

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

Trabecular Bone Score bei Kindern und Jugendlichen mit Zerebralparese

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

vorgelegt von
Manuela Hamera Azim
aus Regensburg

promoviert am 12. April 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2023

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

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. I. Duran
2. Gutachterin: Professorin Dr. Sportwiss. A. Niehoff

Erklärung

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

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

Herr Privatdozent Dr. med. Ibrahim Duran
Herr Dr. med. Mirko Rehberg
Frau Dr. rer. medic. Dipl.-Stat. Christina Samel

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.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden ohne meine Mitarbeit im Zentrum für Kinder- und Jugendrehabilitation der Unireha, Zentrum für Prävention und Rehabilitation der Uniklinik Köln, erhoben. Die Sichtung der DXA Projektionsbilder sowie der Patientenakten und die Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte ohne meine Mitarbeit durch Frau Dr. med. Johanna Katzmann. Die Krankengeschichten wurden von Frau Dr. med. Johanna Katzmann ausgewertet. Die statistische Auswertung erfolgte durch mich mit Hilfestellung von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Ibrahim Duran und Herrn Dr. med. Mirko Rehberg. Ein Teil der statistischen Methodik wurde im Rahmen eines Beratungsgesprächs von Frau Dr. rer. medic. Dipl.-Stat. Christina Samel, ehemalige Mitarbeiterin im Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik der Universität zu Köln, überprüft.

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.

Augsburg, den 29.05.2023

Unterschrift: 

Danksagung

Zunächst möchte ich mich herzlich bei allen beteiligten Personen für die sehr gute Betreuung, die ich während der Arbeit erhalten habe, bedanken. Ich bin sehr froh, dass mir die Promotion an der Kinderklinik der Uniklinik Köln ermöglicht wurde. Durch sie habe ich wissenschaftliches Arbeiten erlernt, tolle Kollegen und Kolleginnen kennengelernt und sie hat mich darin bestärkt, meinen Weg in die Pädiatrie einzuschlagen - worüber ich heute sehr glücklich bin.

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. med. Ibrahim Duran für die Überlassung des Themas, die immer zuverlässige Hilfestellung in sämtlichen Fragen und die konstruktive und schnelle Korrektur der Arbeit. Seine Begeisterung und Leichtigkeit im wissenschaftlichen Arbeiten haben mich stets beeindruckt und inspiriert.

Außerdem gilt mein besonderer Dank meinem Betreuer Dr. med. Mirko Rehberg. In ihm habe ich einen wunderbaren Mentor gefunden, der mir diese Arbeit mit seiner Motivation und seinem Engagement so leicht wie irgend möglich gemacht hat. In sämtlichen, nicht nur diese Arbeit betreffenden Angelegenheiten war er immer eine große Unterstützung. Die Zusammenarbeit mit ihm hat sehr viel Spaß gemacht und ich freue mich, mit ihm auch einen tollen Menschen kennengelernt zu haben.

Ich danke auch den Koautor:innen der Publikation, die durch ihre sorgfältige Korrektur und hilfreichen Kommentare einen wertvollen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet haben: Prof. Dr. Eckhard Schönau, Prof. Dr. Jörg Oliver Semler, Priv.-Doz. Dr. Kyriakos Martakis, Priv.-Doz. Dr. Heike Hoyer-Kuhn und Sc.D. Renaud Winzenrieth.

Weiterhin möchte mich herzlich bei Dr. med. Johanna Katzmann bedanken. Für ihre sorgfältige Arbeit bei der Auswertung der Patientenakten, auf der diese Arbeit basiert und ihre geduldige Hilfestellung bei sämtlichen Fragen bezüglich des Datensatzes und anderer Angelegenheiten.

Nicht zuletzt gilt mein unendlicher, liebevoller Dank meiner gesamten Familie und meinen Freunden und Freundinnen. Für die große Unterstützung nicht nur während dieser Arbeit, sondern in sämtlichen Lebenslagen. Allen voran meiner wundervollen Mutter und unserer geliebten Friesheimer Oma für ihre bedingungslose Liebe und ihren Rückhalt.

Dominik, tausend Dank für deine Hilfe und Motivation zu jeder Tages- und Nachtzeit. Saskia und Anna, ihr seid meine zweite Familie. Danke für eure unzählbaren Ermutigungen, euer Verständnis und eure Unterstützung in den letzten Zügen der Arbeit über den Bergen der Ardèche. Carlos, gracias por tu paciencia, tus ánimos y tu apoyo durante tantos años.

Für Rosa und Rosi

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	10
2.1. Zerebralparese (CP)	10
2.1.1. Definition, Prävalenz und Ätiologie	10
2.1.2. Klinische Manifestation der CP	11
2.1.2.1. Formen und Klassifikation motorischer Einschränkung	11
2.1.2.2. Komorbiditäten	14
2.1.2.3. Sekundäre muskuloskelettale Einschränkungen	14
2.1.2.3.1. Frakturrisiko bei Kindern mit CP	15
2.2. Prozesse der Knochenentwicklung im Kindes- und Jugendalter	17
2.2.1. Knochenwachstum und -umbau	17
2.2.2. Adaptation der Knochenfestigkeit an Muskelkräfte: die funktionelle Muskel-Knochen-Einheit	19
2.3. Die Evaluation von Knochengesundheit	22
2.3.1. Osteoporose	22
2.3.2. Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA)	22
2.3.2.1. Grenzen der DXA aBMD-Messung	23
2.3.2.1.1. Einflussfaktoren der aBMD	23
2.3.2.1.2. Knochenquantität vs. -qualität	25
2.3.3. Trabecular Bone Score (TBS)	28
2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	32
3. PUBLIKATION: BONE MICROARCHITECTURE ASSESSED BY TRABECULAR BONE SCORE IS INDEPENDENT OF MOBILITY LEVEL OR HEIGHT IN PEDIATRIC PATIENTS WITH CEREBRAL PALSY	33
3.1. Supplemental Figures der Publikation	44
4. DISKUSSION	47
4.1. Der Einfluss von Alter, Pubertät und Geschlecht auf den TBS bei Kindern mit CP	47

4.2. TBS bei Kindern mit CP im Vergleich zu einer Referenzpopulation ohne Einschränkungen	53
4.3. Einfluss der Mobilität bei Kindern mit CP auf den TBS	54
4.4. Abhängigkeit des TBS von Körpergröße und -komposition	56
4.5. Limitationen	58
4.6. Fazit	59
5. LITERATURVERZEICHNIS	60
6. ANHANG	70
6.1. Abbildungsverzeichnis	70

Abkürzungsverzeichnis

aBMD	areal Bone Mineral Density; Knochenflächendichte
app	apparent
BA	Bone Area
BAZ	Altersadaptierter BMI Z-Score
BMAD	Bone Mineral Apparent Density
BMC	Bone Mineral Content; Knochenmineralgehalt
BMI	Body-Mass-Index
BV/TV	Bone volume to total volume; Knochenvolumenfraktion
CA	Cortical Area; kortikale Knochenfläche
CP	Zerebralparese
CSA	cross sectional area; Querschnittsfläche
DXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry
Fig	Figure; Abbildung (in der Publikation)
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
GMFCS	Gross Motor Function Classification System
HAZ	Altersadaptierter Z-Score der Körpergröße
HR	hochauflösend
IQ	Intelligenzquotient
ISCD	International Society of Clinical Densitometry
LS	Lumbar Spine; Lendenwirbelsäule
MA	Muscle Area; Muskelfläche
MRT	Magnetresonanztomographie
pQCT	periphere Quantitative Computertomographie
pSSI	polar strength-strain index
QCT	Quantitative Computertomographie
SCPE	Surveillance of Cerebral Palsy in Europe
SD	Standardabweichung
SDS	Standard Deviation Score
TBLH	Total Body Less Head
TbN	Trabecular Number; Trabekelanzahl
TBS	Trabecular Bone Score
TbSp	Trabecular Separation; Trabekelabstand
TbTh	Trabecular Thickness; Trabekeldicke
vBMD	volumetrische Bone Mineral Density

1. Zusammenfassung

Aufgrund ihrer Bewegungseinschränkungen gehören Kinder und Jugendliche mit Zerebralparese (CP) zu den pädiatrischen Risikopopulationen für die Entwicklung einer sekundären Osteoporose.¹⁻³ Zur Beurteilung der Knochengesundheit dient in der klinischen Praxis die mittels Dual X-Ray Absorptiometry (DXA) erhobene Knochenflächendichte (areal Bone Mineral Density, aBMD).⁴⁻⁶ Diese ist im pädiatrischen Kontext allerdings oft schwer zu interpretieren, da sie unter anderem von der Körpergröße der Patienten beeinflusst wird.⁷⁻¹¹ Die Knochenfestigkeit und das Frakturrisiko hängen außerdem nicht nur von der Knochenmasse und -dichte, sondern auch von der räumlichen Verteilung des Knochenmaterials (Architektur) ab.¹² Der Trabecular Bone Score (TBS) ist ein Knochenstrukturindex, der die Homogenität der Knochenmikroarchitektur basierend auf den Graustufenunterschieden der zweidimensionalen DXA-Projektionsbilder evaluiert.^{13,14} Während sich der TBS bei Erwachsenen als Ergänzung der aBMD zur Abschätzung von Frakturwahrscheinlichkeiten bereits etabliert hat, wurden bisher nur wenige Studien zur Anwendung des TBS bei Kindern und Jugendlichen veröffentlicht.^{6,15-21}

In dieser monozentrischen retrospektiven Analyse wurde die Anwendung des TBS bei Kindern und Jugendlichen mit CP untersucht.²² Insgesamt wurden 472 lumbale DXA Messungen von Kindern und Jugendlichen mit CP zwischen 4 und 18 Jahren analysiert. Es handelte sich um Kinder ohne Frakturanamnese oder spezifische Knochenerkrankungen und die DXA-Messungen wurden ohne klinische Indikation durchgeführt. Es wurde der Einfluss verschiedener Parameter auf den TBS im Vergleich zur DXA aBMD untersucht. Die TBS-Werte der Studienpopulation mit CP wurden außerdem mit einer Referenzpopulation von Kindern und Jugendlichen ohne Einschränkungen verglichen.

Die Studienpopulation mit CP hatte ähnliche TBS-Mittelwerte wie die Referenzpopulation. Der TBS blieb bis zum Alter von 10 Jahren (Mädchen) bzw. 12 Jahren (Jungen) beinahe konstant und zeigte dann einen Anstieg mit zunehmendem Alter. Zwischen 4-9 Jahren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Mädchen und Jungen, während zwischen 10-18 Jahren Mädchen signifikant höhere TBS-Werte aufwiesen. Pubertäre Mädchen zwischen 8 und 13 Jahren hatten höhere TBS-Werte als präpubertäre Mädchen. Der altersadaptierte TBS Z-Score und der aBMD Z-Score korrelierten geringfügig. Im Gegensatz zum aBMD Z-Score war der TBS Z-Score unabhängig vom altersadaptierten Z-Score der Körpergröße und korrelierte nur geringfügig mit dem BMI Z-Score bei Jungen. Bei der Gruppierung nach Mobilität anhand des Gross Motor Function Classification Systems (GMFCS) hatten stärker eingeschränkte Kinder (GMFCS Levels III-V) niedrigere aBMD Z-Scores als mobilere Kinder (GMFCS Levels I-II), während sich keine signifikanten Unterschiede im TBS Z-Score zeigten.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Kinder mit CP eine ähnlich homogene trabekuläre Mikroarchitektur der Lendenwirbelkörper haben wie Kinder ohne Einschränkungen.

Der Pubertätsbeginn scheint ausschlaggebend für die Zunahme des TBS mit dem Alter und für geschlechtsspezifische Unterschiede zu sein. Es zeigte sich nur ein geringer Zusammenhang der TBS und aBMD Z-Scores. Außerdem scheint der TBS weniger von Körpergröße, -komposition und Mobilität beeinflusst zu werden als die DXA aBMD. Daher könnte der TBS möglicherweise als unabhängiger Knochenstrukturparameter auch in der pädiatrischen Anwendung zu einer differenzierteren Evaluation der Knochengesundheit beitragen.

2. Einleitung

2.1. Zerebralparese (CP)

2.1.1. Definition, Prävalenz und Ätiologie

Die Zerebralparese (CP) ist nicht als singuläres Krankheitsbild zu verstehen, sondern beschreibt vielmehr als Überbegriff eine heterogene Gruppe motorischer Störungen mit Beginn in der frühen Kindheit, denen ursächlich eine nicht-progrediente fetale oder frühkindliche Hirnschädigung zugrunde liegt. Der Zeitpunkt der Hirnschädigung, das klinische Bild und der Schweregrad der Beeinträchtigung können stark variieren. Neben der motorischen Einschränkung wird die CP häufig von weiteren Komorbiditäten, wie u.a. Störungen der Kognition, des Verhaltens oder Epilepsie, begleitet.^{23,24}

Über die Jahre gab es mehrere Versuche, dem komplexen Konzept der CP in einer einheitlichen Umschreibung gerecht zu werden.²⁴ Die europäische Arbeitsgruppe *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe* (SCPE) fasst die verschiedenen Definitionen wie folgt zusammen:

„Cerebral Palsy is a group of permanent, but not unchanging, disorders of movement and/or posture and of motor function, which are due to a non-progressive interference, lesion, or abnormality of the developing/immature brain“²⁵

Eine weitere aktuelle und umfassendere Definition der CP erfolgte durch das *International Executive Committee for the Definition of Cerebral Palsy*.²⁶ Diese hebt im Vergleich zu vorhergehenden Definitionen die mit der CP einhergehende Aktivitätseinschränkung, assoziierte nicht-motorische Komorbiditäten sowie sekundäre muskuloskelettale Probleme hervor:

„Cerebral palsy (CP) describes a group of permanent disorders of the development of movement and posture, causing activity limitation, that are attributed to non-progressive disturbances that occurred in the developing fetal or infant brain. The motor disorders of cerebral palsy are often accompanied by disturbances of sensation, perception, cognition, communication, and behaviour, by epilepsy, and by secondary musculoskeletal problems.“²⁶

Die Definition wird von Anmerkungen zur Erläuterung der verwendeten Begriffe und Ausdrücke ergänzt.²⁶

Die CP stellt die häufigste Ursache für motorische Defizite im jungen Kindesalter dar.²⁷ Die Prävalenz liegt bei 2-3,5 pro 1000 Lebendgeburten und zeigt einen inversen Zusammenhang mit dem Gestationsalter und dem Geburtsgewicht.^{23,27-31}

Die zugrundeliegende Hirnschädigung kann prä-, peri- oder postnatal auftreten. In der Mehrzahl der Fälle wird diese durch ein Ereignis in utero verursacht.^{32,33} Dabei kann das

Zusammenspiel verschiedener Faktoren eine Rolle in der Pathogenese spielen und oftmals kann keine erkennbare Ursache gefunden werden.²⁶ Unter anderem können maternale Infektionen, genetische Faktoren, Hypoxie, Hypotension, Hirnblutungen oder -infarkte zur Schädigung des unreifen Gehirns führen.³³

Die postneonatale CP, definiert als Ereignis nach dem vollendeten 27. Lebenstag²⁵, wird größtenteils durch Infektionen des zentralen Nervensystems oder traumatische Kopfverletzungen ausgelöst.²³ Es gibt keinen internationalen Konsensus über eine obere Altersgrenze für das Auftreten der Hirnschädigung in der postneonatalen CP.^{23,25,27,34}

2.1.2. Klinische Manifestation der CP

Bei der Mehrheit der Kinder mit CP fallen erste Symptome im Säuglings- oder Kleinkindalter auf, weil die Meilensteine der motorischen Entwicklung nicht entsprechend des chronologischen Alters erreicht werden. Nach Ausschluss progressiver Erkrankungen wird die Diagnose meist vor dem Alter von zwei Jahren gestellt.³⁴ Da sich das klinische Bild mit der Entwicklung des Kindes noch verändern kann, empfiehlt die SCPE als optimalen Zeitpunkt zur Bestätigung der Diagnose ein Alter von 5 Jahren.²⁵ Es handelt sich um eine klinische Diagnose, wobei eine kranielle Bildgebung zur genaueren Eingrenzung der Ätiologie empfohlen wird. Ebenso sollte ein Screening auf assoziierte Komorbiditäten erfolgen.³⁴

2.1.2.1. Formen und Klassifikation motorischer Einschränkung

Anhand der Art der motorischen Beeinträchtigung wird die CP in verschiedene Subtypen unterteilt. Die SCPE unterscheidet zwischen uni- und bilateral spastischen, ataktischen, dyskinetischen und Mischformen der CP. Allen Subtypen ist ein abnormes Muster von Bewegung und Haltung gemein.²⁵

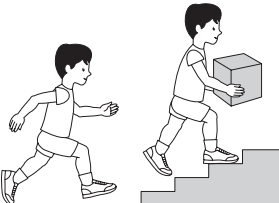
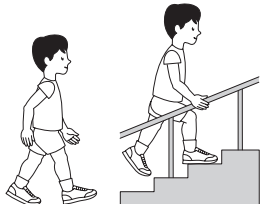
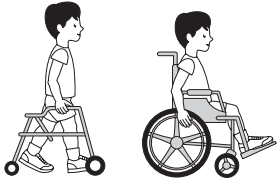
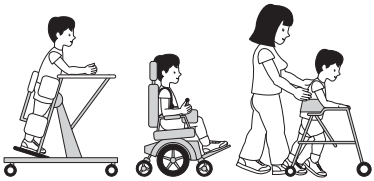
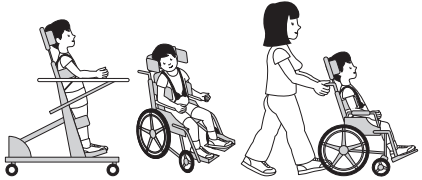
Die häufigste Form ist mit über 80% der Fälle die spastische CP.^{35,36} Hierbei ist der Muskeltonus einer oder mehrerer Extremitäten zeitweise oder dauerhaft erhöht und es können pathologische Reflexmuster (Hyperreflexie und/oder Pyramidenbahnzeichen) vorhanden sein. Die Haltungsstörungen der unteren Extremität sind gekennzeichnet durch die Innenrotation und Adduktion der Hüfte sowie eine Spitzfußstellung, wodurch eine Art „Scherenhaltung“ entsteht.^{25,27}

Bei der dyskinetischen CP treten unkontrollierte, repetitive, teils stereotype Bewegungsmuster auf. Sie kann wiederum in eine dystone und eine choreo-athetotische Form unterteilt werden. Die dystone CP ist von Hypokinesie und abnormen Haltungen bei i.d.R. erhöhtem Muskeltonus geprägt. Bei der choreo-athetotischen CP liegt eine Hyperkinesie bei vorwiegend verringertem Tonus vor.^{25,27}

Der ataktischen Form liegt eine gestörte muskuläre Koordination zugrunde, wobei Bewegungen mit abnormem Rhythmus, Kraft und Präzision verlaufen. Typische Merkmale sind Stamm- und Gangataxien bei gestörtem Gleichgewicht, ein Verfehlen von Zielen bei gerichteten Bewegungen, Intentionstremor sowie ein verringerter Tonus.^{25,27}

Die Schwere der Mobilitätseinschränkung kann stark variieren.²³ Zur standardisierten Klassifikation der grobmotorischen Fähigkeiten von Kindern mit CP dient das international anerkannte *Gross Motor Function Classification System (GMFCS)*.^{24,25,37} Hierbei handelt es sich um eine fünfstufige Ordinalskala, wobei die Levels von I bis V zunehmende funktionelle Einschränkungen repräsentieren (s. Abbildung 1). Patienten der GMFCS Levels I-II können sich eigenständig fortbewegen, während Levels III-V mobile Hilfsmittel benötigen. Mithilfe von altersadaptierten Umschreibungen werden die motorischen Kompetenzen des Kindes der entsprechenden Stufe zugeordnet. Wichtig ist dabei, dass nicht die bestmögliche Leistung beurteilt wird, sondern die gewohnten Fähigkeiten in häuslicher und schulischer Umgebung sowie in der Öffentlichkeit.³⁷

GMFCS E & R between 6th and 12th birthday: Descriptors and illustrations

	<p>GMFCS Level I</p> <p>Children walk at home, school, outdoors and in the community. They can climb stairs without the use of a railing. Children perform gross motor skills such as running and jumping, but speed, balance and coordination are limited.</p>
	<p>GMFCS Level II</p> <p>Children walk in most settings and climb stairs holding onto a railing. They may experience difficulty walking long distances and balancing on uneven terrain, inclines, in crowded areas or confined spaces. Children may walk with physical assistance, a hand-held mobility device or used wheeled mobility over long distances. Children have only minimal ability to perform gross motor skills such as running and jumping.</p>
	<p>GMFCS Level III</p> <p>Children walk using a hand-held mobility device in most indoor settings. They may climb stairs holding onto a railing with supervision or assistance. Children use wheeled mobility when traveling long distances and may self-propel for shorter distances.</p>
	<p>GMFCS Level IV</p> <p>Children use methods of mobility that require physical assistance or powered mobility in most settings. They may walk for short distances at home with physical assistance or use powered mobility or a body support walker when positioned. At school, outdoors and in the community children are transported in a manual wheelchair or use powered mobility.</p>
	<p>GMFCS Level V</p> <p>Children are transported in a manual wheelchair in all settings. Children are limited in their ability to maintain antigravity head and trunk postures and control leg and arm movements.</p>

GMFCS descriptors: Palisano et al. (1997) Dev Med Child Neurol 39:214-23
CanChild: www.canchild.ca

Illustrations Version 2 © Bill Reid, Kate Willoughby, Adrienne Harvey and Kerr Graham,
The Royal Children's Hospital Melbourne ERC151050

Abbildung 1: Illustration und Beschreibung der grobmotorischen Fähigkeiten der GMFCS Levels I-V bei Kindern zwischen 6 und 12 Jahren. Gedruckt mit Genehmigung von CanChild: Reid B, Willoughby K, Harvey A, Graham K, The Royal Children's Hospital Melbourne. GMFCS E & R: Descriptors and illustrations. Illustrations Version 2. GMFCS descriptors: Palisano et al. (1997) Dev Med Child Neurol 39:214–23.³⁸

https://canchild.ca/system/tenon/assets/attachments/000/002/114/original/GMFCS_English_Illustrations_V2.pdf (Zuletzt abgerufen am 15.12.2022)

Des Weiteren wurden zur Beurteilung der Feinmotorik der oberen Extremitäten das Bimanual Fine Motor Function (BFMF) sowie das Manual Ability Classification System (MACS) entwickelt.^{39,40}

2.1.2.2. Komorbiditäten

Neben den motorischen Defiziten wird die CP in der Regel, insbesondere bei schweren Formen, von Komorbiditäten begleitet, welche die Gesundheit und Partizipation der Betroffenen weiter einschränken können.^{39,41,42} Diese umfassen unter anderem Störungen der Sinneswahrnehmung, Perzeption, Kognition, Kommunikation, des Verhaltens sowie weitere Begleiterkrankungen.^{24,41}

So geht die CP in etwa der Hälfte der Fälle mit einer Intelligenzminderung (IQ<70) einher.⁴³⁻⁴⁵ Ca. 23% der Betroffenen können nicht sprechen, 11% sind blind und 4% haben eine schwere Einschränkung des Hörens oder sind taub. Etwa 26% zeigen Verhaltensauffälligkeiten.⁴³ In rund 35% der Fälle wird die CP von einer Epilepsie begleitet.^{43,46}

Häufig treten auch Blasenkontrollstörungen, exzessiver Speichelfluss und Schlafstörungen auf.⁴³ Ernährungs- und Schluckstörungen sowie gastrointestinale Motilitätsstörungen können mit Mangelernährung und Wachstumsverzögerung einhergehen.^{23,47} Ebenso kann eine erhöhte Aspirationsgefahr zu vermehrten pulmonalen Infektionen führen.⁴⁸

Des Weiteren leiden bis zu 75% der Patienten mit CP an Schmerzen.⁴³ Diese können vielfältige Ursachen haben und beispielsweise muskuloskelettal oder auch durch therapeutische Maßnahmen bedingt sein.⁴⁹ Mit zunehmendem Alter sind die Kinder häufiger von dieser Problematik betroffen.⁵⁰ Das Vorhandensein von Schmerzen ist mit einer verringerten Lebensqualität assoziiert und sollte daher im Rahmen der interdisziplinären Betreuung systematisch evaluiert und behandelt werden.^{49,51}

2.1.2.3. Sekundäre muskuloskelettale Einschränkungen

Als Folge der primären neuromotorischen Störungen können sich weitere muskuloskelettale Probleme entwickeln, die zu chronischen Schmerzen und zunehmenden funktionellen Einschränkungen führen können.^{52,53}

Im Laufe des Wachstums und Alterns bilden sich häufig knöcherne Deformitäten und Kontrakturen aus. Unter anderem zählen die Entwicklung einer Skoliose, von Fußdeformitäten, Luxationen und Subluxationen der Hüfte, Beckenschiefstand sowie Patella alta zu gängigen Komplikationen bei Patienten mit CP.⁵²⁻⁵⁴ Auch Überbeanspruchungssyndrome, Nerveneinklemmungen, Radiculo- und Myelopathien können durch repetitive Bewegungen und übermäßige Aktivität resultieren.^{52,53,55,56}

Außerdem haben Kinder und Jugendliche mit schweren Formen der CP ein erhöhtes Risiko für Frakturen, welche wiederum weitere Immobilisationen, Schmerzen und andere Komplikationen zur Folge haben können.^{1,2}

2.1.2.3.1. Frakturrisiko bei Kindern mit CP

Ein Zusammenspiel verschiedener Risikofaktoren kann bei Kindern mit CP zu einer Prädisposition für Frakturen beitragen.

Durch die eingeschränkte Mobilität und geringere Muskelkräfte wirken weniger Kräfte auf den Knochen, sodass weniger Stimuli für den Knochenaufbau gegeben sind als bei Kindern ohne Einschränkungen.^{57,58} Hinzu kommen gegebenenfalls vorübergehende Immobilisationen im Rahmen von Komplikationen, Komorbiditäten oder therapeutischen Maßnahmen.⁵⁹

Des Weiteren benötigen viele Kinder mit CP bei begleitenden Epilepsien eine Medikation mit Antikonvulsiva, welche in einigen Studien mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert war.^{1,60}

Zudem kann es im Rahmen von epileptischen Anfällen zu Stürzen und Frakturen kommen.^{2,58,61} Malnutrition und geringe Sonnenlichtexposition können zu einer Vitamin D Defizienz, bis hin zur klinisch manifesten Rachitis führen.⁶⁰

Vor allem bei moderaten und schweren Formen der CP (GMFCS Levels III-V) wird in der Literatur von häufigen Frakturen berichtet, welche zum Teil bereits bei geringen oder sogar ohne bekannte Traumata auftraten.^{1,2,68,59,60,62-67} Besonders häufig war das Femur als Frakturlokalisation betroffen.^{1,2,59,68}

Uddenfeldt Wort et al. untersuchten in einer retrospektiven Kohortenstudie Frakturinzidenzen und assoziierte Risikofaktoren bei Kindern und Jugendlichen mit CP in der schwedischen Provinz Schonen. 79 (14,7%) von 536 Kindern wiesen insgesamt 103 Frakturen auf. Die Gesamtinzidenz von Frakturen unterschied sich nicht signifikant von der einer Vergleichspopulation von Kindern ohne Einschränkungen. Bei den Kindern der GMFCS Levels I-III waren auch die Frakturlokalisationen und die Art der Traumata ähnlich derer von Kindern ohne CP und keiner der untersuchten Risikofaktoren war mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert. Innerhalb der GMFCS Levels IV-V stellte hingegen das Femur die häufigste Frakturlokalisation dar, wovon fast 80% ohne bekanntes Trauma auftraten. Retardiertes Wachstum (Körpergrößen Z-Score <-3) und die Einnahme von Antikonvulsiva waren hier mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert, was 31% bzw. 64% der Kinder dieser Gruppe betraf. Zudem war das Risiko für nichttraumatische Frakturen erhöht bei Kindern der GMFCS Levels IV-V, die keine Stehhilfen benutzten, und bei Kindern mit Gastrostoma (43% der Gruppe).¹

In einer weiteren Studie berichteten Henderson et al. von Frakturraten zwischen 2,7-4,5% bei Kindern mit spastisch tetraplegischer CP (n=43; mittlerer Beobachtungszeitraum 3,8 Jahre). Auch hier waren die Frakturraten ähnlich derer einer Vergleichspopulation, während sich die Frakturlokalisation und -mechanismen unterschieden. Insgesamt traten 15 Frakturen auf, davon waren 9 Frakturen des Femurs. 5 Frakturen traten ohne beobachtetes Trauma auf;

4 Frakturen waren niedrigtraumatisch. Signifikante Prädiktoren für das Auftreten von Frakturen waren eine vorhergehende Fraktur sowie der Zustand nach Tragen eines Hüftgipses.⁵⁹

Stevenson et al. untersuchten Frakturraten bei Kindern mit CP der GMFCS Levels III-V im Rahmen des *North American Growth in Cerebral Palsy Projects*. Zum Zeitpunkt der initialen Befragung hatten 46 (15,5%) von 297 Teilnehmern insgesamt 62 Frakturen erlitten. Unter den 11- bis 18-jährigen Teilnehmern betrug die Frakturprävalenz (Lebenszeitprävalenz) 24%. Während des Beobachtungszeitraums (Median 1,6 Jahre; n=261) lag die Frakturinzidenz bei 4,0% pro Personenjahr. Kinder mit hohem Körperfettanteil, Gastrostoma und vorhergehenden Frakturen hatten ein erhöhtes Frakturrisiko. Eine Medikation mit Antikonvulsiva, Z-Scores für Körpergröße und -gewicht sowie das GMFCS Level waren in dieser Studie nicht mit dem Frakturrisiko assoziiert.⁶²

Im Vergleich hierzu hatten in einer multizentrischen, longitudinalen Studie gesunder US-amerikanischer Kinder und Jugendlicher (n=1470) zwischen 6-17 Jahren 16,4% der Studienpopulation eine positive Frakturanamnese bei Studienbeginn. Die Frakturinzidenz lag insgesamt bei 3,4% pro Personenjahr (mittlerer Beobachtungszeitraum 5,0±1,5 Jahre).⁶⁹

Demzufolge haben nicht alle, aber ein Teil der Kinder mit CP ein erhöhtes Risiko für Frakturen. Idealerweise sollten diese rechtzeitig identifiziert werden, sodass gegebenenfalls indizierte therapeutische Maßnahmen zur Verbesserung der Knochenfestigkeit eingeleitet werden können. Im Folgenden werden die Prozesse der kindlichen Knochenentwicklung sowie diagnostische Möglichkeiten zur Evaluation der Knochengesundheit genauer erläutert.

2.2. Prozesse der Knochenentwicklung im Kindes- und Jugendalter

2.2.1. Knochenwachstum und -umbau

Schlüsselprozesse der Knochenentwicklung im Kindes- und Jugendalter sind das Knochenwachstum, die Anpassung der Knochen an sich verändernde mechanische Kräfte sowie der konstante Umbau der Knochensubstanz.⁸

Makroskopisch lässt sich Knochenstruktur anhand unterschiedlicher Bauweisen in Spongiosa und Kompakta unterteilen. Im Inneren des Knochens befindet sich die Spongiosa. Sie besteht aus gitterartig angeordneten Knochenbälkchen, sogenannten Trabekeln. In den Trabekelzwischenräumen befindet sich das Knochenmark. Die Kompakta umgibt die Spongiosa und bildet die Knochenrinde (Kortikalis).⁷⁰ Lange Knochen werden in Diaphyse (Knochenschaft), Metaphysen (Erweiterungen des Schafts vor den Wachstumsplatten) und Epiphysen unterteilt. Bis zum Abschluss des Wachstums werden Meta- und Epiphysen durch die aus Knorpel bestehenden Wachstumsplatten getrennt.⁷⁰

Knochengewebe setzt sich aus unterschiedlichen Zelltypen sowie mineralisierter Extrazellulärmatrix zusammen.⁷⁰ Im Allgemeinen entsteht Knochensubstanz in zwei Schritten. Die knochenbildenden Osteoblasten synthetisieren zunächst organische Knochenmatrix (Osteoid). Anschließend folgt der enzymatische Einbau verschiedener Mineralien, u.a. Calcium und Phosphat, in das Osteoid (Mineralisation).⁷¹

Das Längen- und Dickenwachstum kindlicher Knochen unterscheidet sich in seinen Mechanismen auf zellulärer Ebene.⁸

Das Längenwachstum findet als enchondrale Ossifikation an den Wachstumsplatten der langen Röhrenknochen statt. Durch die Bildung von neuem Knorpelgewebe dehnen sich die Wachstumsplatten in Richtung der Epiphysen aus. Im Bereich der angrenzenden Metaphysen wird das vorhandene Knorpelgerüst zu Knochen umgebaut, sodass sich die Wachstumsplatten zunehmend verlagern und der Knochen an Länge gewinnt. Die Trabekel der primären Spongiosa entstehen dabei durch die Mineralisation von Longitudinalsepten des Knorpelgerüsts. Nicht-mineralisierte Transversalsepten werden abgebaut und die Longitudinalsepten werden im Anschluss von Osteozyten besiedelt, welche mit der Osteoidproduktion beginnen. Die Trabekel der primären Spongiosa bestehen schließlich aus einem Kern mineralisierter Knorpelmatrix, umgeben von mineralisiertem Knochen.^{8,70}

Die Zunahme des diaphysären und kortikalen Durchmessers hingegen findet durch appositionelles Wachstum an den Innen- und Außenseiten der Kortikalis statt. Osteoblasten synthetisieren auf der periostalen Seite der Kortikalis neue Knochenmatrix, sodass sich der

äußere Knochendurchmesser vergrößert. Auf der endokortikalen Seite der Kortikalis wird gleichzeitig Knochensubstanz von knochenresorbierenden Osteoklasten abgebaut, wodurch sich die Markhöhle vergrößert. Normalerweise wird durch die Osteoklasten weniger Knochen abgebaut, als von den Osteoblasten angebaut wird, sodass der Kortex insgesamt an Durchmesser gewinnt.^{8,72}

Dieser Mechanismus, bei dem an Knochenmasse und -stärke gewonnen wird, wird als *Modeling* bezeichnet. Beim Modeling arbeiten Osteoblasten und Osteoklasten unabhängig voneinander an unterschiedlichen Knochenoberflächen. Durch Formationsreize gesteuert bilden Osteoblasten neues Knochenmaterial dort, wo es benötigt wird. Resorptionsreize steuern an anderer Stelle die Osteoklastenaktivität.¹²

Durch Modeling verändern sich Form und Größe der Trabekel sowie des gesamten Knochens.¹² Dies dient nicht nur dem kindlichen Knochenwachstum, sondern auch der Anpassung des Knochens und der Spongiosaarchitektur an sich verändernde mechanische Beanspruchung.⁷⁰ Modelingprozesse sind während des Wachstums am aktivsten und nehmen in der Regel nach Erreichen der Skelettreife ab.⁷²

Daneben unterliegt das gesamte Knochenmaterial lebenslang einem natürlichen Umbau- und Erneuerungsprozess, dem *Remodeling*. Beim Remodeling wird Knochenmaterial in kleinen Paketen durch ein koordiniertes Zusammenspiel von Zellverbänden, den *Basic Multicellular Units*, immer wieder erneuert.⁴⁵

Osteoklasten resorbieren zunächst einen kleinen Teil der vorhandenen Knochensubstanz. Die dabei freigesetzten Signale initiieren eine Reihe an komplexen Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen an der Remodelingstelle und in der angrenzenden Knochenmarksregion. Es folgt eine Umkehrphase („reversal phase“), in der die abgetragene Knochenoberfläche von Osteoblastenvorstufen („reversal cells“) besiedelt wird. Schließlich wird das resorbierte Knochenmaterial von Osteoblasten ersetzt.⁷³

In der Spongiosa findet das Remodeling parallel auf den Trabekeloberflächen statt. Im Kortex eröffnen die Osteoklasten kleine Tunnel, die anschließend von Osteoblasten wieder mit Knochenmaterial gefüllt werden, und jeweils einen schmalen *Haversschen Kanal* hinterlassen. Das Endresultat sind neue Osteone („osteonales Remodeling“).⁸

Remodeling dient unter anderem der Reparatur mikroskopischer Schäden, dem Ersatz von Frakturkallus und ist der biologische Hauptmechanismus des Knochenabbaus.¹²

In der Regel ist die *Remodeling-Balance*, also die Differenz aus Knochenaufbau und -abbau, nahezu null.⁸ Das heißt, es wird die gleiche Menge an Knochenmaterial gebildet, wie zuvor resorbiert wurde („conservation-mode“). Im trabekulären und endokortikalen Knochen kann durch Remodeling allerdings auch die Knochenmasse verringert werden, wenn mehr Material resorbiert als gebildet wird („disuse-mode“).¹²

2.2.2. Adaptation der Knochenfestigkeit an Muskelkräfte: die funktionelle Muskel-Knochen-Einheit

Entgegen der früheren Annahme, dass Knochenstärke vor allem durch Hormone, Calcium, Vitamin D und andere humorale, nicht-mechanische Faktoren bestimmt wird, ist heutzutage das *Utah paradigm of skeletal physiology* anerkannt. Die wesentliche mechanische Funktion von Knochen ist es, vorsätzlichen physikalischen Belastungen - egal ob diese dauerhaft hoch, niedrig oder normal sind - standzuhalten, ohne dass diese Spontanfrakturen verursachen. Um diese mechanische Kompetenz zu erreichen, werden nicht-mechanische Faktoren und Effektorzellen benötigt. Diese werden durch mechanische Belastungen und Knochenverformungen reguliert. Nicht-mechanische Faktoren können förderlich oder hemmend wirken, können die mechanische Regulation jedoch nicht ersetzen.¹²

Die größten mechanischen Kräfte und Belastungen, die auf einen Knochen wirken, bestimmen maßgeblich dessen Stärke. Dies sind – abgesehen von extremen Krafteinwirkungen bei Traumata – vor allem Muskelkräfte. Muskeln und Knochen agieren daher als funktionelle Einheit („functional muscle-bone unit“, s. Abbildung 2).¹²

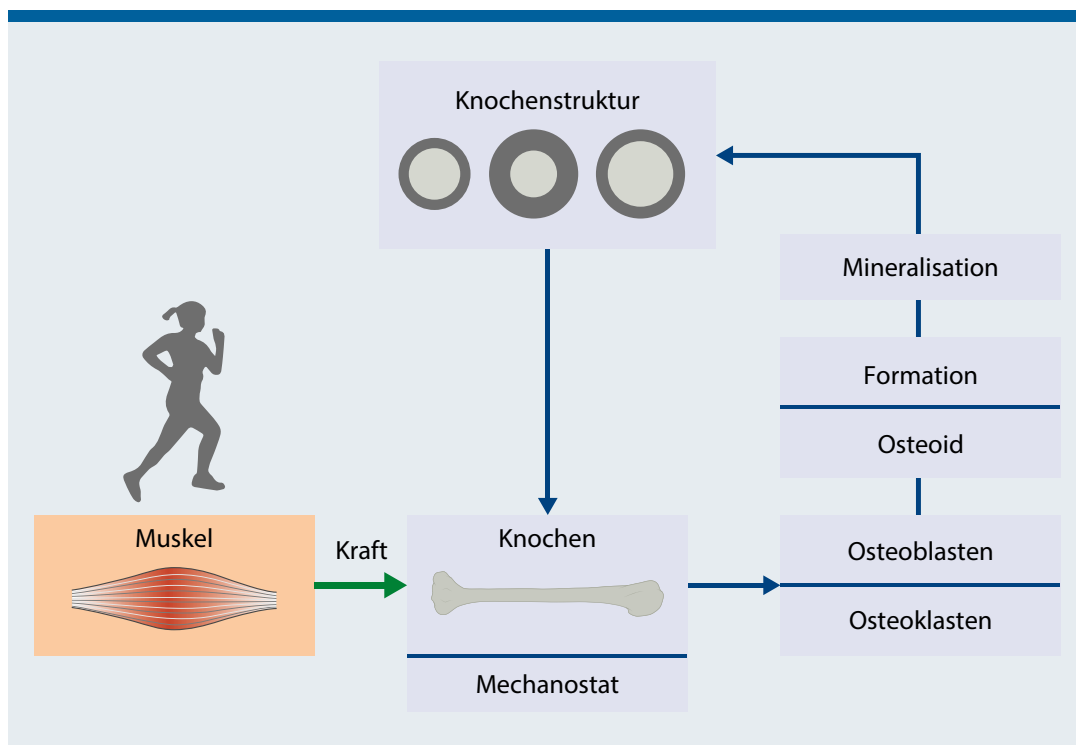
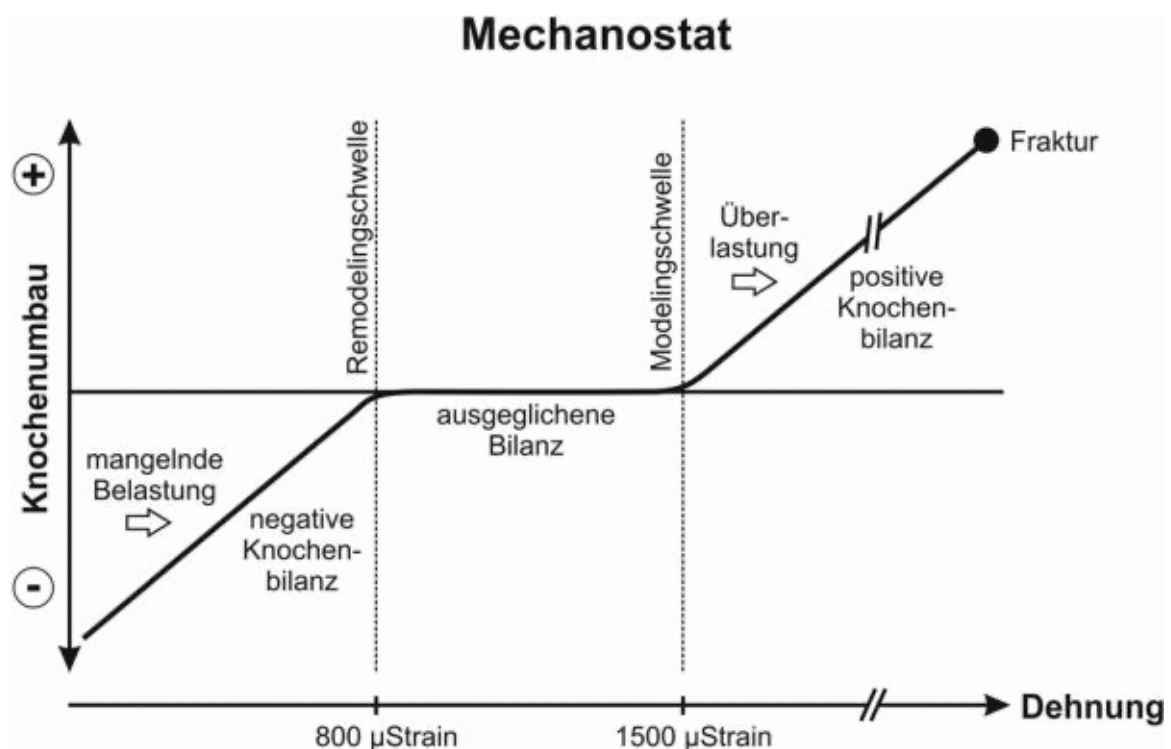


Abbildung 2: Die funktionelle Muskel-Knochen-Einheit: Anpassung des Knochens an die auf ihn wirkenden Muskelkräfte. Gedruckt mit Genehmigung von Springer Nature: Springer Medizin Pädiatrie hautnah, Knochengesundheit bei Kindern, Hoyer-Kuhn, H., Schönau, E.,

Semler, O., © 2016.⁷¹ <https://doi.org/10.1007/s15014-016-0616-z> (Zuletzt abgerufen am 15.12.2022)

Das Feedbacksystem, welches mechanische Beanspruchung registriert und Knochenaufbau bzw. -abbau reguliert, wurde von Harold Frost als *Mechanostat* bezeichnet.⁷⁴

Auf zellulärer Ebene sind *Modeling* und *Remodeling* die entscheidenden biologischen Mechanismen für den Gewinn oder Verlust von Knochenstärke. Sie werden durch die auf den Knochen wirkenden Spitzenkräfte reguliert. Mechanische Belastung führt zu elastischen Verformungen des Knochens. Sobald diese einen bestimmten Schwellenbereich überschreiten, wird über die Aktivierung von Modeling die Knochenstärke gesteigert. Unterschreiten die elastischen Verformungen hingegen die darunterliegende *Remodelingschwelle*, wird durch disuse-mode Remodeling Knochen abgebaut und die Knochenstärke reduziert (s. Abbildung 3). Da durch disuse-mode Remodeling lediglich trabekulärer und endokortikaler Knochen abgebaut wird, scheint hierbei zusätzlich ein Vermittlungsmechanismus des Knochenmarks eine Rolle zu spielen.¹²



Kerschán-Schindl K Journal für Mineralstoffwechsel 2012; 19 (4): 159-162 ©

Abbildung 3: Die Dynamik des Knochenumbaus nach dem Mechanostat-Modell. Gedruckt mit Genehmigung des Krause & Pachernegg Verlags aus: Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen, 19 (4): 159–62, Das Mechanostat-Modell, Kerschán-Schindl K, Abbildung 2, p.160, © 2012.⁷⁵ (adaptiert nach ⁷⁶) <https://www.kup.at/kup/pdf/11045.pdf> (Zuletzt abgerufen am 15.12.2022)

Demnach haben die maximalen Muskelkräfte einen starken Einfluss auf die Knochenstärke.¹² Die enge Verbindung zwischen Muskeln und Knochen beginnt bereits in utero⁷⁷ und setzt sich postnatal fort.⁷⁸⁻⁸⁰

Bei Kindern mit CP wird daher angenommen, dass die Bewegungsstörung eine direkte Auswirkung auf den Knochen hat.^{57,81} Die neurologische Störung führt bereits ab der frühen Kindheit zu einer eingeschränkten motorischen Funktion.³⁴ Kinder mit CP zeigen eine Muskelschwäche, kleinere Muskeln, eine gestörte Muskelaktivierung, Spastizität sowie eine Fett- und Kollageninfiltration der Muskeln, was zu einer reduzierten muskulären Leistungsfähigkeit führt.^{57,82-84} Je nach Schweregrad ist die Mobilität der Kinder deutlich eingeschränkt und die körperliche Aktivität reduziert.⁸⁴ Somit wirken dauerhaft geringere Kräfte auf die Knochen, als bei Kindern ohne Einschränkungen. Es resultiert eine geringere Knochenmasse als physiologische Anpassung des Knochens an ein geringeres habituelles Belastungsniveau.^{57,58,81}

2.3. Die Evaluation von Knochengesundheit

2.3.1. Osteoporose

Aufgrund der beschriebenen Faktoren gehören Kinder und Jugendliche mit CP zu den pädiatrischen Risikopopulationen für die Entwicklung einer sekundären Osteoporose.³ Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine erniedrigte Knochenmasse und eine mikroarchitekturelle Verschlechterung des Knochengewebes charakterisiert ist, und mit einer daraus folgenden erhöhten Knochenfragilität und Anfälligkeit für Frakturen einhergeht.⁸⁵ Die Diagnosestellung erfolgt anhand von klinischen Kriterien und der Evaluation der Knochenflächendichte mittels *Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA)*.⁸⁶

2.3.2. Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA)

Die Osteodensitometrie mittels DXA hat sich aufgrund ihrer breiten Verfügbarkeit, geringfügigen Strahlendosis, guten Reproduzierbarkeit und etablierten pädiatrischen Normwerten als Goldstandard unter den verschiedenen Methoden zur Evaluation der Knochengesundheit durchgesetzt.⁴⁻⁶

Die *American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine* empfiehlt eine DXA-Messung bei Patienten mit CP, die eine Frakturanamnese und/oder Knochenschmerzen aufweisen.⁸⁷ Auch die *International Society of Clinical Densitometry (ISCD)* bewertete DXA-Messungen bei Kindern mit CP als sinnvoll zur Abschätzung des Frakturrisikos und zur Evaluation der Effektivität von Interventionen.³

Die DXA-Messung basiert auf der Übertragung von Röntgenstrahlen zweier unterschiedlicher Energielevels (hoher und niedriger Photonenenergie) auf eine ausgewählte Körperregion. Während der Gewebspassage wird die Röntgenenergie in Abhängigkeit von der Energieintensität und der Gewebekomposition unterschiedlich stark abgeschwächt. Anhand des Abschwächungsgrades der Röntgenstrahlung werden zweidimensionale Projektionsbilder erzeugt und verschiedene Knochen- und Weichteilparameter berechnet.^{8,88}

Die DXA-Messung kann als Ganzkörpermessung mit Ausnahme des Kopfes (*Total Body Less Head (TBLH)*), oder an verschiedenen Körperregionen erfolgen. Die bevorzugten Messregionen sind die Lendenwirbelsäule (*lumbar spine (LS)*) und das proximale Femur.¹² Des Weiteren kann die Messung bei vorhandenen Referenzdaten auch am lateralen distalen Femur erfolgen, was sich beispielsweise bei Kindern mit Positionierungsschwierigkeiten anbietet.⁸⁹

Zur Beurteilung der Knochenbeschaffenheit bzw. des Frakturrisikos dient in der klinischen Anwendung die Knochenflächendichte *areal Bone Mineral Density (aBMD)*. Sie wird mithilfe

des gemessenen Knochenmineralgehalts *Bone Mineral Content* (BMC[g]) und der zweidimensionalen Projektionsfläche *Bone Area* (BA[cm²]) errechnet ($aBMD[g/cm^2]=BMC/BA$). Der aBMD-Wert entspricht daher nicht der tatsächlichen Dichte eines Knochens im physikalischen Sinne (Masse pro Volumen [g/cm³]), und kann nur als Näherungswert hierfür betrachtet werden.^{5,8}

In der Pädiatrie werden anhand von alters- und geschlechtsbezogenen Referenzwerten aBMD Z-Scores bzw. *Standard Deviation Scores* (SDS) berechnet.⁵

Ab einem aBMD Z-Score ≤ -2 ⁸⁶ oder einem aBMD-Wert unter der 3. Perzentile^{9,90} gilt die Knochenflächendichte als erniedrigt. Die Diagnose einer Osteoporose kann allerdings nur in Zusammenhang mit klinisch bedeutsamen Frakturen gestellt werden. Als klinisch bedeutsame Frakturgeschichte wird von der ISCD definiert: eine oder mehrere Wirbelkörperkompressionsfrakturen ohne adäquates Trauma; zwei oder mehr Frakturen der langen Röhrenknochen bis zu einem Alter von 10 Jahren; drei oder mehr Frakturen der langen Röhrenknochen bis zu einem Alter von 19 Jahren. Dabei schließt ein BMC oder aBMD Z-Score > -2 ein erhöhtes Frakturrisiko nicht aus.⁸⁶

2.3.2.1. Grenzen der DXA aBMD-Messung

2.3.2.1.1. Einflussfaktoren der aBMD

Die richtige Interpretation von DXA-Ergebnissen kann sich in der pädiatrischen Anwendung als schwierig gestalten, da der aBMD-Wert durch verschiedene Faktoren – unter anderem durch die Körpergröße und -komposition – beeinflusst wird.⁷⁻¹¹

Die Abhängigkeit des aBMD-Wertes von der Körpergröße begründet sich darin, dass bei der Berechnung lediglich die zweidimensionale Projektionsfläche, nicht aber die Tiefe eines Knochens berücksichtigt wird. Die Knochentiefe entspricht der Streckenlänge, die die Röntgenstrahlung durchläuft. Je länger diese ist, desto mehr Strahlung wird absorbiert. Daher zeigen größere, tiefere Knochen automatisch höhere aBMD-Resultate als kleinere Knochen mit geringerer Tiefe - auch wenn die eigentliche physikalische Dichte der Knochen identisch ist (s. Abbildung 4).

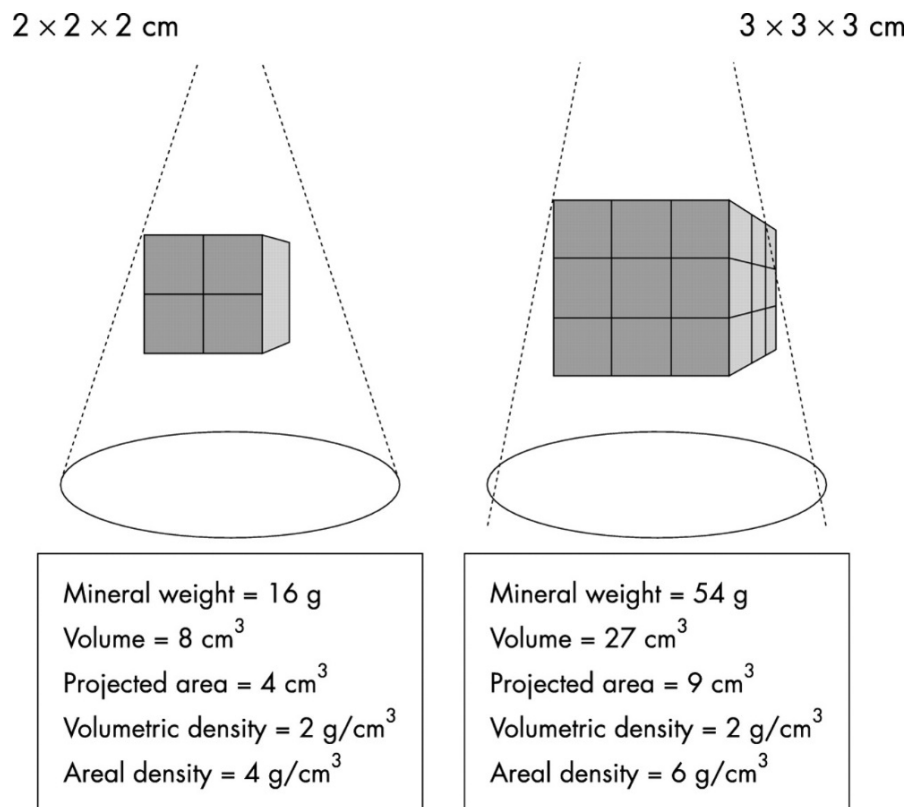


Abbildung 4: Schematische Illustration der Größenabhängigkeit des aBMD-Wertes (hier: *Areal density*): bei gleicher physikalischer Dichte (*Volumetric density*) resultiert ein geringerer aBMD-Wert bei kleineren Wirbelkörpern. Gedruckt aus: Bone densitometry in children assessed by dual x ray absorptiometry: uses and pitfalls, Fewtrell, MS, **88**:795-798, © 2003 mit Genehmigung der BMJ Publishing Group Ltd.⁹¹ (adaptiert nach ⁹²)

<http://dx.doi.org/10.1136/adc.88.9.795> (Zuletzt abgerufen am 15.12.2022)

Diese Verzerrung muss bei der Anwendung der DXA bei Kindern und Jugendlichen im Wachstum beachtet werden, da innerhalb der Altersgruppen große interindividuelle Unterschiede in der Körperlänge auftreten. Besonders bei Patienten mit chronischen Erkrankungen, die Wachstums- und Entwicklungsverzögerungen aufweisen können, ist die Berücksichtigung der Körpergröße und anderer möglicher Einflussfaktoren von entscheidender Bedeutung.^{3,5,8,9}

Zur Korrektur des Größenbias wurden verschiedene mathematische Ansätze entwickelt, darunter die Berechnung der *Bone Mineral Apparent Density* (BMAD). Hierbei wird eine volumetrische BMD ermittelt, in der Annahme, dass die geometrische Form eines Wirbelkörpers der eines Zylinders oder Würfels entspricht.⁸ Die ISCD empfiehlt die Verwendung der BMAD (für LS-Messungen) oder Körperlängen Z-Scores (für LS- und TBLH-Messungen) bei Kindern mit geringer Körpergröße oder Wachstumsverzögerung.⁸⁶

Auch die Körperkomposition, d.h. das Körpergewicht bzw. der Körperfettanteil, beeinflusst den aBMD-Wert.^{9,93} Die Interaktion zwischen Körperfett und Knochen ist komplex. Es wird vermutet, dass sich eine erhöhte Körperfettmasse zum einen über das Körpergewicht (biomechanische Belastung) indirekt positiv auf die Knochenmasse auswirkt. Zum anderen können biochemische knochenschädliche Substanzen, wie Zytokine und Adipokine, den Knochenstoffwechsel direkt negativ beeinflussen.^{93,94}

Des Weiteren muss bei der Interpretation der DXA-Messung berücksichtigt werden, dass sich die Knochenmasse physiologisch an die habituell wirkenden Muskelkräfte anpasst. Daher sollten die DXA Resultate bei Kindern mit Bewegungseinschränkungen in Relation zur vorhandenen Muskelmasse bzw. Mobilität der Kinder betrachtet werden.^{9,81}

Insbesondere bei Kindern mit moderater bis schwerer CP wird in der Literatur von niedrigen aBMD Z-Scores berichtet.^{59,66,68,95} Die Prävalenzen niedriger Knochenflächendichte liegen allerdings deutlich über den tatsächlichen Frakturprävalenzen.^{64,66,68} Dies kann mitunter dadurch bedingt sein, dass keine Anpassung der aBMD Resultate an die Körpergröße und andere Einflussfaktoren erfolgte.

In einer Publikation von Duran et al. zeigten sowohl die LS-aBMD Z-Scores als auch die berechneten LS-BMAD Z-Scores bei Kindern mit CP eine Abhängigkeit von Körpergrößen Z-Scores, Body-Mass-Index (BMI) Z-Scores sowie vom GMFCS Level. Die Autoren entwickelten aufgrund der Problematik Nomogramme, mit welchen eine Anpassung des aBMD Z-Scores an Körpergröße, BMI und GMFCS Level erfolgt. Nach Anwendung der Nomogramme konnte die Prävalenz niedriger Knochenflächendichte in der untersuchten Studienpopulation von 40,2% (LS-BMD Z-Score) bzw. 30,6% (LS-BMAD Z-Score) auf 2,6% reduziert werden. Mit dieser Methode kann eine individuelle Evaluation des aBMD Z-Scores erfolgen, in der die Patienten mit Kindern ähnlicher Körperkonstitution und Mobilität verglichen werden.⁹

2.3.2.1.2. Knochenquantität vs. -qualität

Nicht alle Faktoren, die die Knochenfestigkeit und Frakturwahrscheinlichkeiten bestimmen, können mit der DXA aBMD-Messung erfasst werden.⁶

Die Hauptdeterminanten der Knochenstärke sind die vorhandene Knochenmasse, die Knochenform, -größe und die räumliche Verteilung des Knochenmaterials (Architektur) sowie mikroskopische Schäden. Die Knochenmaterialeigenschaften bestimmen ebenfalls die Knochenstärke, sind aber nur selten verändert, z.B. bei Osteomalazie.¹²

Die konventionelle DXA-Messung ermittelt zwar die vorhandene Knochenmasse (Quantität), unterscheidet aber nicht zwischen der Kortikalis und Spongiosa, und gibt keinen Aufschluss über die trabekuläre Mikroarchitektur.^{4,8} Somit wird die Knochenqualität nicht berücksichtigt.⁶

Schnittbildverfahren, wie die Quantitative Computertomographie (QCT), periphere Quantitative Computertomographie (pQCT) und hochauflösende Magnetresonanztomographie (HR-MRT), bieten die Möglichkeit einer direkten Evaluation der dreidimensionalen Knochenstruktur.^{8,96,97} Im Vergleich zur konventionellen DXA-Messung sind diese Technologien allerdings teurer, weniger breit verfügbar, und gehen zum Teil mit einer höheren Strahlendosis einher (QCT).⁶ Zudem kann sich die Positionierung von Kindern mit starken motorischen und kognitiven Einschränkungen bei diesen Methoden als schwierig gestalten.^{84,98,99}

Binkley et al. führten bei 13 Kindern und Jugendlichen mit CP (2,6-20,8 Jahre) pQCT-Messungen der distalen Tibia durch und verglichen sie mit einer Kontrollgruppe. Bei den Kindern mit CP war die kortikale Fläche und Dicke, der kortikale BMC, der peri- und endostale Umfang sowie der polar strength-strain index (pSSI) - ein Parameter der Knochenstärke - signifikant reduziert. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Tibialänge sowie der kortikalen volumetrischen BMD (vBMD). Die Knochenstärke, gemessen mittels pSSI, war bei den Kindern mit CP daher nicht wegen einer geringeren kortikalen Knochendichte (vBMD), sondern aufgrund kleinerer und dünnerer Knochen verringert. Die Autoren führten die erhaltene kortikale vBMD auf niedrige Modeling- und Remodelingraten aufgrund geringerer mechanischer Belastung zurück, welche zu einem reduzierten periostalen Knochenumfang und verringerter kortikaler Porosität führen.⁹⁹

Whitney et al. führten bei Kindern mit milder spastischer CP (n=12, 4-11 Jahre, GMFCS Levels I-II) sowie einer Kontrollgruppe MRT-Untersuchungen auf Höhe des mittleren Drittels der Tibia durch. Die körperliche Aktivität der Kinder mit CP war um 44% geringer als die der Kinder ohne Einschränkungen. Die Kinder mit CP zeigten ein um 30% geringeres kortikales Knochenvolumen, eine geringere Knochenstärke, ermittelt mittels *polar moment of inertia* (J) und *section modulus* (Z), sowie einen höheren Fettgehalt des Knochenmarks und der Muskulatur, als die Kontrollgruppe.⁸⁴

In einer weiteren Studie von Modlesky et al. zeigten HR-MRT Untersuchungen bei Kindern mit CP der GMFCS Levels III-V (n=10, 8-14 Jahre) eine deutlich unterentwickelte trabekuläre Mikroarchitektur des distalen Femurs. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von Kindern ohne Einschränkungen hatten die Kinder mit CP eine signifikant niedrigere Trabekelanzahl (apparent trabecular number, appTbN), Trabekeldicke (apparent trabecular thickness, appTbTh), Knochenvolumenfraktion (apparent bone volume to total volume, appBV/TV) und größeren Trabekelabstand (apparent trabecular separation, appTbSp).⁹⁸

Die Ergebnisse dieser Studien zeigen eine Beeinträchtigung sowohl der kortikalen, als auch der trabekulären Knochenstruktur in den langen Röhrenknochen bei Kindern mit CP.^{84,98,99}

Die Berücksichtigung solcher qualitativer Veränderungen zusätzlich zur absoluten Knochenmasse könnte möglicherweise zu einer insgesamt verbesserten Vorhersage von Frakturwahrscheinlichkeiten in dieser Risikopopulation beitragen.

Eine weitere Methode zur Evaluation der Knochenstruktur, ergänzend zur LS-DXA-Messung, stellt der Trabecular Bone Score (TBS) dar.¹⁴

2.3.3. Trabecular Bone Score (TBS)

Der Trabecular Bone Score (TBS) ist ein qualitativer Knochenstrukturindex zur indirekten Beurteilung der trabekulären Mikroarchitektur. Er kann mithilfe einer Software ergänzend zur konventionellen DXA-Messung berechnet werden.¹⁴

Zur Ermittlung des TBS werden anhand von Variogrammen die Graustufenunterschiede zwischen benachbarten Pixeln (Bildpunkten) der zweidimensionalen DXA Projektionsbilder quantifiziert. Die verschiedenen Graustufen des Projektionsbildes reflektieren hierbei die unterschiedlichen Absorptionsgrade der Röntgenstrahlung, die entsprechend der Beschaffenheit der Knochenstruktur variieren: je homogener die Trabekel in der Spongiosa verteilt sind, desto gleichmäßiger wird die Röntgenstrahlung absorbiert und desto weniger Kontraste zeigt das DXA Projektionsbild. Weist ein Knochen aufgrund von osteoporotischen Veränderungen eine poröse trabekuläre Mikroarchitektur auf, steht mineralisiertes, röntgenabsorbierendes Knochenmaterial räumlich im Wechsel mit wenig absorbierendem Knochenmark. Die Variabilität der Graustufen im Projektionsbild ist dann maximal (s. Abbildung 5). Bei geringer Graustufenvariabilität ergeben sich hohe TBS-Werte im Sinne einer guten trabekulären Mikroarchitektur; mit Zunahme der lokalen Kontraste sinkt der TBS.^{13,14} Der TBS wird anhand der LS-DXA-Messung für die einzelnen Lendenwirbelkörper L1-L4 berechnet und als Mittelwert angegeben.¹⁸

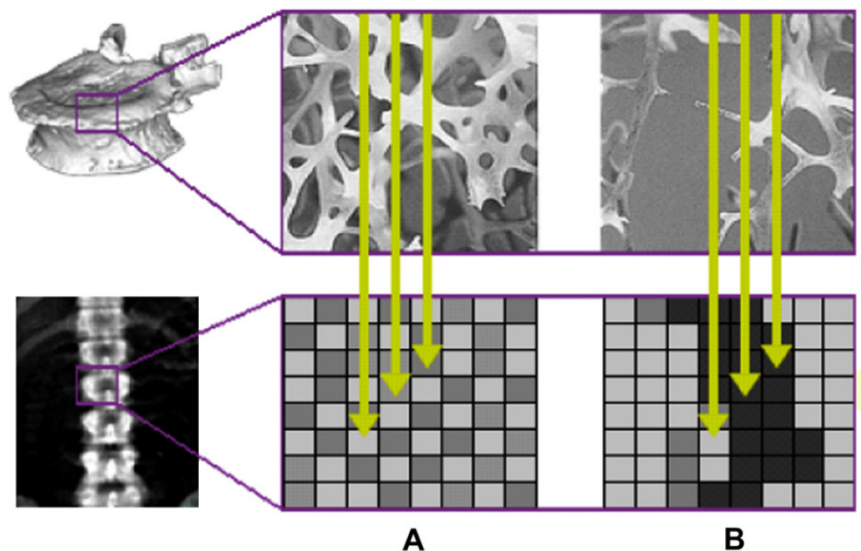


Abbildung 5: Graustufenvariabilität bei intakter (A) vs. geschädigter (B) trabekulärer Mikroarchitektur. Gedruckt aus: Journal of Clinical Densitometry, Volume 14, Issue 3, Didier Hans, Nicole Barthe, Stephanie Boutroy, Laurent Pothuaud, Renaud Winzenrieth, Marc-Antoine Krieg, Correlations Between Trabecular Bone Score, Measured Using Anteroposterior Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Acquisition, and 3-Dimensional Parameters of Bone Microarchitecture: An Experimental Study on Human Cadaver Vertebrae, Seiten 302-312, ©

2011, mit Genehmigung von Elsevier.¹⁰⁰ <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2011.05.005> (Zuletzt abgerufen am 15.12.2022)

Bei der konventionellen DXA aBMD-Messung wird die lokale Variabilität der Röntgenabsorption nicht berücksichtigt. Daher können DXA-Messungen mit ähnlichem aBMD-Wert, bei unterschiedlicher Verteilung des Knochenmaterials, verschiedene TBS-Werte ergeben (s. Abbildung 6). Somit liefert der TBS zusätzliche Informationen über mögliche strukturelle Defizite der Spongiosa, die den aBMD-Wert ergänzen.¹⁰¹

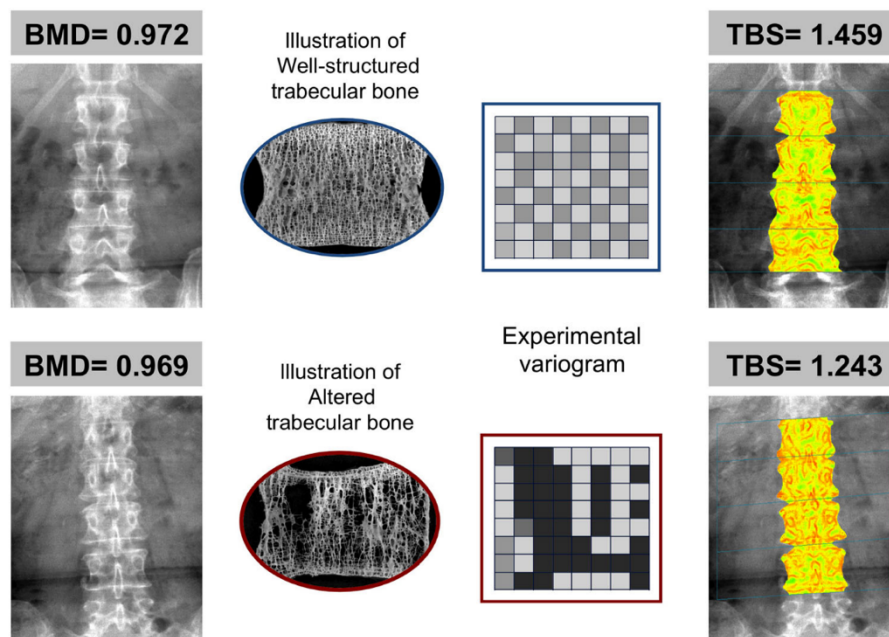


Abbildung 6: Unterschiede in der trabekulären Mikroarchitektur (TBS) bei Patienten mit ähnlichen aBMD-Werten (beispielhafte Illustration). Gedruckt aus: Journal of Bone and Mineral Research, 29: 518-530, Silva, B.C., Leslie, W.D., Resch, H., Lamy, O., Lesnyak, O., Binkley, N., McCloskey, E.V., Kanis, J.A. and Bilezikian, J.P. (2014), Trabecular Bone Score: A Noninvasive Analytical Method Based Upon the DXA Image, © 2014, mit Genehmigung von John Wiley and Sons.¹⁰² <https://doi.org/10.1002/jbmr.2176> (Zuletzt abgerufen am 15.12.2022)

Die Validität und der klinische Nutzen des TBS bei Erwachsenen wurden seit 2008 in einer Vielzahl von Studien untersucht.

Ex vivo Studien an isolierten menschlichen Wirbelkörpern zeigten signifikante Korrelationen des TBS mit mikrocomputertomographisch erhobenen dreidimensionalen Knochenstrukturparametern ($r=0,528-0,680$ für $BV/TV^{100,103,104}$; $r=0,751-0,812$ für $TbN^{100,103}$; $r=-0,643-(-0,727)$ für $TbSp^{100,103}$; $r=0,821-0,863$ für *Connectivity Density*^{100,103}), ausgenommen der $TbTh$ ($r=-0,553^{100}$ bzw. nicht signifikant^{103,104}).^{100,103,104} Bei mechanischen Kompressionstests korrelierte der TBS mit der Steifigkeit isolierter L3-Wirbelkörper ($n=16$;

$r=0,64$; $p=0,007$). Die Korrelation der lateralen aBMD mit der Steifigkeit war dagegen etwas geringer ($r=0,52$; $p\leq 0,05$) und die anteroposteriore aBMD korrelierte nicht mit der Steifigkeit.¹⁰⁴ In vivo führten Silva et al. QCT-, HRpQCT- und DXA- (aBMD und TBS) Messungen bei 115 Frauen durch. Der TBS korrelierte signifikant mit der trabekulären vBMD der LS ($r=0,664$) sowie der trabekulären und kortikalen vBMD der Gesamtfemurregion ($r=0,491-0,643$) und des Oberschenkelhalses ($r=0,346-0,651$). Des Weiteren zeigten sich leichte bis moderate Korrelationen zwischen TBS und den HRpQCT Parametern des distalen Radius ($r=-0,253-0,342$) und der Tibia ($r=-0,254-0,524$), bis auf die kortikale Dicke des Radius und die Trabekeldicke der Tibia.¹⁰⁵

Zudem erwies sich der TBS in mehreren Studien als unabhängiger Risikofaktor für osteoporotische Frakturen bei Erwachsenen.¹⁰⁶⁻¹¹² Die Kombination von TBS und aBMD verbesserte die Prädiktion osteoporotischer Frakturen.^{107-111,113}

Aufgrund der Datenlage befürwortete die ISCD im Jahr 2015 die Anwendung des TBS in Kombination mit dem klinischen Risikoscore *Fracture Risk Assessment Tool (FRAX)* und der DXA aBMD zur Anpassung der Frakturrisikovorhersage bei postmenopausalen Frauen und älteren Männern.⁶ Auch die *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) Working Group* kam in einem Konsensusreport zu der Schlussfolgerung, dass der TBS in Kombination mit *FRAX* und DXA aBMD eine Rolle in der Frakturvorhersage spielt und insbesondere für Patienten, die nah an der Interventionsschwelle einer Osteoporose-Therapie liegen, von Nutzen sein kann.¹¹⁴

Da zur Ermittlung des TBS keine zusätzliche Untersuchung oder Strahlenbelastung für die Patienten nötig ist, könnte er auch in der Kinderheilkunde als nützliche Methode zur Beurteilung der trabekulären Mikroarchitektur dienen. Allerdings wurden bis heute nur wenige Studien zur Verwendung des TBS bei Kindern veröffentlicht.¹⁵⁻²¹

Für die Anwendung des TBS in der Pädiatrie müssen große inter- und intraindividuelle Unterschiede in Körpergröße und -komposition im Rahmen des Wachstums und der pubertären Reifung bedacht und eine mögliche Beeinflussung der Resultate hierdurch eruiert werden. Aufgrund der Erhebungsmethode könnte der TBS möglicherweise eine geringere Abhängigkeit von der Körpergröße zeigen als der DXA aBMD-Wert und dadurch speziell in pädiatrischen Risikopopulationen zu einer differenzierteren Evaluation der Knochengesundheit beitragen.

Zum Zeitpunkt dieser Arbeit gibt es weder eine kommerziell erhältliche pädiatrische Softwareversion noch publizierte altersspezifische Referenzdaten für Kinder und Jugendliche. Einzig wurden auf internationalen Konferenzen TBS Daten gesunder pädiatrischer

Studienpopulationen vorgestellt, darunter die altersspezifischen TBS Mittelwerte einer großen Studienpopulation spanischer Kinder und Jugendlicher (n=4127).^{115,116}

2.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

In dieser Arbeit wurde die Anwendung des TBS bei Kindern und Jugendlichen mit CP untersucht.

Im Rahmen des Rehabilitationsprogramms *Auf die Beine*¹¹⁷ der UniReha der Uniklinik Köln wurden bei Teilnehmern zwischen 4 und 18 Jahren vor Beginn der Interventionen LS-DXA-Messungen durchgeführt. Anhand dieser wurden LS-aBMD sowie LS-TBS Daten generiert, welche in dieser Arbeit retrospektiv ausgewertet wurden.

Die primäre Fragestellung war, inwieweit der TBS – im Vergleich zur LS-aBMD – von verschiedenen Einflussparametern abhängig ist. Untersucht wurden die Variablen Alter, Geschlecht, Pubertätsstatus, Körpergröße (Z-Score), BMI (Z-Score) und Mobilität (GMFCS Level) sowie die Korrelation des TBS und LS-aBMD untereinander.

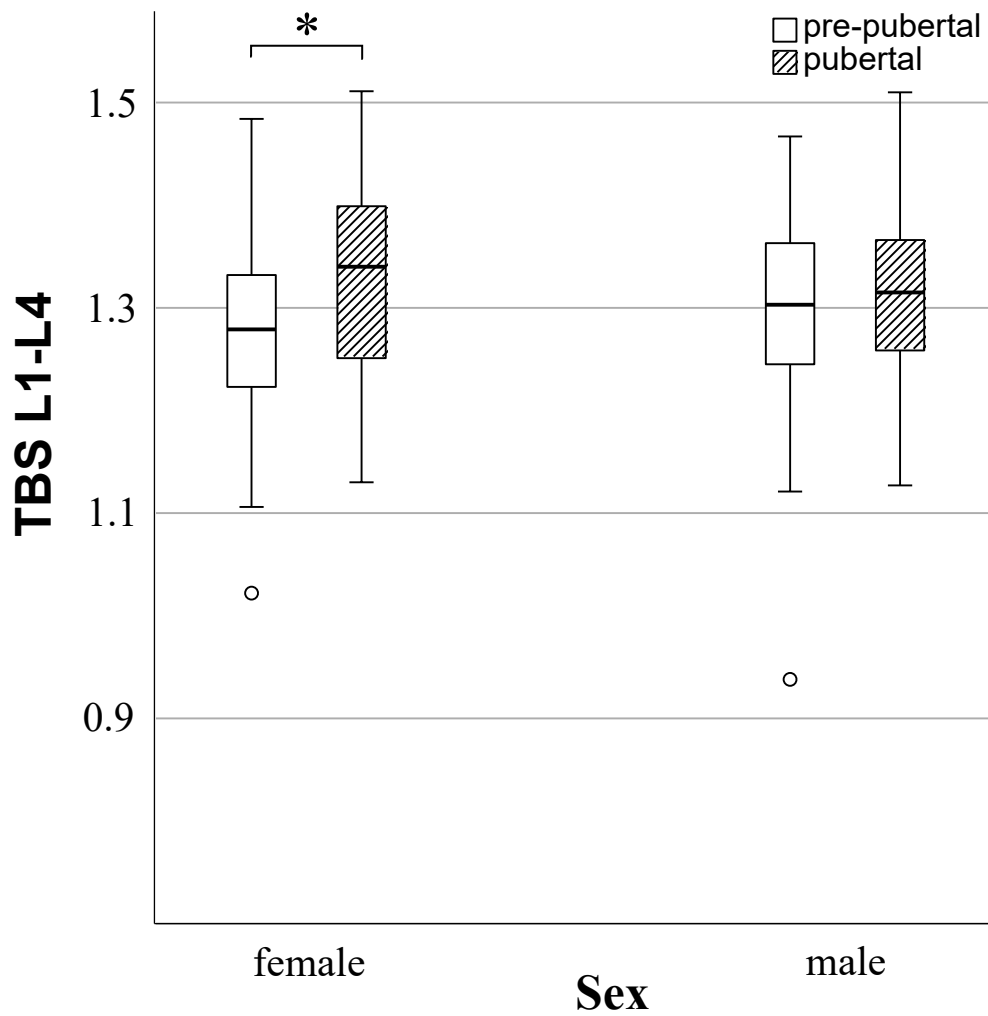
Des Weiteren wurde anhand der Daten von Del Rio et al.¹¹⁵ analysiert, ob die Studienpopulation mit CP im Vergleich zu einer Referenzpopulation von Kindern ohne Einschränkungen Unterschiede im TBS aufweist. Anhand der Referenzdaten wurden altersadaptierte TBS Z-Scores berechnet.

Schließlich sollte bewertet werden, ob die Anwendung des TBS zusätzliche Informationen in der Evaluation der Knochengesundheit beitragen kann.

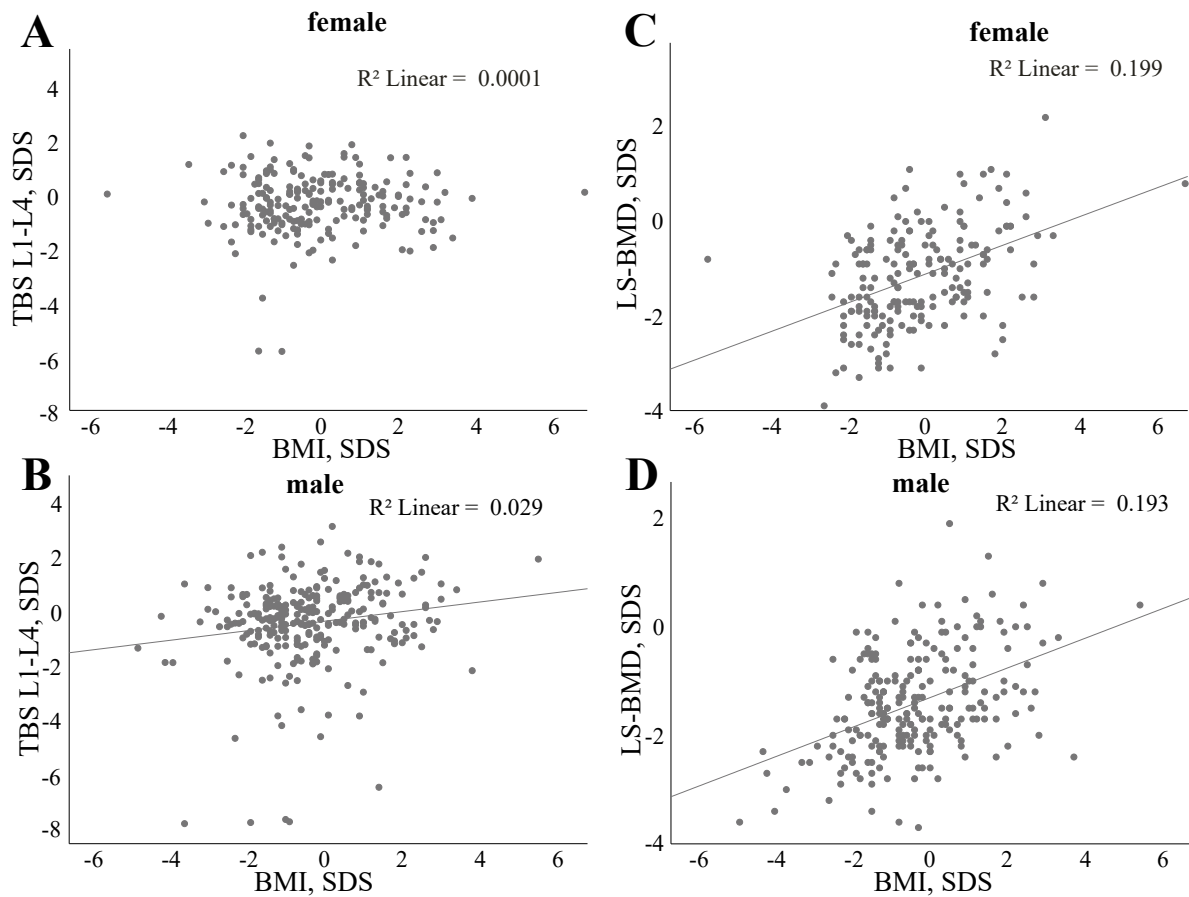
3. Publikation: Bone Microarchitecture Assessed by Trabecular Bone Score Is Independent of Mobility Level or Height in Pediatric Patients with Cerebral Palsy

Gedruckt aus: Journal of Bone and Mineral Research, 35(9):1685-1694, Rehberg M, Azim M, Martakis K, Winzenrieth R, Hoyer-Kuhn H, Schoenau E, Semler O, Duran I. Bone Microarchitecture Assessed by Trabecular Bone Score Is Independent of Mobility Level or Height in Pediatric Patients with Cerebral Palsy, © 2020, mit Genehmigung von John Wiley and Sons.²² <https://doi.org/10.1002/jbmr.4047> (Zuletzt abgerufen am 15.12.2022)

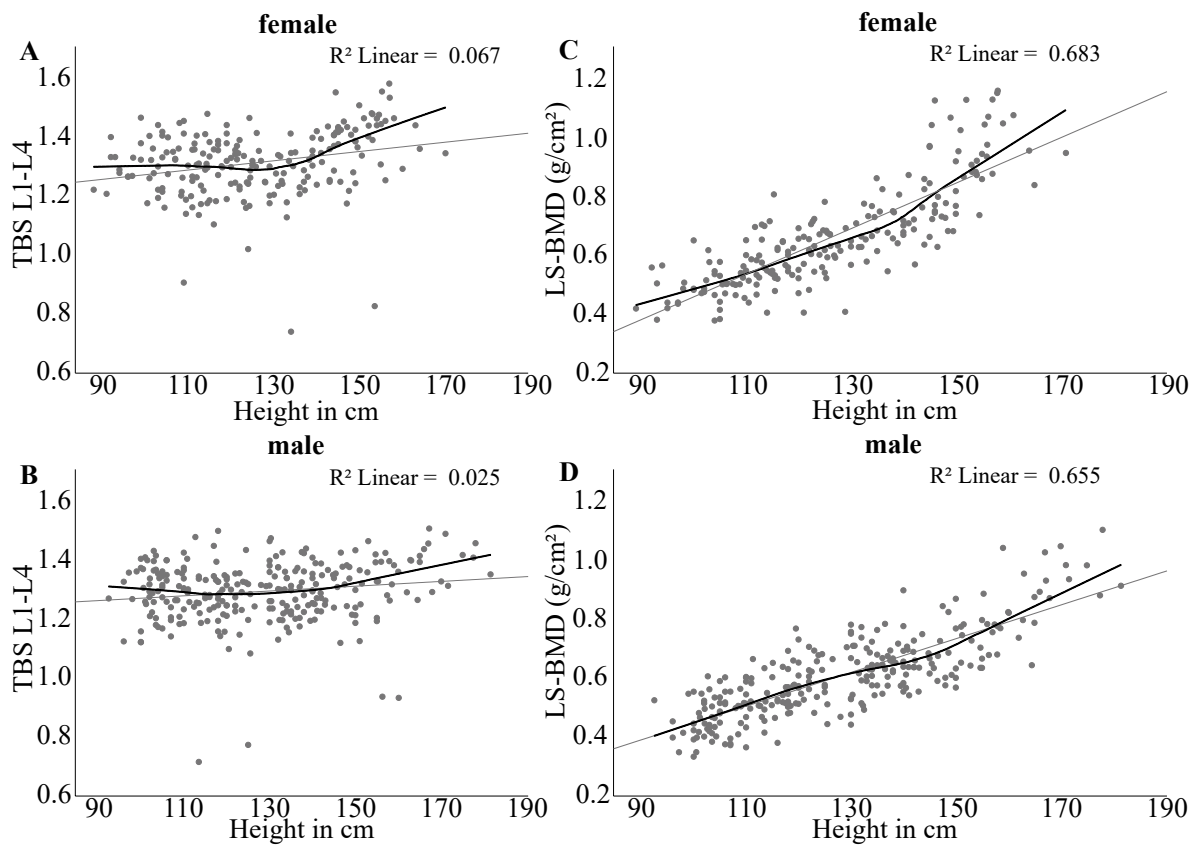
3.1. Supplemental Figures der Publikation



Supplemental Fig. 1: TBS differences between prepubertal and pubertal children with CP in females and males during age ranges of puberty initiation, * means $p < .01$.²²



Supplemental Fig. 2: Correlations between SDS-TBS (TBS standard deviation score for age, calculated with data of Del Rio's reference population) and BMI Z-scores for age (A, B), and between aBMD Z-scores for age and BMI Z-scores for age (C, D). Regression lines are shown only for significant correlation ($p < .05$).²²



Supplemental Fig. 3: Correlations between TBS and height in cm (A, B), and between aBMD in g/cm^2 and height in cm (C, D). Loess regression lines and linear regression lines are shown only for significant correlation ($p < .05$).²²

4. Diskussion

In dieser Arbeit wurde erstmalig die Anwendung des TBS bei Kindern und Jugendlichen mit CP untersucht. Insgesamt wurden 472 DXA-Messungen bezüglich der Abhängigkeit des TBS und der LS-aBMD von verschiedenen Variablen analysiert. Die TBS-Werte der Kinder mit CP wurden mit einer Referenzpopulation von Kindern ohne Einschränkungen verglichen.

4.1. Der Einfluss von Alter, Pubertät und Geschlecht auf den TBS bei Kindern mit CP

Der TBS verhielt sich bei Kindern der Studienpopulation zwischen 4-9 Jahren nahezu konstant und es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern (s. Fig. 1²²). Veränderungen von Knochengröße und -volumen während dieser Periode scheinen keinen Einfluss auf den TBS zu nehmen.

Ab einem Wendepunkt bei ca. 10 Jahren (Mädchen) und 12 Jahren (Jungen) stieg der TBS kontinuierlich an bis zum Alter von 17 bzw. 18 Jahren. Dieser Wendepunkt scheint sich mit dem Beginn der Pubertät zu überschneiden¹¹⁸, was den früheren Anstieg bei Mädchen erklären würde.

Zwischen 10-18 Jahren wiesen Mädchen signifikant höhere TBS-Werte auf als Jungen. Des Weiteren hatten pubertäre Mädchen (Mädchen mit Pubertätsanzeichen nach Einschätzung der Eltern bzw. Betreuungsperson) zwischen 8-14 Jahren signifikant höhere TBS-Werte als präpubertäre Mädchen dieser Altersgruppe, während die Unterschiede bei Jungen in der Altersgruppe 9-15 Jahre nicht signifikant waren (s. supplemental Fig. 1²²).

Diese Ergebnisse legen einen starken Einfluss der Pubertät auf die Knochenstruktur der LS nahe, der bei Mädchen noch ausgeprägter zu sein scheint als bei Jungen. Weitere Studien, die den Verlauf des TBS bei Kindern und Jugendlichen untersuchten, kamen zum Teil zu ähnlichen Ergebnissen:

In einer Studienpopulation libanesischer Schulkinder zwischen 10-17 Jahren (n=338) begann der TBS bei Jungen ab einem Wendepunkt bei 13 Jahren bis zum Alter von 17 Jahren anzusteigen.¹⁶ Bei Mädchen stieg der TBS kontinuierlich zwischen 10-17 Jahren. Mädchen hatten signifikant höhere TBS-Werte als Jungen und die proportionale Zunahme des TBS zwischen 10-11 Jahren und 16-17 Jahren betrug bei Mädchen 14% und bei Jungen 6,5%. Zu Beginn der Studie zeigte sich ein signifikanter Anstieg des TBS von frühen zu späten Tanner-Stadien bei beiden Geschlechtern. Ein Jahr nach Studienbeginn waren die Unterschiede des prozentualen TBS-Anstiegs nach Tanner-Stadien signifikant bei Mädchen, nicht aber bei Jungen.

Hyde et al. werteten TBS-Messungen von Kindern im Alter von 11 Jahren (n=195) aus.²¹ Der mediane TBS war bei Mädchen in weiter fortgeschrittenen Pubertätsstadien (selbstberichtete Tanner-Stadien) signifikant höher als in frühen Pubertätsstadien. Dieser Unterschied wurde bei Jungen nicht beobachtet. In dieser Studie war der mediane TBS bei 11-jährigen Jungen höher als bei Mädchen.

Auch in einer Studienpopulation von Mädchen mit Anorexia nervosa (n=202) zwischen 10-19 Jahren hatten Mädchen in fortgeschrittenen Pubertätsstadien (Tanner IV-V) signifikant höhere TBS Werte als Mädchen in frühen Pubertätsstadien (Tanner II-III) (1,321 vs. 1,259; p=0,002).²⁰

Die TBS-Daten der spanischen Studienpopulation von Del Rio et al. zeigten bei beiden Geschlechtern einen präpubertären Abfall des TBS mit einem Tiefpunkt zwischen 5-9 Jahren. Mit Pubertätsbeginn stieg der TBS ebenfalls bei beiden Geschlechtern an bis zum Alter von 17 Jahren.¹¹⁵

Fig. 2²² zeigt den Verlauf der Daten von Del Rio et al. im Vergleich zur untersuchten Studienpopulation mit CP. Im Allgemeinen verhielt sich der TBS in den beiden Studienpopulationen ähnlich. Allerdings war ein präpubertärer Abfall des TBS bei Jungen mit CP weniger und bei Mädchen mit CP überhaupt nicht ersichtlich.

Aufgrund der Variabilität des chronologischen Alters bei Pubertätsbeginn und der großen Spannbreite der Reifestadien, schlugen Guagnelli et al. vor, den TBS bei Kindern basierend auf dem Knochenalter zu evaluieren.¹⁸ Das Ziel deren Arbeit war zu eruieren, ob es sich bei dem beobachteten präpubertären Abfall des TBS¹¹⁵ um ein Artefakt handelt, oder ob dieser durch ein biologisches Korrelat der trabekulären Mikroarchitektur bedingt wird. In deren Studie zeigte sich bei Mädchen (n=269) ein präpubertärer Abfall des TBS (nach chronologischem Alter), der nach Angleichung an das Knochenalter nicht mehr ersichtlich war. Bei Jungen (n=296) war weder nach chronologischem Alter, noch nach Knochenalter, ein präpubertärer Abfall des TBS erkennbar.¹⁸

Die Evaluation des TBS nach Knochenalter wäre zwar ein valider Ansatz, um Unterschiede in der pubertären Reife auszugleichen, würde allerdings zusätzliche Röntgenaufnahmen der Hand bei den Patienten erfordern. In der Studienpopulation mit CP wurde das Knochenalter nicht erhoben. Der leichte präpubertäre Abfall des TBS bei Jungen mit CP würde sich bei einer Anpassung an das Knochenalter möglicherweise abschwächen.

Bei pQCT-Messungen des distalen Radius fiel allerdings die trabekuläre vBMD bei Jungen im Alter von ca. 6-7 bis 8-9 Jahren ebenfalls um etwa 10% ab, während Mädchen nur einen geringen Abfall zeigten.¹¹⁹ Auch in einigen QCT-Arbeiten konnte ein vorübergehender Abfall

der trabekulären Knochendichte der LS bei Jungen und / oder Mädchen beobachtet werden.^{120–122}

Zumindest in einer gesunden Studienpopulation sollte der Unterschied von chronologischem Alter zu Knochenalter normalverteilt sein, wodurch sich Unterschiede in der pubertären Reife ausgleichen müssten. Ob es sich bei dem präpubertären Abfall des TBS um eine Verzerrung durch unterschiedliche Reifestadien handelt, oder ob dieser Veränderungen der trabekulären Mikroarchitektur widerspiegelt, muss noch weiter untersucht werden.

Der TBS zeigte in dieser und den genannten Studien einen Anstieg ab dem Alter des Pubertätseintritts. Bei Mädchen zeichnete sich ein stärkerer Anstieg des TBS ab, was auf Unterschiede in der pubertären Knochenreife der LS zwischen Mädchen und Jungen hindeutet.

Dass die Pubertät einen geschlechtsspezifischen Einfluss auf die Knochenentwicklung nimmt, ist bekannt. Ganzkörper-DXA-Messungen zeigten, dass Mädchen ab etwa 11-12 Jahren beginnen, mehr Knochenmasse (BMC) pro Muskelmasse (Lean Body Mass) aufzubauen als zuvor und als Jungen mit gleicher Muskelmasse. Da die Muskelmasse bei Mädchen ab etwa 14-15 Jahren ein Plateau erreicht und bei Jungen noch länger ansteigt, erreichen Jungen trotzdem insgesamt eine größere Knochenmasse.¹²³ Schönau et al. untersuchten dies genauer anhand von pQCT-Messungen des Unterarms. Die kortikale Knochenfläche (*cortical area*, (CA)) des Radius korrelierte bei allen Teilnehmern stark mit der Muskelfläche (*muscle area*, (MA)) und vor Pubertätsbeginn zeigten Mädchen und Jungen ein ähnliches Verhältnis von CA zu MA. Während der Pubertät nahm die CA bei Mädchen schneller zu als zuvor, was in einem höheren Quotienten von CA/MA bei Mädchen und Frauen nach der Pubertät, im Vergleich zu den männlichen Teilnehmern, resultierte. Die höhere CA pro MA bei Mädchen war nicht auf die periostale Erweiterung des Kortex, sondern auf endostale Apposition zurückzuführen.¹²⁴

Postpubertäre Mädchen hatten also bei einer gegebenen Muskelmasse eine höhere Knochenmasse als Jungen. Weitere pQCT Untersuchungen des Radius zeigten allerdings, dass Jungen über 11 Jahre bzw. ab Tanner Stadium II bei gleicher Knochenmasse stärkere Knochen aufwiesen als Mädchen. Dies ist durch die unterschiedliche Verteilung der Knochenmasse zu erklären: Vor Pubertätsbeginn findet bei beiden Geschlechtern periostale Apposition und endostale Resorption am Knochenkortex statt. Während der Pubertät beginnen Mädchen Knochenmaterial endokortikal anzulagern, wo es die Stabilität des Knochens nur wenig beeinflusst. Bei Jungen wird der Kortex noch länger als bei Mädchen periostal erweitert, wo die Wirkung auf die Knochenstärke am größten ist. Dies führt schließlich zu größeren und stärkeren Knochen bei Männern.¹²⁵

Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede in der pubertären Knochenentwicklung scheinen zumindest zum Teil mit der vermehrten Sekretion von Östrogenen oder verwandten Faktoren bei Mädchen zusammenzuhängen. Eine Hypothese lautet, dass Östrogene die Sensitivität des Mechanostaten beeinflussen, indem die Remodeling-Schwelle herabgesetzt wird. Dadurch nimmt die Knochenmasse bei Mädchen während der Pubertät schneller zu, da bei gleichbleibendem Knochenaufbau (Modeling) weniger Remodeling-gesteuerter Knochenabbau stattfindet.^{123,124}

Es wird vermutet, dass das zusätzliche Knochenmaterial bei Mädchen als Calciumreservoir für spätere Schwangerschaften und Stillperioden dient.^{123,125}

Der frühere und stärkere Anstieg des TBS bei Mädchen während der Pubertät, der sich in dieser und weiteren Studien^{16,18,21,126} zeigte, könnte möglicherweise die Östrogenwirkung auf die endokortikale und / oder die trabekuläre Knochenmasse in der Wirbelsäule widerspiegeln. Unter Annahme der obigen Hypothese wäre es denkbar, dass es auch im Bereich der Trabekel durch eine geringere Remodeling-Rate zu einer stärkeren Anhäufung von Knochenmasse bei Mädchen kommt.

Am distalen Radius zeigte die trabekuläre vBMD bei Mädchen keinen Anstieg mit zunehmendem Alter und nur einen geringfügigen Anstieg bei Jungen über 15 Jahren.¹¹⁹

Dagegen zeigten Gilsanz et al. bereits 1988 den Einfluss der Pubertät auf die trabekuläre Knochendichte der Lendenwirbelkörper anhand von QCT-Messungen bei Kindern ohne Vorerkrankungen (n=101). In den Altersgruppen von 2,4 Jahren bis etwa 12,5 Jahren veränderte sich die trabekuläre Knochendichte nur wenig und zeigte dann zwischen 12,5 und 15,5 Jahren einen starken Anstieg.¹²¹ In einer longitudinalen Studie (n=40) nahm die trabekuläre Knochendichte der LS ebenfalls im Laufe der pubertären Entwicklung (Tanner Stadien II-V) zu.¹²⁷

In diesen und einer weiteren QCT-Studie zeigte sich allerdings kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf die trabekuläre Knochendichte der LS – weder vor noch während der Pubertät.^{121,127,128}

Lediglich die Querschnittsfläche (*cross sectional area*, (CSA)) der Wirbelkörper unterschied sich signifikant zwischen den Geschlechtern und war bei präpubertären Mädchen im Durchschnitt um 11% kleiner als bei Jungen (gepaart nach Alter, Körpergröße und Gewicht; bei ähnlicher paravertebraler Muskelmasse).¹²⁸ Die geschlechtsspezifischen Unterschiede der CSA der Lendenwirbelkörper nahmen in der longitudinalen Studie während der pubertären Entwicklung weiter zu.¹²⁷

2009 publizierten Gilsanz et al. QCT Referenzwerte der trabekulären Knochendichte der LS einer großen Studienpopulation (n=1222) zwischen 5-21 Jahren. Zwischen 5-10 Jahren zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Bei Mädchen erfolgte ein Anstieg der trabekulären Knochendichte zwischen 10-15 Jahren, bei Jungen zwischen 12-17 Jahren. Die prozentuale Zunahme der trabekulären Knochendichte war bei beiden Geschlechtern ähnlich (23,7% bei Jungen; 22,2% bei Mädchen) und ab ca. 17 Jahren waren keine Unterschiede mehr zwischen den Geschlechtern erkennbar.¹²⁹

Diese QCT-Studien zeigen also eine Zunahme der trabekulären Knochendichte der LS während der Pubertät, jedoch keinen stärkeren Anstieg bei Mädchen als bei Jungen. Allerdings wurde in den Studien nur die absolute trabekuläre Knochendichte, nicht aber das Verhältnis von trabekulärer Knochendichte zur Muskelmasse untersucht. Ein stärkerer Anstieg der trabekulären Knochendichte pro Muskelmasse bei Mädchen während der Pubertät könnte ggf. durch einen größeren Anteil an Muskelmasse bei Jungen maskiert werden.¹²³

Berthold et al. analysierten ebenfalls die trabekuläre Knochendichte bei Kindern und Jugendlichen (n=28; 15 Jungen (3-17 Jahre) und 13 Mädchen (2-14 Jahre)) sowie jungen Erwachsenen (n=17) mittels QCT-Messungen der LS.¹³⁰

Bei präpubertären Kindern (Jungen bis 11 Jahre, Mädchen bis 10 Jahre) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen und das Alter hatte keinen signifikanten Einfluss auf die trabekuläre Knochendichte.

In der Gruppe pubertärer Kinder hingegen hatten weibliche Teilnehmerinnen eine signifikant höhere trabekuläre Knochendichte als männliche Teilnehmer ($p < 0,001$). Zudem zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen pubertären und ausgewachsenen weiblichen Teilnehmerinnen ($p < 0,001$), während die Unterschiede bei den männlichen Teilnehmern nicht signifikant waren. Die trabekuläre Knochendichte war bei jungen Frauen nach der Pubertät um ca. 26%, bei jungen Männern um ca. 9% höher als vor der Pubertät. Das Wirbelkörpervolumen war in der präpubertären Gruppe etwa gleich bei beiden Geschlechtern; während der Pubertät und bei ausgewachsenen männlichen Probanden war es deutlich größer als bei weiblichen Teilnehmerinnen.

Diese Studie zeigte also ähnliche geschlechtsspezifische Unterschiede der trabekulären Knochendichte der LS ab der Pubertät, wie die Studien zum Verlauf des TBS bei Kindern und Jugendlichen. Allerdings wurde hier nur eine relativ kleine Studienpopulation untersucht.

Die ISCD wiederum bildete in einem Positionspapier den Verlauf unveröffentlichter QCT Referenzdaten der trabekulären LS-vBMD der *Mindways* Software ab, der sich deutlich von den Ergebnissen der genannten QCT-Studien unterscheidet.

Mädchen zeigen ab dem Kleinkindalter bis etwa 17 Jahren einen gleichbleibenden Anstieg und danach einen Abfall der trabekulären vBMD. Jungen zeigen zunächst nur einen geringen Anstieg bis ca. 12-13 Jahre, dann einen steilen Anstieg bis ca. 15 Jahren, und schließlich eine Abnahme der trabekulären vBMD. Allerdings fehlen genauere Angaben zur Methodik und Studienpopulation.¹³¹

Die unterschiedlichen Ergebnisse der QCT Studien können möglicherweise durch Unterschiede in den Erhebungsmethoden der trabekulären Knochendichte, oder in der Größe und Zusammensetzung der Studienpopulationen bedingt sein.

Zusammenfassend scheint die Pubertät einen maßgeblichen Einfluss auf die trabekuläre Knochenstruktur der LS zu haben. Die trabekuläre Knochendichte der LS nimmt während der Pubertät zu, was durch den Anstieg des TBS vermutlich widerspiegelt wird. Es bleibt unklar, wie sich die trabekuläre Mikroarchitektur der LS vor der Pubertät verändert und ob es während der Pubertät bei Mädchen unter Östrogeneinfluss zu einer stärkeren Zunahme der trabekulären Knochenmasse kommt.

Daher wird weitere Forschung benötigt, um zu beurteilen, wie sich die präpubertäre und pubertäre Knochenreifung in der Wirbelsäule genau abspielt und wodurch der stärkere TBS-Anstieg bei Mädchen verursacht wird.

4.2. TBS bei Kindern mit CP im Vergleich zu einer Referenzpopulation ohne Einschränkungen

Im Vergleich zu den TBS-Daten von Kindern und Jugendlichen ohne Einschränkungen von Del Rio et al.¹¹⁵ zeigte die Studienpopulation mit CP insgesamt ähnliche mittlere TBS-Werte (s.Fig.2²²). Da keines der Kinder in der Studienpopulation mit CP Frakturen aufwies, erscheinen die Ergebnisse plausibel.

Die niedrigeren TBS-Werte bei Mädchen mit CP zwischen 9-16 Jahren (s.Fig.2) könnten möglicherweise in einer verzögerten pubertären Reifung bei Kindern und Jugendlichen mit CP begründet sein. In einer Studie von Worley et al. begann die Pubertät bei Kindern mit CP (n=207) früher, endete aber später als in der Allgemeinbevölkerung. Bei Mädchen mit CP lag das mediane Alter bei Eintreten der Menarche bei 14 Jahren – 1,3 Jahre später als in der Referenzpopulation.¹³²

Dowthwaite et al. fanden bei Mädchen im ersten Jahr nach Eintreten der Menarche (n=44, 11-13 Jahre) eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Alter bei der Menarche und den TBS-Rohdaten ($r=-0,34$; $p=0,02$) sowie einen ähnlichen Trend für den TBS nach Weichteilkorrektur ($r=-0,29$; $p<0,06$).¹⁹

In der libanesischen Studienpopulation sowie in der Studienpopulation von Patientinnen mit Anorexia nervosa hatten Mädchen nach der Menarche signifikant höhere TBS-Werte als vor der Menarche.^{16,20}

Daher wäre ein Zusammenhang denkbar. Dies konnte allerdings nicht genauer analysiert werden, da in der Studienpopulation mit CP weder das Alter bei Eintreten der Menarche noch differenzierte Tanner-Stadien erhoben wurden.

Inwiefern die geringeren TBS-Werte der älteren Mädchen mit CP von klinischer Relevanz sind, ist unklar, da bei Kindern und Jugendlichen der Zusammenhang zwischen TBS und Frakturrisiko noch nicht untersucht wurde. Bei postmenopausalen Frauen und älteren Männern zeigten longitudinale Studien, dass jeder Abfall des TBS um eine Standardabweichung (SD) mit einem um 20-50% (Frauen) bzw. 30-40% (Männer) erhöhten Risiko für bestimmte osteoporotische Frakturen assoziiert war.^{6,107,108,112}

Weitere Studien werden benötigt, um zu evaluieren, warum Mädchen zwischen 9-16 Jahren niedrigere TBS-Werte aufweisen; ob und bis zu welchem Zeitpunkt der TBS von Mädchen ohne Einschränkungen wieder aufgeholt wird und, ob Mädchen mit CP in diesen Altersgruppen vermehrt Frakturen aufweisen.

4.3. Einfluss der Mobilität bei Kindern mit CP auf den TBS

In einigen Publikationen wird von einer Assoziation von höheren GMFCS Levels mit niedrigeren aBMD Z-Scores berichtet.^{9,63,68} Auch in dieser Studienpopulation waren die LS-aBMD Z-Scores signifikant niedriger bei den Kindern der GMFCS Levels III-V als in den GMFCS Levels I-II. Dass die Knochenmasse bei Kindern mit stärker eingeschränkter Mobilität geringer ist, kann anhand der funktionellen Muskel-Knochen-Einheit erklärt werden (s. Kapitel 2.2.2.).

Überraschenderweise zeigten sich allerdings keine signifikanten Unterschiede des altersadaptierten TBS Z-Scores zwischen den GMFCS Levels I-II und III-V (s.Fig.4²²). Die Homogenität der trabekulären Mikroarchitektur der Wirbelsäule scheint demnach bei Kindern mit CP auch bei stärkerer Einschränkung der Mobilität erhalten zu bleiben.

Wren et al. verglichen 37 Kinder mit CP (GMFCS Levels I-IV) und eine Kontrollgruppe von 37 Kindern ohne Einschränkungen in einer QCT-Studie bezüglich der Unterschiede in der trabekulären vBMD und der CSA der LS.¹³³ Bei den Teilnehmern mit CP wurde auch die Tibia untersucht.

Die Kinder mit CP, vor allem der GMFCS Levels III-IV, hatten signifikant kleinere Wirbelkörper (L3) als die Kontrollgruppe ($p=0,02$). Es zeigte sich allerdings kein Unterschied in der trabekulären vBMD der LS zwischen den Teilnehmern mit CP und der Kontrollgruppe ($p=0,49$) oder zwischen den GMFCS Levels ($p=0,93$).

In der Tibia war bei den Kindern mit CP ein Trend von abnehmender vBMD mit zunehmendem GMFCS-Level zu verzeichnen ($p=0,09$). Die Knochengröße der Tibia nahm ebenfalls mit zunehmenden GMFCS Levels ab, auch nach Anpassung an Gewicht, Körpergröße und Geschlecht ($p=0,02$).

Dies stimmt mit den unbeeinträchtigten altersadaptierten TBS Z-Scores bei den Kindern der höheren GMFCS Levels überein, ebenso wie mit den zuvor erwähnten Studien zur Knochenstruktur der Extremitäten bei Kindern mit CP (s.Kapitel 2.3.2.1.2).^{98,99}

In einer Studie von Henderson et al. waren in einer Studienpopulation mit moderater bis schwerer CP ebenfalls die aBMD-Werte des distalen Femurs (mittlerer aBMD Z-Score $-3,5 \pm 0,2$) niedriger als die der LS (mittlerer LS-aBMD Z-Score $-2,0 \pm 0,1$).⁶⁸

In Zusammenschau deuten die Ergebnisse dieser und der genannten Studien darauf hin, dass die Knochenstruktur der LS bei Kindern mit CP auch bei höheren GMFCS Levels erhalten bleibt, während die langen Röhrenknochen der Extremitäten stärker beeinträchtigt zu sein scheinen. Dies stimmt auch mit den in der Literatur berichteten Frakturlokalisationen bei Kindern mit CP überein.^{1,2,60} In einer Studie von Presedo et al. machten Wirbelkörperfrakturen

lediglich 2% von insgesamt 238 behandelten Frakturen bei Kindern mit CP aus.² Bei Uddenfeldt Wort et al. wurde bei insgesamt 103 aufgetretenen Frakturen von keinen Wirbelkörperfrakturen berichtet.¹

Der Grund für dieses Muster könnte sein, dass die mechanische Belastung der Wirbelsäule bei Kindern mit CP physiologischer ist (z.B. durch das Sitzen in einem Rollstuhl), als in den unteren Extremitäten. Die Unterschiede der LS-aBMD Z-Scores zwischen den GMFCS Levels könnten zumindest zum Teil durch die geringere Größe der Wirbelkörper bei höheren GMFCS Levels bedingt sein, da die Kinder der höheren GMFCS Levels signifikant kleiner waren (s. *Baseline demographics*²²).

Trinh et al. publizierten eine Studie, in der die Anwendung des TBS bei Erwachsenen mit CP untersucht wurde (n=43, medianes Alter 25 Jahre). Im Gegensatz zu Kindern mit CP hatten die erwachsenen Studienteilnehmer der GMFCS Levels IV-V signifikant niedrigere TBS-Werte als die GMFCS Levels I-III (p=0,019). 55,8% der Patienten hatten TBS-Werte, die auf ein mittleres oder hohes Risiko für Frakturen hinwiesen, definiert als TBS<1,31.¹³⁴

Auch wenn dies noch genauer untersucht werden muss, können die Ergebnisse der beiden Studien aufgrund von Unterschieden in den Studienpopulationen und den Ausschlusskriterien nicht vollumfänglich verglichen werden. Generell haben Kinder im Wachstum höhere Modeling-Raten⁷², wodurch Belastungsunterschiede zwischen den GMFCS Levels möglicherweise besser kompensiert werden können. In dieser Studie wurden Kinder mit Begleitmedikation, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen (z.B. Kortikosteroide), ausgeschlossen. Des Weiteren handelte es sich um Kinder ohne Frakturanamnese und die DXA-Aufnahmen erfolgten ohne klinische Indikation. Bei der erwachsenen Studienpopulation handelte es sich dagegen um indizierte DXA-Messungen, u.a. bei Frakturen oder Hypogonadismus. Außerdem wurden in dieser Studie die GMFCS Levels I-II und III-V verglichen, während Trinh et al. die GMFCS Levels I-III und IV-V verglichen. Letztlich war die Studienpopulation von Trinh et al. kleiner (17 vs. 26 Patienten).

4.4. Abhängigkeit des TBS von Körpergröße und -komposition

Bezüglich der Korrelationen zwischen TBS und anthropometrischen sowie densitometrischen Parametern werden widersprüchliche Ergebnisse in der Literatur gefunden.

Die meisten Studien fanden signifikante Korrelationen zwischen dem TBS und der LS-aBMD ($r=0,18-0,49$ bei Jungen, $r=0,32-0,81$ bei Mädchen)^{16,17,19-21,126}, und zwischen dem TBS und dem LS-aBMD Z-Score ($r=0,44-0,65$ bei Mädchen^{17,19,20}, keine Daten für Jungen). Der Zusammenhang zwischen TBS und Körpergröße wurde zum Teil als nicht signifikant berichtet^{19,21}, teils fanden sich signifikante positive Korrelationen ($r=0,23-0,61$ bei Mädchen^{16,17,21} und $r=0,23$ bei Jungen¹⁶). TBS und BMI zeigten ebenfalls teilweise keinen signifikanten Zusammenhang^{16,19,21}, teils signifikante positive oder negative Korrelationen ($r=-0,12$ ¹²⁶; $r=0,26-0,57$ ^{16,17,21} bei Mädchen und $r=-0,16$ ¹²⁶ bei Jungen).

Allerdings wurden in keiner der genannten Studien die Korrelationen zwischen dem altersadaptierten TBS Z-Score und den altersadaptierten Z-Scores für Größe (HAZ), BMI (BAZ) oder LS-aBMD untersucht. Da der TBS insgesamt einen Anstieg mit dem Alter zeigte, wurden in dieser Studie die altersadaptierten TBS Z-Scores, basierend auf den Daten von Del Rio et al.¹²⁶, genutzt, um ein Altersbias in der Analyse zu vermeiden.

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem TBS Z-Score und HAZ.

Der TBS Z-Score korrelierte leicht mit dem BAZ bei Jungen ($r^2=0,029$), nicht aber bei Mädchen. Im Gegensatz dazu korrelierte der LS-aBMD Z-Score bei beiden Geschlechtern signifikant mit dem HAZ ($r^2=0,202$ bei Mädchen, $r^2=0,230$ bei Jungen) und BAZ ($r^2=0,199$ bei Mädchen, $r^2=0,193$ bei Jungen) (s.Fig.3 und supplemental Fig.2²²).

Zwischen TBS bzw. TBS Z-Score und LS-aBMD bzw. LS-aBMD Z-Score zeigten sich nur geringe Korrelationen.

Die Diskrepanzen in den Korrelationen mit den anthropometrischen Parametern (bei TBS Z-Score und LS-aBMD Z-Score) und die geringe Korrelation des TBS Z-Scores mit dem LS-aBMD Z-Score deuten darauf hin, dass der TBS auch in der pädiatrischen Anwendung einen diagnostischen Mehrwert zur konventionellen DXA-Messung beitragen könnte. Der TBS Z-Score scheint unabhängiger von HAZ und BAZ zu sein, und daher weniger von der Körpergröße und -komposition verzerrt zu werden als der LS-aBMD Z-Score. Dies könnte insbesondere bei pädiatrischen Risikopopulationen wie Kindern mit CP von Nutzen sein, die oft kleiner sind und eine andere Körperzusammensetzung haben als gleichaltrige Kinder ohne Einschränkungen.²³

Vor allem das Größenbias ist ein bekanntes Problem der aBMD-Messung, das auf der Erhebungsmethode basiert (s. Kapitel 2.3.2.1.1.).⁸ Der TBS scheint dahingegen unbeeinflusst von einem vermehrten Knochenvolumen pro Projektionsfläche zu bleiben.

Von der Anwendung des TBS bei Erwachsenen ist bekannt, dass eine übermäßige Weichteilanteilüberlagerung in der untersuchten Region zu einer Verringerung der TBS-Rohdaten führen kann.⁶ Bei der in dieser Studie angewandten Weichteilkorrektur (s. *Patients and Methods*²²) konnte ein solcher Zusammenhang nicht gefunden werden. Allerdings handelte es sich hier auch um eine im Durchschnitt untergewichtige Studienpopulation (mittlerer BMI 16,39 ±3,26). Daher werden weitere Studien benötigt, um dies zu bestätigen.

Die Berücksichtigung des TBS als unabhängigen Knochenstrukturindex könnte helfen, die Gesamtevaluation von LS-DXA-Messungen im pädiatrischen Kontext zu verbessern. Der potenzielle Nutzen des TBS in der Evaluation der Knochengesundheit von Kindern und Jugendlichen sollte daher in Zukunft noch weiter erforscht werden – insbesondere, ob die zusätzliche Evaluation des TBS die Vorhersage von pathologischen Frakturen bei Risikopopulationen wie Kindern mit CP verbessern kann. Zum jetzigen Zeitpunkt liegen noch keine Daten für den Zusammenhang zwischen TBS und Frakturhäufigkeit bei Kindern vor.

4.5. Limitationen

Einige Limitationen dieser Arbeit müssen berücksichtigt werden.

Die Studienpopulation setzte sich aus Teilnehmern eines intensiven Rehabilitationsprogramms zusammen und ist möglicherweise nicht repräsentativ für sämtliche Kinder und Jugendliche mit CP (Stichprobenverzerrung).

Des Weiteren wurden die Ein- und Ausschlusskriterien retrospektiv basierend auf den Patientenakten angewandt. In der Anamnese wurde zwar die Krankengeschichte erfragt, allerdings können in einzelnen Fällen bspw. Frakturen vergessen worden sein.

Der Pubertätsstatus wurde lediglich anhand der Einschätzung der Eltern oder der Betreuungsperson erhoben (Pubertätsanzeichen vorhanden ja/nein) und war daher nicht so genau und differenziert wie eine körperliche Untersuchung und Klassifikation nach Tanner-Stadien.¹³⁵

Diese Studie kann keine Daten über die Frakturvorhersagefähigkeit des TBS bei Kindern und Jugendlichen beitragen, da bei keinem der Studienteilnehmer Frakturen dokumentiert waren.

Ebenso wenig kann die Aussage des TBS über die Knochenstruktur der LS bei Kindern und Jugendlichen mit CP in dieser Arbeit verifiziert werden, da keine ergänzenden QCT-Messungen o.ä. durchgeführt wurden.

4.6. Fazit

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hin, dass Kinder und Jugendliche mit CP ohne Frakturanamnese oder Knochenerkrankungen eine normale, homogene trabekuläre Mikroarchitektur der LS aufweisen, trotz der geringeren Mobilität.

Die Zunahme des TBS mit dem Alter sowie Unterschiede zwischen den Geschlechtern scheinen hauptsächlich durch den Pubertätsbeginn gesteuert zu sein.

Der TBS Z-Score korrelierte nur wenig mit dem LS-aBMD Z-Score. Zudem scheint der TBS unabhängiger von anthropometrischen Parametern zu sein als die LS-aBMD. Daher kann der TBS möglicherweise auch bei Kindern und Jugendlichen als unabhängiger Parameter zusätzliche Informationen zur Knochenstruktur, ergänzend zur konventionellen DXA-Messung beitragen und die Evaluation der Knochengesundheit bei pädiatrischen Risikopopulationen verbessern.

Für eine standardisierte Anwendung des TBS in der Kinderheilkunde wird allerdings weitere Forschung benötigt sowie eine kommerziell erhältliche pädiatrische Softwareversion und publizierte Referenzdaten. Und vor allen Dingen muss die Frakturvorhersagefähigkeit des TBS bei Kindern und Jugendlichen in longitudinalen Studien evaluiert werden.

5. Literaturverzeichnis

- 1 Uddenfeldt Wort U, Nordmark E, Wagner P, Düppe H, Westbom L. Fractures in children with cerebral palsy: a total population study. *Dev Med Child Neurol* 2013; **55**: 821–7.
- 2 Presedo A, Dabney KW, Miller F. Fractures in patients with cerebral palsy. *J Pediatr Orthop* 2007; **27**: 147–53.
- 3 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. *J Clin Densitom* 2014; **17**: 281–94.
- 4 Messina C, Lastella G, Sorce S, *et al.* Pediatric dual-energy X-ray absorptiometry in clinical practice: What the clinicians need to know. *Eur J Radiol* 2018; **105**: 153–61.
- 5 Knoop K, Hoyer-Kuhn H, Schönau E, Semler JO. Sinn und Nutzen der Knochendichtemessung in der Pädiatrie. *Pädiatr Prax* 2014; **83**: 111–20.
- 6 Silva BC, Broy SB, Boutroy S, Schousboe JT, Shepherd JA, Leslie WD. Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: the 2015 ISCD Official Positions Part 2: Trabecular Bone Score. *J Clin Densitom* 2015; **18**: 309–30.
- 7 Ackerman A, Thornton JC, Wang J, Pierson RN, Horlick M. Sex Difference in the Effect of Puberty on the Relationship between Fat Mass and Bone Mass in 926 Healthy Subjects, 6 to 18 Years Old. *Obesity* 2006; **14**: 819–25.
- 8 Schoenau E, Saggese G, Peter F, *et al.* From Bone Biology to Bone Analysis. *Horm Res* 2004; **61**: 257–69.
- 9 Duran I, Katzmann J, Martakis K, Stark C, Semler O, Schoenau E. Individualized evaluation of lumbar bone mineral density in children with cerebral palsy. *Arch Osteoporos* 2018; **13**: 120.
- 10 Zhu K, Briffa K, Smith A, *et al.* Gender differences in the relationships between lean body mass, fat mass and peak bone mass in young adults. *Osteoporos Int* 2014; **25**: 1563–70.
- 11 Berenson AB, Breitkopf CR, Newman JL, Rahman M. Contribution of Fat-Free Mass and Fat Mass to Bone Mineral Density Among Reproductive-Aged Women of White, Black, and Hispanic Race/Ethnicity. *J Clin Densitom* 2009; **12**: 200–6.
- 12 Frost HM, Schönau E. The 'Muscle-Bone Unit' in Children and Adolescents: A 2000 Overview. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; **13**: 571–90.
- 13 Pothuaud L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: Applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone* 2008; **42**: 775–87.
- 14 Silva BC, Leslie WD, Resch H, *et al.* Trabecular bone score: A noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res* 2014; **29**: 518–30.

- 15 Rehberg M, Winzenrieth R, Hoyer-Kuhn H, Duran I, Schoenau E, Semler O. TBS as a Tool to Differentiate the Impact of Antiresorptives on Cortical and Trabecular Bone in Children With Osteogenesis Imperfecta. *J Clin Densitom* 2019; **22**: 229–35.
- 16 Shawwa K, Arabi A, Nabulsi M, *et al.* Predictors of trabecular bone score in school children. *Osteoporos Int* 2016; **27**: 703–10.
- 17 Donaldson AA, Feldman HA, O'Donnell JM, Gopalakrishnan G, Gordon CM. Spinal Bone Texture Assessed by Trabecular Bone Score in Adolescent Girls With Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**: 3436–42.
- 18 Guagnelli MA, Winzenrieth R, Lopez-Gonzalez D, McClung MR, Del Rio L, Clark P. Bone age as a correction factor for the analysis of trabecular bone score (TBS) in children. *Arch Osteoporos* 2019; **14**: 26.
- 19 Dowthwaite JN, Winzenrieth R, Binkley N, Krueger D, Scerpella TA. A focused evaluation of lumbar spine trabecular bone score in the first year post-menarche. *Arch Osteoporos* 2017; **12**: 90.
- 20 Levy-Shraga Y, Tripto-Shkolnik L, David D, Vered I, Stein D, Modan-Moses D. Low trabecular bone score in adolescent female inpatients with anorexia nervosa. *Clin Nutr* 2019; **38**: 1166–70.
- 21 Hyde NK, Brennan-Olsen SL, Wark JD, Hosking SM, Holloway KL, Pasco JA. Maternal vitamin D and offspring trabecular bone score. *Osteoporos Int* 2017; **28**: 3407–14.
- 22 Rehberg M, Azim M, Martakis K, *et al.* Bone Microarchitecture Assessed by Trabecular Bone Score Is Independent of Mobility Level or Height in Pediatric Patients with Cerebral Palsy. *J Bone Miner Res* 2020; **00**: 1–10.
- 23 Colver A, Fairhurst C, Pharoah POD. Cerebral palsy. *Lancet* 2014; **383**: 1240–9.
- 24 Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, *et al.* Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol* 2005; **47**: 571–6.
- 25 Cans C, Dolk H, Platt M, Colver A, Prasauskene A, Krägeloh-Mann I. Recommendations from the SCPE collaborative group for defining and classifying cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2007; **49**: 35–8.
- 26 Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M. A report: The definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol* 2007; **49**: 8–14.
- 27 Cans C. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol* 2000; **42**: 816–24.
- 28 Yeargin-Allsopp M, Van Naarden Braun K, Doernberg NS, Benedict RE, Kirby RS, Durkin MS. Prevalence of Cerebral Palsy in 8-Year-Old Children in Three Areas of the United States in 2002: A Multisite Collaboration. *Pediatrics* 2008; **121**: 547–54.
- 29 Stanley FJ, Watson L. Trends in perinatal mortality and cerebral palsy in Western Australia, 1967 to 1985. *Br Med J* 1992; **304**: 1658–63.

- 30 Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991-94. *Acta Paediatr* 2001; **90**: 271–7.
- 31 Pharoah POD, Cooke T, Johnson MA, King R, Mutch L. Epidemiology of cerebral palsy in England and Scotland, 1984-9. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* 1998; **79**: F21–5.
- 32 Reddihough DS, Collins KJ. The epidemiology and causes of cerebral palsy. *Aust J Physiother* 2003; **49**: 7–12.
- 33 Wimalasundera N, Stevenson VL. Cerebral palsy. *Pract Neurol* 2016; **16**: 184–94.
- 34 Ashwal S, Russman BS, Blasco PA, *et al.* Practice Parameter: Diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2004; **62**: 851–63.
- 35 Krägeloh-Mann I, Cans C. Cerebral palsy update. *Brain Dev* 2009; **31**: 537–44.
- 36 Johnson A, Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol* 2002; **44**: 633–40.
- 37 Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russelt D, Wood E, Galuppi B. Development and Reliability of a System to Classify Gross Motor Function in Children with Cerebral Palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997; **39**: 214–23.
- 38 Reid B, Willoughby K, Harvey A, Graham K, The Royal Children’s Hospital Melbourne. GMFCS E & R: Descriptors and illustrations. Illustrations Version 2. https://canchild.ca/system/tenon/assets/attachments/000/002/114/original/GMFCS_English_Illustrations_V2.pdf (zuletzt abgerufen am 17.03.2022). GMFCS descriptors: Palisano *et al.* (1997) *Dev Med Child Neurol* 39:214–23.
- 39 Beckung E, Hagberg G. Neuroimpairments, activity limitations, and participation restrictions in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2002; **44**: 309–16.
- 40 Eliasson AC, 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.
- 41 Hollung SJ, Bakken IJ, Vik T, *et al.* Comorbidities in cerebral palsy: a patient registry study. *Dev Med Child Neurol* 2020; **62**: 97–103.
- 42 Fauconnier J, Dickinson HO, Beckung E, *et al.* Participation in life situations of 8-12 year old children with cerebral palsy: cross sectional European study. *BMJ* 2009; **338**: b1458.
- 43 Novak I, Hines M, Goldsmith S, Barclay R. Clinical Prognostic Messages From a Systematic Review on Cerebral Palsy. *Pediatrics* 2012; **130**: e1285–312.
- 44 Delacy MJ, Reid SM, Australian Cerebral Palsy Register Group. Profile of associated impairments at age 5 years in Australia by cerebral palsy subtype and Gross Motor

- Function Classification System level for birth years 1996 to 2005. *Dev Med Child Neurol* 2016; **58 Suppl 2**: 50–6.
- 45 Horber V, Fares A, Platt MJ, Arnaud C, Krägeloh-Mann I, Sellier E. Severity of Cerebral Palsy-The Impact of Associated Impairments. *Neuropediatrics* 2020; **51**: 120–8.
- 46 Sellier E, Uldall P, Calado E, *et al.* Epilepsy and cerebral palsy: Characteristics and trends in children born in 1976-1998. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; **16**: 48–55.
- 47 Fung EB, Samson-Fang L, Stallings VA, *et al.* Feeding Dysfunction is Associated with Poor Growth and Health Status in Children with Cerebral Palsy. *J Am Diet Assoc* 2002; **102**: 361–73.
- 48 Morton RE, Wheatley R, Minford J. Respiratory tract infections due to direct and reflux aspiration in children with severe neurodisability. *Dev Med Child Neurol* 1999; **41**: 329–34.
- 49 Baxter P. Comorbidities of cerebral palsy need more emphasis - especially pain. *Dev Med Child Neurol* 2013; **55**: 396.
- 50 Mckinnon CT, Meehan EM, Harvey AR, Antolovich GC, Morgan PE. Prevalence and characteristics of pain in children and young adults with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2019; **61**: 305–14.
- 51 Dickinson HO, Parkinson KN, Ravens-Sieberer U, *et al.* Self-reported quality of life of 8-12-year-old children with cerebral palsy: a cross-sectional European study. *Lancet* 2007; **369**: 2171–8.
- 52 Gajdosik CG, Cicirello N. Secondary Conditions of the Musculoskeletal System in Adolescents and Adults with Cerebral Palsy. *Phys Occup Ther Pediatr* 2002; **21**: 49–68.
- 53 Tosi LL, Maher N, Moore DW, Goldstein M, Aisen ML. Adults with cerebral palsy: A workshop to define the challenges of treating and preventing secondary musculoskeletal and neuromuscular complications in this rapidly growing population. *Dev Med Child Neurol* 2009; **51**: 2–11.
- 54 Turk MA, Geremski CA, Rosenbaum PF, Weber RJ. The Health Status of Women With Cerebral Palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; **78**: S10–7.
- 55 Hirose G, Kadoya S. Cervical spondylotic radiculo-myelopathy in patients with athetoid-dystonic cerebral palsy: Clinical evaluation and surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; **47**: 775–80.
- 56 Nishihara N, Tanabe G, Nakahara S, Imai T, Murakawa H. Surgical treatment of cervical spondylotic myelopathy complicating athetoid cerebral palsy. *J Bone Jt Surg - Ser B* 1984; **66-B**: 504–8.
- 57 Modlesky CM, Zhang C. Complicated Muscle-Bone Interactions in Children with Cerebral Palsy. *Curr Osteoporos Rep* 2020; **18**: 47–56.

- 58 Ward KA, Caulton JM, Adams JE, Mughal MZ. Perspective: Cerebral palsy as a model of bone development in the absence of postnatal mechanical factors. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006; **6**: 154–9.
- 59 Henderson RC. Bone density and other possible predictors of fracture risk in children and adolescents with spastic quadriplegia. *Dev Med Child Neurol* 1997; **39**: 224–7.
- 60 Bischof F, Basu D, Pettifor JM. Pathological long-bone fractures in residents with cerebral palsy in a long-term care facility in South Africa. *Dev Med Child Neurol* 2002; **44**: 119–22.
- 61 Sheth RD, Gidal BE, Hermann BP. Pathological fractures in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; **9**: 601–5.
- 62 Stevenson RD, Conaway M, Barrington JW, Cuthill SL, Worley G, Henderson RC. Fracture rate in children with cerebral palsy. *Pediatr Rehabil* 2006; **9**: 396–403.
- 63 Henderson RC, Kairalla J, Abbas A, Stevenson RD. Predicting low bone density in children and young adults with quadriplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2004; **46**: 416–9.
- 64 Mergler S, Evenhuis HM, Boot AM, *et al*. Epidemiology of low bone mineral density and fractures in children with severe cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2009; **51**: 773–8.
- 65 Henderson RC, Kairalla JA, Barrington JW, Abbas A, Stevenson RD. Longitudinal Changes in Bone Density in Children and Adolescents with Moderate to Severe Cerebral Palsy. *J Pediatr* 2005; **146**: 769–75.
- 66 King W, Levin R, Schmidt R, Oestreich A, Heubi JE. Prevalence of reduced bone mass in children and adults with spastic quadriplegia. *Dev Med Child Neurol* 2003; **45**: 12–6.
- 67 Hartman C, Brik R, Tamir A, Merrick J, Shamir R. Bone quantitative ultrasound and nutritional status in severely handicapped institutionalized children and adolescents. *Clin Nutr* 2004; **23**: 89–98.
- 68 Henderson RC, Lark RK, Gurka MJ, *et al*. Bone Density and Metabolism in Children and Adolescents With Moderate to Severe Cerebral Palsy. *Pediatrics* 2002; **110**: e5.
- 69 Wren TAL, Shepherd JA, Kalkwarf HJ, *et al*. Racial disparity in fracture risk between white and nonwhite children in the United States. *J Pediatr* 2012; **161**: 1035–40.
- 70 Lüllmann-Rauch R, Asan E. Knochen. In: Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2019 182-210.
- 71 Hoyer-Kuhn H, Schönau E, Semler O. Knochengesundheit bei Kindern. *Pädiatrie Hautnah* 2016; **28**: 22–7; Abb. 1.
- 72 Frost HM. Skeletal Structural Adaptations to Mechanical Usage (SATMU): 1. Redefining Wolff's Law: The Bone Modeling Problem. *Anat Rec* 1990; **226**: 403–13.
- 73 Delaisse J-M. The reversal phase of the bone-remodeling cycle: cellular prerequisites

- for coupling resorption and formation. *Bonekey Rep* 2014; **3**: 1–8.
- 74 Frost HM. Bone “mass” and the “mechanostat”: A proposal. *Anat Rec* 1987; **219**: 1–9.
- 75 Kerschán-Schindl K. Das Mechanostat-Modell. Abbildung 2, p.160. *J für Miner* 2012; **19**: 159–62.
- 76 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.
- 77 Sharir A, Stern T, Rot C, Shahar R, Zelzer E. Muscle force regulates bone shaping for optimal loadbearing capacity during embryogenesis. *Development* 2011; **138**: 3247–59.
- 78 Bajaj D, Allerton BM, Kirby JT, *et al*. Muscle volume is related to trabecular and cortical bone architecture in typically developing children. *Bone* 2015; **81**: 217–27.
- 79 Ireland A, Rittweger J, Schönau E, Lamberg-Allardt C, Viljakainen H. Time since onset of walking predicts tibial bone strength in early childhood. *Bone* 2014; **68**: 76–84.
- 80 Ireland A, Sayers A, Deere KC, Emond A, Tobias JH. Motor Competence in Early Childhood is Positively Associated with Bone Strength in Late Adolescence. *J Bone Miner Res* 2016; **31**: 1089–98.
- 81 Duran I, Schütz F, Hamacher S, *et al*. The functional muscle-bone unit in children with cerebral palsy. *Osteoporos Int* 2017; **28**: 2081–93.
- 82 Elder GCB, Kirk J, Stewart G, *et al*. Contributing factors to muscle weakness in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2003; **45**: 542–50.
- 83 Booth CM, Cortina-Borja MJF, Theologis TN. Collagen accumulation in muscles of children with cerebral palsy and correlation with severity of spasticity. *Dev Med Child Neurol* 2001; **43**: 314–20.
- 84 Whitney DG, Singh H, Miller F, *et al*. Cortical bone deficit and fat infiltration of bone marrow and skeletal muscle in ambulatory children with mild spastic cerebral palsy. *Bone* 2017; **94**: 90–7.
- 85 Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; **94**: 646–50.
- 86 The International Society For Clinical Densitometry (ISCD). 2019 ISCD Official Positions - Pediatric. 2019 <https://iscd.app.box.com/s/ae9gusunsr6e0fmxkqxosaczmnuhujx4> (zuletzt abgerufen am 17.03.2022).
- 87 Ozel S, Switzer L, Macintosh A, Fehlings D. Informing evidence-based clinical practice guidelines for children with cerebral palsy at risk of osteoporosis: an update. *Dev Med Child Neurol* 2016; **58**: 918–23.
- 88 Bazzocchi A, Ponti F, Albisinni U, Battista G, Guglielmi G. DXA: Technical aspects and application. *Eur J Radiol* 2016; **85**: 1481–92.
- 89 Weber DR, Boyce A, Gordon C, *et al*. The Utility of DXA Assessment at the Forearm, Proximal Femur, and Lateral Distal Femur, and Vertebral Fracture Assessment in the

- Pediatric Population: 2019 ISCD Official Position. *J Clin Densitom* 2019; **22**: 567–89.
- 90 Fan B, Shepherd JA, Levine MA, *et al*. National Health and Nutrition Examination Survey Whole-Body Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Reference Data for GE Lunar Systems. *J Clin Densitom* 2014; **17**: 344–77.
- 91 Fewtrell MS, British Paediatric & Adolescent Bone Group. Bone densitometry in children assessed by dual x ray absorptiometry: Uses and pitfalls. *Arch Dis Child* 2003; **88**: 795–8.
- 92 Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res* 1992; **7**: 137–45.
- 93 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; **29**: 1069–79.
- 94 Kawai M, de Paula FJA, Rosen CJ. New Insights into Osteoporosis: The Bone-Fat Connection. *J Intern Med* 2012; **272**: 317–29.
- 95 Ali O, Shim M, Fowler E, Cohen P, Oppenheim W. Spinal bone mineral density, IGF-1 and IGFBP-3 in children with cerebral palsy. *Horm Res* 2007; **68**: 316–20.
- 96 Engelke K, Libanati C, Fuerst T, Zysset P, Genant HK. Advanced CT based in vivo methods for the assessment of bone density, structure, and strength. *Curr Osteoporos Rep* 2013; **11**: 246–55.
- 97 Patsch JM, Burghardt AJ, Kazakia G, Majumdar S. Noninvasive imaging of bone microarchitecture. *Ann N Y Acad Sci* 2011; **1240**: 77–87.
- 98 Modlesky CM, Subramanian P, Miller F. Underdeveloped trabecular bone microarchitecture is detected in children with cerebral palsy using high-resolution magnetic resonance imaging. *Osteoporos Int* 2008; **19**: 169–76.
- 99 Binkley T, Johnson J, Vogel L, Kecskemethy H, Henderson R, Specker B. Bone Measurements by Peripheral Quantitative Computed Tomography (pQCT) in Children with Cerebral Palsy. *J Pediatr* 2005; **147**: 791–6.
- 100 Hans D, Barthe N, Boutroy S, Pothuau L, Winzenrieth R, Krieg M-A. Correlations Between Trabecular Bone Score, Measured Using Anteroposterior Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Acquisition, and 3-Dimensional Parameters of Bone Microarchitecture: An Experimental Study on Human Cadaver Vertebrae. *J Clin Densitom* 2011; **14**: 302–12.
- 101 Hans D, Šteňová E, Lamy O. The Trabecular Bone Score (TBS) Complements DXA and the FRAX as a Fracture Risk Assessment Tool in Routine Clinical Practice. *Curr Osteoporos Rep* 2017; **15**: 521–31.
- 102 Silva BC, Leslie WD, Resch H, *et al*. Trabecular bone score: A noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res* 2014; **29**: 518–30.

- 103 Winzenrieth R, Michelet F, Hans D. Three-Dimensional (3D) Microarchitecture Correlations with 2D Projection Image Gray-Level Variations Assessed by Trabecular Bone Score Using High-Resolution Computed Tomographic Acquisitions: Effects of Resolution and Noise. *J Clin Densitom* 2013; **16**: 287–96.
- 104 Roux JP, Wegrzyn J, Boutrouy S, Bouxsein ML, Hans D, Chapurlat R. The predictive value of trabecular bone score (TBS) on whole lumbar vertebrae mechanics: An ex vivo study. *Osteoporos Int* 2013; **24**: 2455–60.
- 105 Silva BC, Walker MD, Abraham A, *et al.* Trabecular Bone Score Is Associated With Volumetric Bone Density and Microarchitecture as Assessed by Central QCT and HRpQCT in Chinese American and White Women. *J Clin Densitom* 2013; **16**: 554–61.
- 106 Leslie WD, Johansson H, Kanis JA, *et al.* Lumbar spine texture enhances 10-year fracture probability assessment. *Osteoporos Int* 2014; **25**: 2271–7.
- 107 Hans D, Goertzen AL, Krieg M-A, Leslie WD. Bone Microarchitecture Assessed by TBS Predicts Osteoporotic Fractures Independent of Bone Density: The Manitoba Study. *J Bone Miner Res* 2011; **26**: 2762–9.
- 108 Iki M, Tamaki J, Kadowaki E, *et al.* Trabecular Bone Score (TBS) Predicts Vertebral Fractures in Japanese Women Over 10 Years Independently of Bone Density and Prevalent Vertebral Deformity: The Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *J Bone Miner Res* 2014; **29**: 399–407.
- 109 Rabier B, Héraud A, Grand-Lenoir C, Winzenrieth R, Hans D. A multicentre, retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score (TBS) in menopausal Caucasian women with low areal bone mineral density (BMDa): Analysing the odds of vertebral fracture. *Bone* 2010; **46**: 176–81.
- 110 Vasic J, Petranova T, Povoroznyuk V, *et al.* Evaluating spine micro-architectural texture (via TBS) discriminates major osteoporotic fractures from controls both as well as and independent of site matched BMD: the Eastern European TBS study. *J Bone Miner Metab* 2014; **32**: 556–62.
- 111 McCloskey E V., Odén A, Harvey NC, *et al.* A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* 2016; **31**: 940–8.
- 112 Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lix LM, Morin SN, Majumdar SR, Hans D. Spine bone texture assessed by trabecular bone score (TBS) predicts osteoporotic fractures in men: The Manitoba Bone Density Program. *Bone* 2014; **67**: 10–4.
- 113 Winzenrieth R, Dufour R, Pothuau L, Hans D. A retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score in postmenopausal caucasian women with osteopenia: Analyzing the odds of vertebral fracture. *Calcif Tissue Int* 2010; **86**: 104–9.
- 114 Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, *et al.* Trabecular bone score (TBS) as a new

- complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone* 2015; **78**: 216–24.
- 115 Del Rio L, Di Gregorio S, Winzenrieth R. Bone Microarchitecture (TBS) and Bone Mass Development During Childhood and Adolescence in a Spanish Population Group. In: Abstracts of the WCO-IOF-ESCEO, World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, 2-5 April 2014, Seville. *Osteoporos Int* 2014; **25 Suppl 2**: 73–445.
- 116 Winzenrieth R, Cormier C, Di Gregorio S, Del Rio L. Influence of age and gender on spine bone density and TBS microarchitectural texture parameters in infants. International Conference on Children's Bone Health (ICCBH) 2013. *Bone Abstr* 2013; **2 LB1**.
- 117 Stark C, Hoyer-Kuhn H-K, Semler O, *et al*. Neuromuscular training based on whole body vibration in children with spina bifida: a retrospective analysis of a new physiotherapy treatment program. *Child's Nerv Syst* 2015; **31**: 301–9.
- 118 Howard SR, Roux N de, Leger J, Carel J, Dunkel L. Puberty and Its Disorders. In: Brook's Clinical Pediatric Endocrinology. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd., 2019: 235–87.
- 119 Neu CM, Manz F, Rauch F, Merkel A, Schoenau E. Bone densities and bone size at the distal radius in healthy children and adolescents: A study using peripheral quantitative computed tomography. *Bone* 2001; **28**: 227–32.
- 120 Mora S, Goodman WG, Loro ML, Roe TF, Sayre J, Gilsanz V. Age-related changes in cortical and cancellous vertebral bone density in girls: Assessment with quantitative CT. *Am J Roentgenol* 1994; **162**: 405–9.
- 121 Gilsanz V, Gibbens DT, Roe TF, *et al*. Vertebral bone density in children: Effect of puberty. *Radiology* 1988; **166**: 847–50.
- 122 Mora S, Pitukcheewanont P, Kaufman FR, Nelson JC, Gilsanz V. Biochemical markers of bone turnover and the volume and the density of bone in children at different stages of sexual development. *J Bone Miner Res* 1999; **14**: 1664–71.
- 123 Schiessl H, Frost HM, Jee WSS. Estrogen and bone-muscle strength and mass relationships. *Bone* 1998; **22**: 1–6.
- 124 Schoenau E, Neu CM, Mokov E, Wassmer G, Manz F. Influence of puberty on muscle area and cortical bone area of the forearm in boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 1095–8.
- 125 Schoenau E, Neu CM, Rauch F, Manz F. The Development of Bone Strength at the Proximal Radius during Childhood and Adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 613–8.
- 126 Del Rio L, Di Gregorio S, Winzenrieth R. WCO-IOF-ESCEO SEVILLE 2014. *Osteoporos*

- Int* 2014; **25**: 73–99.
- 127 Loro ML, Sayre J, Roe TF, Goran MI, Kaufman FR, Gilsanz V. Early identification of children predisposed to low peak bone mass and osteoporosis later in life. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 3908–18.
- 128 Gilsanz V, Kovanlikaya A, Costin G, Roe TF, Sayre J, Kaufman F. Differential Effect of Gender on the Sizes of the Bones in the Axial and Appendicular Skeletons. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 1603–7.
- 129 Gilsanz V, Perez FJ, Campbell PP, Dorey FJ, Lee DC, Wren TAL. Quantitative CT Reference Values for Vertebral Trabecular Bone Density in Children and Young Adults. *Radiology* 2009; **250**: 222–7.
- 130 Berthold LD, Haras G, Mann M, Alzen G. Trabekuläre Knochendichte der Lendenwirbelsäule bei Kindern und Jugendlichen in der quantitativen CT: Referenzwerte und Peak Bone Mass. *Fortschr Röntgenstr* 2006; **178**: 1235–42.
- 131 Adams JE, Engelke K, Zemel BS, Ward KA. Quantitative computer tomography in children and adolescents: The 2013 ISCD pediatric official positions. *J Clin Densitom* 2014; **17**: 258–74.
- 132 Worley G, Houlihan CM, Herman-Giddens ME, *et al*. Secondary Sexual Characteristics in Children With Cerebral Palsy and Moderate to Severe Motor Impairment: A Cross-Sectional Survey. *Pediatrics* 2002; **110**: 897–902.
- 133 Wren T AL, Lee DC, Kay RM, Dorey FJ, Gilsanz V. Bone density and size in ambulatory children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2011; **53**: 137–41.
- 134 Trinh A, Wong P, Fahey MC, Ebeling PR, Fuller PJ, Milat F. Trabecular bone score in adults with cerebral palsy. *Bone* 2018; **117**: 1–5.
- 135 Rasmussen AR, Wohlfahrt-Veje C, Tefre de Renzy-Martin K, *et al*. Validity of Self-Assessment of Pubertal Maturation. *Pediatrics* 2015; **135**: 86–93.

6. Anhang

6.1. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Illustration und Beschreibung der grobmotorischen Fähigkeiten der GMFCS Levels I-V bei Kindern zwischen 6 und 12 Jahren.³⁸ S.13
- Abbildung 2:** Die funktionelle Muskel-Knochen-Einheit: Anpassung des Knochens an die auf ihn wirkenden Muskelkräfte.⁷¹ S.19
- Abbildung 3:** Die Dynamik des Knochenumbaus nach dem Mechanostat-Modell.⁷⁵ S.20
- Abbildung 4:** Schematische Illustration der Größenabhängigkeit des aBMD-Wertes (hier: *Areal density*): bei gleicher physikalischer Dichte (*Volumetric density*) resultiert ein geringerer aBMD-Wert bei kleineren Wirbelkörpern.⁹¹ S.24
- Abbildung 5:** Graustufenvariabilität bei intakter (A) vs. geschädigter (B) trabekulärer Mikroarchitektur.¹⁰⁰ S.28
- Abbildung 6:** Unterschiede in der trabekulären Mikroarchitektur (TBS) bei Patienten mit ähnlichen aBMD-Werten (beispielhafte Illustration).¹⁰² S.29
- Supplemental Fig. 1:** TBS differences between prepubertal and pubertal children with CP in females and males during age ranges of puberty initiation, * means $p < .01$.²² S.44
- Supplemental Fig. 2:** Correlations between SDS-TBS (TBS standard deviation score for age, calculated with data of Del Rio's reference population) and BMI Z-scores for age (A, B), and between aBMD Z-scores for age and BMI Z-scores for age (C, D). Regression lines are shown only for significant correlation ($p < .05$).²² S.45
- Supplemental Fig. 3:** Correlations between TBS and height in cm (A, B), and between aBMD in g/cm^2 and height in cm (C, D). Loess regression lines and linear regression lines are shown only for significant correlation ($p < .05$).²² S.46