturgefahr gelten. Ein Surrogatparameter ist ein an sich so valider, aber abstrakter Parameter, dass er beispielhaft für eine zu messende Größe stehen kann. So gilt BMC zum Beispiel als Surrogatparameter für Knochenstärke und LBM als Surrogatparameter für Muskelmasse⁴³. Beide Parameter zusammen, also *BMC vs. LBM*, sind bei Crabtree et al. der diagnostische Parameter mit der besten diagnostischen Odds Ratio in der Vorhersage von Frakturen der langen Röhrenknochen⁴². BMC und LBM in ihrer Funktion als Surrogatparameter sind häufig gemessene DXA-Parameter, um die Muskel-Knochen-Interaktion zu evaluieren³.

Crabtree et al.⁴² berichten, dass die *post-test-probabilities* von pathologischen Frakturen signifikant größer waren als die *pre-test-probabilities*. Daraus lässt sich schließen, dass DXA-ermittelte Risiken von pathologischen Frakturen genauer in der Darstellung sind (bezogen auf die retrospektive Analyse in ihrem Kollektiv) als die Darstellungen ohne DXA. Folglich sind

DXA-ermittelte Risiken laut Crabtree et al. ⁴² nicht die akkuratesten, aber zu dem Zeitpunkt immer noch die besten, die verfügbar sind.

Der DXA-ermittelte Parameter LBM wurde in Kapitel 2.3 näher beschrieben und seine Rolle als Surrogatparameter für Muskelmasse erläutert. Duran et al. ⁴³ stellen die These auf, dass die $LMI_{appendicular}$ besser geeignet ist als $TB-LBM$ vs. $Height$, um Muskelmasse zu quantifizieren. Dies könnte darin begründet sein, dass der soweit undifferenzierte Parameter LBM zu 53 % aus Muskelmasse besteht. Folglich bestehen die anderen 47 % aus inneren Organen, Sehnen und weiteren Komponenten, da lediglich Fett- und Knochenmasse von DXA-Messungen erfasst werden können ⁸³. In der Literatur wurde daher die Nutzung eines $LBM_{appendicular}$ ⁸⁴, eines *Extremitäten LBM*, gefordert. Dieser veränderte Parameter bezieht sich auf Arme und Beine und ist somit von der Masse der inneren Organe samt ihrer faszialen Ballaste bereinigt.

Duran et al. ⁴³ zeigen, dass die Prävalenz von niedriger Muskelmasse bei Kindern und Jugendlichen mit CP signifikant unterschätzt ist, wenn sie durch LMI_{total} (*Total Body LBM / Größe*²) anstelle von $LMI_{appendicular}$ ermittelt wird. Diese Parameteranpassung ermöglicht eine noch genauere Ermittlung der Körpermuskelmasse und könnte – im klinischen Alltag angewandt – die Prädiktionsfähigkeit für erniedrigte Muskelmasse und somit auch für die erhöhte Frakturwahrscheinlichkeit verbessern.

5.4 Frakturen bei Erwachsenen mit CP

Das Augenmerk der vorliegenden Arbeit lag auf dem Frakturrisiko von Kindern und Jugendlichen mit CP. Viele der Patient:innen, die zum Untersuchungszeitpunkt unter 18 Jahre alt waren, sind nun erwachsen und haben weiterhin motorische Beeinträchtigungen sowie eine verminderte Knochenfestigkeit. Osteoporotisch bedingte pathologische Frakturen sind ein besonderes Thema der Geriatrie. Aber auch knochengeschwächte Erwachsene erleiden – oft bedingt durch neuro-motorische Beeinträchtigungen – pathologische Brüche ¹⁴. Durch die potentiell verminderte Bewegung und Übergewicht oder Unterernährung mit einer daraus folgenden Unterentwicklung des muskuloskelettalen Systems erhöht sich das Risiko einer pathologischen Fraktur für Kinder und Jugendliche ⁵⁹. Diese muskuloskelettalen Verschlechterungen können im Laufe der Zeit an Intensität und Anzahl zunehmen und das Frakturrisiko weiter steigen lassen. In 2.6 wurden die Forschungsergebnisse von Whitney et al. ¹⁴ dargestellt. In

den Tabellen 1 und 2 ist die prozentuale Steigerung der Frakturhäufigkeit bei Erwachsenen mit verschiedenen Erkrankungen mit geistigen und körperlichen Behinderungen ersichtlich. Anhand dieser Daten appellieren Whitney et al. ⁶⁰ an die Notwendigkeit zur Verbesserung der Versorgung. Bezogen auf die Knochengesundheit von Erwachsenen mit Störungen der Entwicklung des Nervensystems ist es unabdingbar, ein besseres Screening für Kinder und Jugendliche mit Knochenfragilität zu entwickeln. Eine frühe Therapie dieser Knochenfragilität durch gezieltes Training und/oder pharmakologische Interventionen könnte die Knochengesundheit bis in das Erwachsenenalter hinein verbessern ¹⁴. Ferner berichten Cho et al. ⁸⁵, dass Erwachsene mit angeborenen oder früh erworbenen Störungen der Entwicklung des Nervensystems eine höhere psychosoziale Belastung durch Frakturen und deren Behandlung erleben als gesunde Erwachsene.

Dieser Ausblick auf die potenzielle Zukunft der Teilnehmer des Konzeptes *Auf die Beine* soll die Notwendigkeit der Verbesserung der Prädiktionsinstrumente sowie Screeningmechanismen im alltäglichen klinischen Gebrauch betonen. Durch eine genauere Detektion von Hochrisikopatient:innen für pathologische Frakturen und darauffolgende Interventionen kann die Gesundheit von Kindern und Erwachsenen verbessert, das Gesundheitssystem entlastet und die Lebensqualität der Patient:innen und Angehörigen erhöht werden.

5.5 Limitationen

Die Limitationen der vorliegenden Arbeit liegen in der retrospektiven Art der Befragung und der niedrigen Fallzahl (n=178). Letztere ist das Ergebnis einer mäßigen Rücklaufquote der entworfenen und abgeschickten Fragebögen. Das Fragebogendesign und die Fülle der mitgeschickten Unterlagen haben möglicherweise bei einigen Familien Unmut ausgelöst. Im Telefongespräch mit einigen Familien, die nicht geantwortet haben, wurde ersichtlich, dass die innerfamiliäre Belastung das Antworten nicht zuließ. Einige Familien gaben an, dass die hohe Frequenz an zugesandten Fragebögen eine Non-Compliance bewirkt hat. Anscheinend wurde kurz zuvor ein Fragebogen einer anderen Doktorandin an das gleiche Kollektiv geschickt. Im Telefongespräch waren die meisten Familien zugewandt und wollten die im Fragebogen gestellten Fragen beantworten. Möglicherweise könnte ein Telefoninterview anstelle eines Fragebogens in Zukunft mehr Erfolg in der Erhebung von Daten versprechen. Die limitierte Anzahl an Rückmeldungen und die Daten, anhand derer die statistischen Berechnungen durchgeführt

wurden, können nicht repräsentativ für die Gesamtpopulation sein. So wäre denkbar, dass zum Beispiel vermehrt Kinder und Jugendliche mit milder CP teilnahmen. Die Veröffentlichung von Uddenfeldt Wort (siehe Diskussion) beruht auf einer Registerstudie und ist demnach dieser Eventualität nicht unterworfen.

Da es sich um eine monozentrische Studie handelt und das Programm *Auf die Beine* vermehrt moderate Fälle an CP behandelt, könnte die Studienpopulation verzerrt sein. Des Weiteren lagen keine aktuellen DXA-Messungen vor, sodass zwischen Untersuchungszeitpunkt und Zeitpunkt der Fragebogenerhebung teilweise viele Jahre vergangen sind.

Benannte Risikofaktoren für pathologische Frakturen waren das Unter- und Übergewicht der Studienteilnehmenden. Dies wurde anhand des BMI ermittelt, der jedoch zur Beurteilung des Ernährungszustandes nicht gut geeignet ist, weil er auch bei zu geringer Muskelmasse und unauffälliger Fettmasse auffällig wäre ⁷⁵. Den Ernährungszustand bei Kindern und Jugendlichen mit CP untersuchend, ist eine direkte Fettanalyse (z. B. BIA oder DXA) dem BMI überlegen ⁷. Mangelernährung dagegen kann nur über Laboruntersuchungen auf Hypovitaminosen und Proteinmangel festgestellt werden ⁸⁶. Da zum Zeitpunkt der Anfertigung dieser Arbeit keine aktuellen DXA-Ergebnisse und Laborwerte der jeweiligen Studienteilnehmenden vorlagen, wurde sich des leicht zugänglichen BMI bedient. Dieser wurde unter Rückgriff auf die Angaben aus der Fragebogenuntersuchung ausgerechnet.

Des Weiteren lagen keine einheitlichen Angaben zur Behandlung mit Antikonvulsiva vor, sodass keine vergleichbaren Aussagen über erhaltene Tagesdosis und Einnahmeschemata getroffen werden können.

Das beobachtete Kollektiv bestand aus Patient:innen mit vorwiegend moderaten Ausprägungen an CP: Gemessen am GMFCS gab es 19 Patient:innen mit Level I, 37 mit Level II, 76 mit Level III, 36 mit Level IV und nur zehn mit Level V (siehe Tabelle 3). Da die Studienpopulation so klein war und deutlich eine Ballung in den mittleren CP-Ausprägungsstufen zu erkennen war, ließe sich möglicherweise von einem Selektionsbias sprechen. Das bedeutet, dass das Ergebnis dahingehend verzerrt sein könnte, dass die Studienpopulation nicht eindeutig mit einer größeren Population verglichen werden kann. Bei einer CP-Prävalenz von 2/1.000 Kindern, wie in der Kumulativstudie *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe* ⁹ beschrieben, gibt es in der BRD um die 50.000 Kinder mit CP. Dementsprechend bildet diese Studie lediglich 0,356 % der Gesamtbevölkerung an Kindern mit CP in der BRD ab. Um den FMBU-A sicher zu bestätigen oder zu widerlegen, müssten somit mehr Fälle vorliegen. Die mäßige

Rücklaufquote und der mögliche Selektionsbias führen zu einer Verzerrung der Inzidenzen pro 1.000 Personenjahre und zu einer verzerrten Sicht auf die Ergebnisse des Algorithmus.

5.6 Fazit

Frakturen ereignen sich, wenn das jeweilige Trauma zu stark für die Knochen ist und diese daraufhin brechen. Somit sind Frakturen stochastische Ereignisse und Traumata mit keinem Prädiktionswerkzeug exakt vorherzusagen, egal ob sie adäquat oder nicht adäquat für die potentiell verursachte Fraktur sind. Es ist wichtig, die Risikofreude und das jeweilige Verhalten zu kennen, um zum Beispiel ein Umfeld zu kreieren, das Frakturen nicht begünstigt. Selbstverständlich ist von hoher Wichtigkeit, präzise Messinstrumente zu entwickeln und die Parameter weiterhin anzupassen, jedoch sollten vor allem die Klinik und das Individuum im Vordergrund stehen. Der sicherste Parameter für eine pathologische Fraktur ist eine bereits stattgefundene pathologische Fraktur. So ist es möglich und sinnvoll, die Frequenz pathologischer Frakturen zu reduzieren und Hochrisikopatient:innen besonders für diese zu behandeln. Weiterhin ist ein prägnanter Risikofaktor wie Über- oder Untergewicht kostengünstig und nebenwirkungsfrei über eine sinnvoll gestaltete Ernährungsumstellung zu eliminieren. Die vorliegenden Daten zeigen keine diagnostische Überlegenheit des FMBU-A gegenüber einfacheren Parametern. Für eine abschließende Bewertung des Algorithmus lagen jedoch nicht genügend Daten vor. Weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen sind notwendig, um präzisere Messinstrumente zur Detektion von Frakturen bei Hochrisikopatient:innen zu eruieren.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Whitney DG, Alford AI, Devlin MJ, Caird MS, Hurvitz EA, Peterson MD. Adults with Cerebral Palsy have Higher Prevalence of Fracture Compared with Adults Without Cerebral Palsy Independent of Osteoporosis and Cardiometabolic Diseases. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2019; **34**: 1240–7.
- 2 Modlesky CM, Zhang C. Complicated Muscle-Bone Interactions in Children with Cerebral Palsy. *Current osteoporosis reports* 2020; **18**: 47–56.
- 3 Frost HM. Bone ‘mass’ and the ‘mechanostat’: a proposal. *The Anatomical record* 1987; **219**: 1–9.
- 4 Frost HM, Schonau E. The ‘muscle-bone unit’ in children and adolescents: a 2000 overview. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 2000; **13**: 571–90.
- 5 Stancin T, Taylor HG, Thompson GH, Wade S, Drotar D, Yeates KO. Acute psychosocial impact of pediatric orthopedic trauma with and without accompanying brain injuries. *The Journal of trauma* 1998; **45**: 1031–8.
- 6 Berry ME. Using DXA to Identify and Treat Osteoporosis in Pediatric Patients. *Radiologic technology* 2018; **89**: 312–7.
- 7 Shepherd JA, Ng BK, Sommer MJ, Heymsfield SB. Body composition by DXA. *Bone* 2017; **104**: 101–5.
- 8 Duran I, Schutz F, Hamacher S, *et al.* The functional muscle-bone unit in children with cerebral palsy. *Osteoporos Int* 2017; **28**: 2081–93.
- 9 Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). *Developmental medicine and child neurology* 2000; **42**: 816–24.
- 10 Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, *et al.* A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Developmental medicine and child neurology Supplement* 2007; **109**: 8–14.
- 11 Krageloh-Mann I, Cans C. Cerebral palsy update. *Brain & development* 2009; **31**: 537–44.
- 12 Katz RT. Life expectancy for children with cerebral palsy and mental retardation: implications for life care planning. *NeuroRehabilitation* 2003; **18**: 261–70.
- 13 Levy SE, Giarelli E, Lee LC, *et al.* Autism spectrum disorder and co-occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP* 2010; **31**: 267–75.

- 14 Whitney DG, Caird MS, Jepsen KJ, *et al.* Elevated fracture risk for adults with neurodevelopmental disabilities. *Bone* 2020; **130**: 115080.
- 15 Eliasson A-C, Krumlinde-Sundholm L, Rösblad B, *et al.* The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Dev Med Child Neurol* 2006; **48**: 549–54.
- 16 Korzeniewski SJ, Slaughter J, Lenski M, Haak P, Paneth N. The complex aetiology of cerebral palsy. *Nature reviews Neurology* 2018; **14**: 528–43.
- 17 Wilson-Costello D, Borawski E, Friedman H, Redline R, Fanaroff AA, Hack M. Perinatal correlates of cerebral palsy and other neurologic impairment among very low birth weight children. *Pediatrics* 1998; **102**: 315–22.
- 18 Lawson RD, Badawi N. Etiology of cerebral palsy. *Hand clinics* 2003; **19**: 547–56.
- 19 Strassburg HM. [Manual therapy from the viewpoint of the neuropaediatrician]. *Kinderkrankenschwester : Organ der Sektion Kinderkrankenpflege* 2000; **19**: 408–11.
- 20 Lie KK, Groholt EK, Eskild A. Association of cerebral palsy with Apgar score in low and normal birthweight infants: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed)* 2010; **341**: c4990.
- 21 Jensen LV, Mathiasen R, Molholm B, Greisen G. Low 5-min Apgar score in moderately preterm infants; association with subsequent death and cerebral palsy: a register based Danish national study. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 2012; **101**: e80-2.
- 22 Gulati S, Sondhi V. Cerebral Palsy: An Overview. *Indian journal of pediatrics* 2018; **85**: 1006–16.
- 23 Kim SW, Jeon HR, Shin JC, Youk T, Kim J. Incidence of Cerebral Palsy in Korea and the Effect of Socioeconomic Status: A Population-Based Nationwide Study. *Yonsei medical journal* 2018; **59**: 781–6.
- 24 Ruiz Brunner MM, Cuestas E. The construction of cerebral palsy definition: a historical journey to the present. *Revista de la Facultad de Ciencias Medicas (Cordoba, Argentina)* 2019; **76**: 113–7.
- 25 Döderlein L. Infantile Zerebralparese. In: *Infantile Zerebralparese: Diagnostik, konservative und operative Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2015: 39–95.
- 26 Bianchi ML, Leonard MB, Bechtold S, *et al.* Bone health in children and adolescents with chronic diseases that may affect the skeleton: the 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry* 2014; **17**: 281–94.
- 27 Maurer U. [Etiologies of cerebral palsy and classical treatment possibilities]. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)* 2002; **152**: 14–8.

- 28 Novak I. Evidence-based diagnosis, health care, and rehabilitation for children with cerebral palsy. *J Child Neurol* 2014; **29**: 1141–56.
- 29 Frost HM. The Utah paradigm of skeletal physiology: an overview of its insights for bone, cartilage and collagenous tissue organs. *J Bone Miner Metab* 2000; **18**: 305–16.
- 30 Goodman CA, Hornberger TA, Robling AG. Bone and skeletal muscle: Key players in mechanotransduction and potential overlapping mechanisms. *Bone* 2015; **80**: 24–36.
- 31 Bonewald LF. Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2007; **1116**: 281–90.
- 32 Lanyon LE. Osteocytes, strain detection, bone modeling and remodeling. *Calcified tissue international* 1993; **53 Suppl 1**: S102-6; discussion S106-7.
- 33 Klein-Nulend J, Bacabac RG, Bakker AD. Mechanical loading and how it affects bone cells: the role of the osteocyte cytoskeleton in maintaining our skeleton. *European cells & materials* 2012; **24**: 278–91.
- 34 Loisel AE, Jiang JX, Donahue HJ. Gap junction and hemichannel functions in osteocytes. *Bone* 2013; **54**: 205–12.
- 35 Qing H, Bonewald LF. Osteocyte remodeling of the perilacunar and pericanalicular matrix. *International journal of oral science* 2009; **1**: 59–65.
- 36 Charras GT, Williams BA, Sims SM, Horton MA. Estimating the sensitivity of mechanosensitive ion channels to membrane strain and tension. *Biophysical journal* 2004; **87**: 2870–84.
- 37 Zhou L, Bohn LM. Functional selectivity of GPCR signaling in animals. *Current opinion in cell biology* 2014; **27**: 102–8.
- 38 Maruyama K, Nakamura K, Nashimoto M, *et al.* Bone fracture in physically disabled children attending schools for handicapped children in Japan. *Environ Health Prev Med* 2010; **15**: 135–40.
- 39 Apkon SD, Kecskemethy HH. Bone health in children with cerebral palsy. *J Pediatr Rehabil Med* 2008; **1**: 115–21.
- 40 Aronson E, Stevenson SB. Bone health in children with cerebral palsy and epilepsy. *J Pediatr Health Care* 2012; **26**: 193–9.
- 41 Uddenfeldt Wort U, Nordmark E, Wagner P, Duppe H, Westbom L. Fractures in children with cerebral palsy: a total population study. *Developmental medicine and child neurology* 2013; **55**: 821–6.
- 42 Crabtree NJ, Högler W, Cooper MS, Shaw NJ. Diagnostic evaluation of bone densitometric size adjustment techniques in children with and without low trauma fractures. *Osteoporosis International* 2013; **24**: 2015–24.

- 43 Duran I, Martakis K, Rehberg M, Stark C, Koy A, Schoenau E. The Appendicular Lean Mass Index Is a Suitable Surrogate for Muscle Mass in Children with Cerebral Palsy. *The Journal of nutrition* 2019; **149**: 1863–8.
- 44 Duran I, Katzmann J, Martakis K, Stark C, Semler O, Schoenau E. Individualized evaluation of lumbar bone mineral density in children with cerebral palsy. *Archives of osteoporosis* 2018; **13**: 120.
- 45 Stevenson RD, Conaway M, Barrington JW, Cuthill SL, Worley G, Henderson RC. Fracture rate in children with cerebral palsy. *Pediatric rehabilitation* 2006; **9**: 396–403.
- 46 Henderson RC, Kairalla J, Abbas A, Stevenson RD. Predicting low bone density in children and young adults with quadriplegic cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology* 2004; **46**: 416–9.
- 47 Guo CY, Ronen GM, Atkinson SA. Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001; **42**: 1141–7.
- 48 Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2001; **12**: 22–8.
- 49 Cohen M, Lahat E, Bistritzer T, Livne A, Heyman E, Rachmiel M. Evidence-based review of bone strength in children and youth with cerebral palsy. *J Child Neurol* 2009; **24**: 959–67.
- 50 Karlsson MK, Nordqvist A, Karlsson C. Physical activity increases bone mass during growth. *Food & nutrition research* 2008; **52**. DOI:10.3402/fnr.v52i0.1871.
- 51 Sees JP, Sitoula P, Dabney K, *et al.* Pamidronate Treatment to Prevent Reoccurring Fractures in Children With Cerebral Palsy. *J Pediatr Orthop* 2016; **36**: 193–7.
- 52 Andiran N, Alikasifoglu A, Gonc N, Ozon A, Kandemir N, Yordam N. Cyclic pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta: results of treatment and follow-up after discontinuation. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 2008; **21**: 63–72.
- 53 Grissom LE, Harcke HT. Radiographic features of bisphosphonate therapy in pediatric patients. *Pediatric radiology* 2003; **33**: 226–9.
- 54 Bachrach SJ, Kecskemethy HH, Harcke HT, Hossain J. Decreased fracture incidence after 1 year of pamidronate treatment in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology* 2010; **52**: 837–42.
- 55 Ali O, Shim M, Fowler E, *et al.* Growth hormone therapy improves bone mineral density in children with cerebral palsy: a preliminary pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 932–7.

- 56 Marciniak C, Gabet J, Lee J, Ma M, Brander K, Wysocki N. Osteoporosis in adults with cerebral palsy: feasibility of DXA screening and risk factors for low bone density. *Osteoporos Int* 2016; **27**: 1477–84.
- 57 Seeman E. Invited Review: Pathogenesis of osteoporosis. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 2003; **95**: 2142–51.
- 58 Souverein PC, Webb DJ, Petri H, Weil J, Van Staa TP, Egberts T. Incidence of fractures among epilepsy patients: a population-based retrospective cohort study in the General Practice Research Database. *Epilepsia* 2005; **46**: 304–10.
- 59 Presedo A, Dabney KW, Miller F. Fractures in patients with cerebral palsy. *J Pediatr Orthop* 2007; **27**: 147–53.
- 60 Whitney DG, Alford AI, Devlin MJ, Caird MS, Hurvitz EA, Peterson MD. Adults with Cerebral Palsy have Higher Prevalence of Fracture Compared with Adults Without Cerebral Palsy Independent of Osteoporosis and Cardiometabolic Diseases. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2019; **34**: 1240–7.
- 61 Martakis K, Stark C, Alberg E, *et al.* Motor Function Improvement in Children with Ataxia Receiving Interval Rehabilitation, Including Vibration-Assisted Hometraining: A Retrospective Study. *Klinische Padiatrie* 2019; **231**: 304–12.
- 62 Stark C, Duran I, Cirak S, *et al.* Vibration-Assisted Home Training Program for Children With Spinal Muscular Atrophy. *Child neurology open* 2018; **5**: 2329048x18780477.
- 63 Bortz J, Lienert GA, Boehnke K, editors. Analyse von Häufigkeiten. In: Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik. Berlin, Heidelberg: Springer, 2008: 87–196.
- 64 Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, *et al.* Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2001; **149**: 807–18.
- 65 Koch-Institut R. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). ; : 129.
- 66 Tiderius CJ, Landin L, Duppe H. Decreasing incidence of fractures in children: an epidemiological analysis of 1,673 fractures in Malmo, Sweden, 1993-1994. *Acta orthopaedica Scandinavica* 1999; **70**: 622–6.
- 67 Randsborg PH, Gulbrandsen P, Saltyte Benth J, *et al.* Fractures in children: epidemiology and activity-specific fracture rates. *J Bone Joint Surg Am* 2013; **95**: e42.
- 68 Persson HB, Alberts KA, Farahmand BY, Tomson T. Risk of extremity fractures in adult outpatients with epilepsy. *Epilepsia* 2002; **43**: 768–72.
- 69 Samaniego EA, Sheth RD. Bone consequences of epilepsy and antiepileptic medications. *Seminars in pediatric neurology* 2007; **14**: 196–200.

- 70 Meier C, Kraenzlin ME. Antiepileptics and bone health. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease* 2011; **3**: 235–43.
- 71 Babacan O, Karaoglu A, Vurucu S, *et al.* May long term oxcarbazepine treatment be lead to secondary hyperparathyroidism? *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)* 2012; **8**: 65–8.
- 72 Petty SJ, O’Brien TJ, Wark JD. Anti-epileptic medication and bone health. *Osteoporos Int* 2007; **18**: 129–42.
- 73 Fried MD, Pencharz PB. Energy and nutrient intakes of children with spastic quadriplegia. *The Journal of pediatrics* 1991; **119**: 947–9.
- 74 Lee EY, Yoon KH. Epidemic obesity in children and adolescents: risk factors and prevention. *Frontiers of medicine* 2018; **12**: 658–66.
- 75 Duran I, Martakis K, Hamacher S, Stark C, Semler O, Schoenau E. Are there effects of age, gender, height, and body fat on the functional muscle-bone unit in children and adults? *Osteoporos Int* 2018; published online Feb 17. DOI:10.1007/s00198-018-4401-4.
- 76 Duran I, Martakis K, Rehberg M, Semler O, Schoenau E. Anthropometric measurements to identify undernutrition in children with cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology* 2019; **61**: 1168–74.
- 77 Leonard M, Dain E, Pelc K, Dan B, De Laet C. Nutritional status of neurologically impaired children: Impact on comorbidity. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 2020; **27**: 95–103.
- 78 Martínez de Zabarte Fernández JM, Ros Arnal I, Peña Segura JL, García Romero R, Rodríguez Martínez G. Bone health impairment in patients with cerebral palsy. *Archives of osteoporosis* 2020; **15**: 91.
- 79 Yoo JI, Ha YC, Choi H, *et al.* Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for sarcopenia in elderly patients with hip fracture. *Asia Pacific journal of clinical nutrition* 2018; **27**: 527–32.
- 80 Stallings VA, Charney EB, Davies JC, Cronk CE. Nutrition-related growth failure of children with quadriplegic cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology* 1993; **35**: 126–38.
- 81 Alvarez Zaragoza C, Vasquez Garibay EM, García Contreras AA, *et al.* Bone mineral density and nutritional status in children with quadriplegic cerebral palsy. *Archives of osteoporosis* 2018; **13**: 17.
- 82 Kuperminc MN, Gurka MJ, Bennis JA, *et al.* Anthropometric measures: poor predictors of body fat in children with moderate to severe cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology* 2010; **52**: 824–30.

- 83 Kim J, Wang Z, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Gallagher D. Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method. *Am J Clin Nutr* 2002; **76**: 378–83.
- 84 Heymsfield SB, Smith R, Aulet M, *et al.* Appendicular skeletal muscle mass: measurement by dual-photon absorptiometry. *Am J Clin Nutr* 1990; **52**: 214–8.
- 85 Cho HM, Lee K, Min W, *et al.* Survival and Functional Outcomes after Hip Fracture among Nursing Home Residents. *Journal of Korean medical science* 2016; **31**: 89–97.
- 86 Rytter MJ, Michaelsen KF, Friis H, Christensen VB. [Acute malnutrition in children]. *Ugeskrift for laeger* 2017; **179**.

7. Anhang

7.1 Frakturprotokoll



**UNIKLINIK
KÖLN** | Klinik und Poliklinik
für Kinder- und
Jugendmedizin



Uniklinik Köln · Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin ·
Kerpener Str. 62 · 50937 Köln

UniReha GmbH | Lindenburger Allee 44 | 50931 Köln

Knochenbruch-Protokoll

Im Rahmen der Analyse der Vorhersagekraft einzelner DXA-Parameter und des vorgeschlagenen Diagnosealgorithmus in Bezug auf Frakturrisiko bei Teilnehmern des Therapiekonzeptes „Auf die Beine“

Name des Kindes:

geb. am

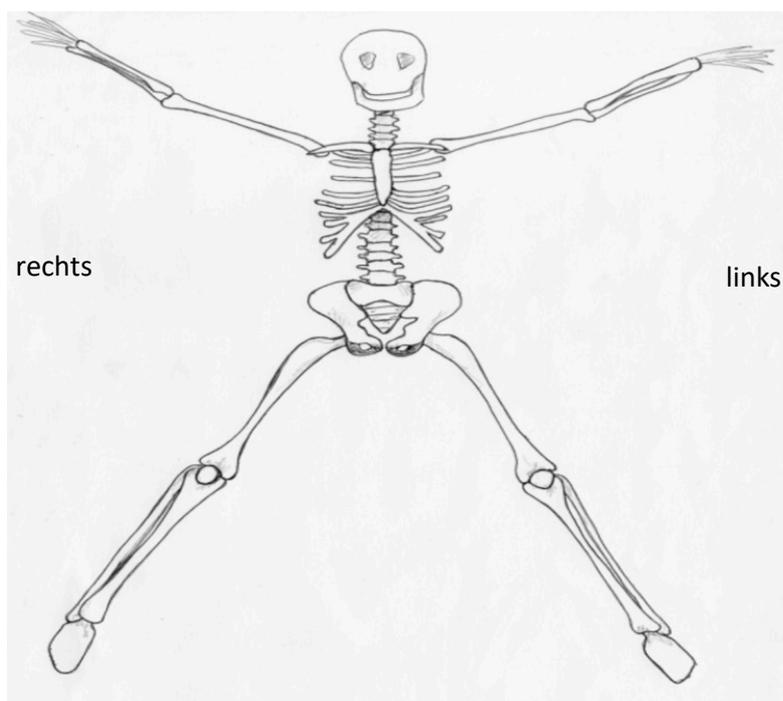
Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen.

1. Hatte Ihr Kind schon mal eine Fraktur (Knochenbruch)?

nein, bitte weiter mit Frage 3.

ja, bitte weiter mit Frage 2.

2. Können Sie bitte die Frakturstelle in der Zeichnung unten eintragen und in der nachfolgenden Tabelle Monat und Jahr der Fraktur mit kurzer Beschreibung des Ereignisses, die zur Fraktur führte, notieren? Wenn es mehr als eine Fraktur gab, bitte mit 1 beginnend durchnummerieren.



Nr. der Fraktur	Datum	Beschreibung des Ereignisses, die zur Fraktur führte
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Bei mehr als 6 Frakturen bitte auf der Rückseite weiter notieren.

1. Nahm Ihr Kind schon mal Medikamente gegen Epilepsie länger als 3 Monate ein?
 nein

ja, und zwar folgende Medikamente:

1. Bitte kreuzen Sie an, ob Ihr Kind schon mal folgende Medikamente **oder Nahrungsergänzungsmittel** eingenommen hat

a. Vitamin D nach dem 2. Lebensjahr nein
 ja

b. Kalzium nein
 ja

c. Bisphosphonate nein
 ja

2. Können Sie bitte angeben, wie groß (in Meter, z.B. 1,34 m) und wie schwer (in Kilogramm, z.B. 13,5 kg) Ihr Kind aktuell ist, wenn Sie es wissen?

Körperlänge (in m):

Gewicht (in kg):

Vielen Dank für Ihre Mühe und Zeit,

Wir wünschen Ihnen und Ihrem Kind alles Gute.

Das Team der Unirreha
– Zentrum für Kinderrehabilitation –

7.2 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Gegenüberstellung der Frakturhäufigkeit von Menschen (geschlechterspezifisch) mit geistigen Beeinträchtigungen, Autismus-Spektrums-Störung und CP gegenüber Menschen ohne Erkrankung</i>	23
<i>Tabelle 2 Steigerung der Frakturrate bezogen auf die Anzahl der Komorbiditäten (geschlechterspezifisch)</i>	23
<i>Tabelle 3 Rohdaten zu den Populationen n=297, n=178, n=15 und n=6</i>	30
<i>Tabelle 4 Frakturabelle bezogen auf die Gruppe aller Frakturen (n=15)</i>	35
<i>Tabelle 5 Frakturabelle bezogen auf die Gruppe der pathologischen Frakturen (n=6)</i>	36
<i>Tabelle 6 Ergebnisse des FMBU-A bei den pathologisch Frakturierten</i>	37
<i>Tabelle 7 Werte aller Frakturen (n=15)</i>	40
<i>Tabelle 8 Werte aller pathologischen Frakturen (n=6)</i>	41
<i>Tabelle 9 Ergebnis des Parameters BMC (weder alters- noch größenangepasst)</i>	42
<i>Tabelle 10 Ergebnis des Parameters aBMD (weder alters- noch größenangepasst)</i>	42
<i>Tabelle 11 Ergebnis des Parameters BMC altersangepasst; erster Schritt des FMBU-A</i>	42
<i>Tabelle 12 Ergebnis des Parameters BMC größenangepasst; zweiter Schritt des FMBU-A</i>	42
<i>Tabelle 13 Ergebnis des Parameters aBMD altersangepasst; erster Schritte des FMBU-A</i>	42
<i>Tabelle 14 Ergebnis des Parameters aBMD größenangepasst; zweiter Schritt des FMBU-A</i>	42
<i>Tabelle 15 Ergebnis des Parameters LBM größenangepasst; dritter Schritt des FMBU-A</i>	43
<i>Tabelle 16 Ergebnis des Parameters BMC vs. LBM; vierter Schritt des FMBU-A</i>	43
<i>Tabelle 17 Vergleich zwischen vorliegendem Untergewicht und keinem Untergewicht anhand geschlechterspezifischer z-Scores (BMI)</i>	43
<i>Tabelle 18 Geschlechterspezifischer z-Score (BMI) zum Zeitpunkt der Untersuchung bezogen auf die jeweiligen Gruppen</i>	44
<i>Tabelle 19 Geschlechterspezifische Darstellung des Untergewichts anhand des BMI z-Scores (< -1,28) in den verschiedenen Gruppen</i>	44
<i>Tabelle 20 Unter- und Übergewicht mittels BMI anhand der Daten zum Fragebogenzeitpunkt in der Gruppe der Frakturierten n=15</i>	46

7.3 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 GMFCS-Stufen</i>	14
<i>Abbildung 2 Funktionelle Muskel-Knochen-Einheit nach Frost und Schönau</i>	16
<i>Abbildung 3 Modeling- und Remodeling-Schwellen</i>	17
<i>Abbildung 4 Diagnosealgorithmus FMBU-A</i>	19
<i>Abbildung 5 Zeitliche Abfolge des Therapiekonzepts Auf die Beine</i>	24
<i>Abbildung 6 Flow-Diagramm zur Entwicklung der Patientenkohorte</i>	27
<i>Abbildung 7 GMFCS-Range der Gesamtpopulation „Auf die Beine“</i>	31
<i>Abbildung 8 GMFCS-Range der Patient:innen, die den Fragebogen beantwortet haben</i>	31
<i>Abbildung 9 GMFCS-Range aller Frakturen</i>	31
<i>Abbildung 10 GMFCS-Range der pathologischen Frakturen</i>	32
<i>Abbildung 11 CP-Subtypen der Gesamtpopulation „Auf die Beine“</i>	32
<i>Abbildung 12 CP-Subtypen der Patient:innen, die den Fragebogen beantwortet haben</i>	32
<i>Abbildung 13 CP-Subtypen aller Frakturen</i>	33
<i>Abbildung 14 CP-Subtypen der pathologischen Frakturen</i>	33
<i>Abbildung 15 Untergewicht gegenüber Normal- und Übergewicht anhand des z-Scores (BMI) in der Gesamtpopulation „Auf die Beine“ (n=297)</i>	44
<i>Abbildung 16 Untergewicht gegenüber Normal- und Übergewicht anhand des z-Scores (BMI) in der Gruppe der beantworteten Fragebögen (n=178)</i>	45
<i>Abbildung 17 Untergewicht gegenüber Normal- und Übergewicht anhand des z-Scores (BMI) in der Gruppe aller Frakturen (n=15)</i>	45
<i>Abbildung 18 Untergewicht gegenüber Normal- und Übergewicht anhand des z-Scores (BMI) in der Gruppe der pathologischen Frakturen (n=6)</i>	45