

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

Longitudinale Analyse der Knochengesundheit bei Kindern mit Zerebralparese (CP)

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

vorgelegt von
Philipp Koebe
aus Köln

promoviert am 10. Juli 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2025

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

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. I. Duran

2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. T. F. Leschinger

Erklärung:

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

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:
Herrn PD Dr. med. Ibrahim Duran

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

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 Kinderrehabilitation, UniReha GmbH des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Köln erhoben. Die Muskel- und Knochenmessungen wurden von dem dort tätigen Personal (u.a. Frau Tutlewski und Frau Sommer) durchgeführt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

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

Köln, den 02.01.2025

Unterschrift:

Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie meiner Frau, meiner Familie und meinen Eltern, die mich während meines gesamten Werdegangs unterstützt und mir stets den notwendigen Rückhalt gegeben haben. Ohne ihre Hilfe und ihr Vertrauen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

In ganz besonderem Maße danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Ibrahim Duran, der mich mit seiner fachlichen Expertise und konstruktiven Unterstützung während der Anfertigung dieser Dissertation begleitet hat. Seine wertvollen Anregungen und seine geduldige Begleitung haben entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Mein Dank gilt darüber hinaus Herrn Funk, dessen wertvolle Unterstützung mich begleitet und gestärkt hat.

Allen weiteren Personen, die mich auf diesem Weg unterstützt haben, möchte ich ebenfalls meinen Dank aussprechen.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	10
2.1. Zerebralparese	10
2.1.1. Definition	10
2.1.2. Epidemiologie	11
2.1.3. Ätiologie	11
2.1.4. Klinik und Klassifikation	13
2.1.5. Prävention	15
2.1.6. Therapie	16
2.1.7. Gross Motor Function Classification System	17
2.2. Knochenhaushalt bei Kindern mit CP	19
2.2.1. Die physiologische Knochenentwicklung	19
2.2.2. Das Mechanostat und die Funktionelle Muskel-Knochen-Einheit	20
2.2.3. Einflussfaktoren auf die Knochenentwicklung	24
2.2.4. Osteoporose	25
2.2.5. Knochendichte bei Kindern mit CP	26
2.2.6. Was sind Risikofaktoren für die Knochenentwicklung bei CP	28
2.2.7. Studien zu longitudinalen Veränderungen der Knochendichte bei Kindern mit Zerebralparese	29
2.3. Das Kölner Therapiekonzept „Auf die Beine“	31
2.4. Fragestellung und Ziel der Arbeit	34
3. MATERIAL UND METHODEN	34
3.1. Patientenkollektiv	34
3.2. Messung DXA	39
3.2.1. Schwierigkeiten in der Messung	40
3.2.2. Messparameter	41
3.2.3. Durchführung der Messung	42
3.2.4. Anthropometrische Parameter	42
3.3. Statistik	43

3.3.1.	SITAR Modell	43
3.3.2.	GAMLSS Modell	45
4.	ERGEBNISSE	46
5.	DISKUSSION	55
5.1.	Potenzielle Einflussfaktoren für das verbesserte Knochenwachstum in unserer Studie	61
5.1.1.	Rolle intensiver Rehabilitation und körperlicher Aktivität	61
5.1.2.	Fortschritte in der Ernährungsversorgung und Vitamin-D-Management	62
5.1.3.	Einfluss moderner anfallssupprimierender Medikamente	63
5.1.4.	Potenzial von pharmakologischen Therapien wie Bisphosphonaten	64
5.2.	Limitationen	64
5.3.	Fazit	65
6.	LITERATURVERZEICHNIS	67
7.	ANHANG	76
7.1.	Abbildungsverzeichnis	76
7.2.	Tabellenverzeichnis	77

Abkürzungsverzeichnis

aBMD	Areale Knochendichte (Areal Bone Mineral Density)
AACPMD	American Academy for Cerebral Palsy and Developmental Medicine
APV	Age at peak velocity
Arb. Units	Arbitrary units
ASM	Anfallssuppressive Medikamente
BMC	Knochenmineralgehalt (Bone Mineral Content)
BMD	Knochendichte (Bone Mineral Density)
BRU	Bone Remodeling Unit
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CP	Zerebralparese (Cerebral Palsy)
CYP	Cytochrome p
DXA	Dual-Energy X-ray Absorptiometry
FMBU	Funktionelle motorische Beeinträchtigung
GAMLSS	Generalized Additive Models for Location, Scale, and Shape
GMFCS	Gross Motor Function Classification System
ICD	International Classification of Diseases
IGF	Insulin-like Growth Factor
ISCD	International Society of Clinical Densitometry
LBM	Lean Body Mass
LBW	Low Birth Weight
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
pQCT	Periphere quantitative Computertomographie
PV	Peak Velocity
PVL	Periventrikuläre Leukomalazie
QCT	Quantitative Computertomographie
SCPE	Surveillance of Cerebral Palsy in Europe
SD	Standardabweichung
SITAR	SuperImposition by Translation And Rotation
SSW	Schwangerschaftswoche
TBLH	Gesamt-Knochendichte ohne Kopf (Total Body Less Head)
VLBW	Very Low Birth Weight

WBV

Ganzkörpervibrationstraining Whole Body Vibration Training

WHO

World Health Organization

1. Zusammenfassung

Die Zerebralparese (CP) ist die häufigste Ursache für motorische Behinderungen im Kindesalter und entsteht durch eine Schädigung des sich entwickelnden Gehirns, meist während der Schwangerschaft oder um den Geburtszeitpunkt herum. Diese neurologische Störung führt zu Problemen bei der Muskelkontrolle und -koordination. Zusätzlich zu den motorischen Einschränkungen leiden Kinder mit CP häufig unter weiteren gesundheitlichen Komplikationen, einschließlich einer deutlich reduzierten Knochendichte. Dies kann zu einem erhöhten Risiko für Knochenbrüche und Osteoporose im späteren Leben führen. Die eingeschränkte Mobilität und der reduzierte mechanische Reiz auf das Skelettsystem tragen erheblich zu dieser verminderten Knochenentwicklung bei. Darüber hinaus ist die Ernährung bei diesen Kindern oft beeinträchtigt, was ebenfalls die Knochenstärke negativ beeinflussen kann.

Die Dissertation untersucht die Entwicklung der Knochenmasse und -dichte bei Kindern mit CP über einen längeren Zeitraum. Die Studie basiert auf longitudinalen DXA-Messungen (Dual-Energy X-ray Absorptiometry), bei denen die gesamte Knochendichte ohne Kopf (TBLH-BMC und TBLH-BMD) erfasst wurde, und sie bietet neue Erkenntnisse über das Knochenwachstum bei Kindern mit CP im Vergleich zu gesunden Kindern. Die meisten bisherigen Studien in diesem Bereich basieren auf Querschnittsdaten.

In der Studie wurden 109 Kinder mit CP einbezogen, die zwischen 2006 und 2018 an einem intensiven Rehabilitationsprogramm („Auf die Beine“) teilnahmen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Knochenwachstumstrajektorien von Kindern mit CP weitgehend dem dritten Perzentil gesunder Kinder entsprechen. Dabei wiesen Kinder mit schwerer motorischer Einschränkung (GMFCS III-V) tendenziell geringere Werte für die Knochengröße und ein langsames Knochenwachstum auf als Kinder mit leichter motorischer Einschränkung (GMFCS I-II). Es zeigte sich jedoch, dass der jährliche Zuwachs der Knochendichte in beiden Gruppen insgesamt ähnlich war, wobei die Gruppe GMFCS I-II eine durchschnittliche Zunahme von 5,12 % und GMFCS III-V eine Zunahme von 5,79 % zeigte. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die intensive Rehabilitation möglicherweise zu einer stärkeren Zunahme der Knochendichte bei Kindern mit schwerer CP beigetragen hat, da diese Kinder

weniger mobil sind und durch das Training größere Fortschritte erzielen konnten. Frühzeitige Interventionen, wie sie in der Studie durchgeführt wurden, könnten demnach entscheidend sein, um die Knochenentwicklung zu fördern und das Risiko für Osteoporose und Frakturen zu verringern.

Zu den Stärken der Studie gehört, dass Kinder mit CP aller Schweregrade gemäß der GMFCS-Klassifikation vertreten sind, sowie die longitudinale Datenerhebung, die es ermöglicht, Veränderungen der Knochendichte über die Zeit zu analysieren. Die Anwendung fortschrittlicher statistischer Modelle wie SITAR und GAMLSS bietet detaillierte Einblicke in das Knochenwachstum.

Die Limitationen der Studie umfassen das Fehlen einer Kontrollgruppe sowie die Variabilität der Nachbeobachtungsdauer, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse einschränkt. Zudem kann die Teilnahme aller Kinder an einem intensiven Rehabilitationsprogramm die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse auf die gesamte CP-Population beeinflussen.

Zusammenfassend bietet die Studie wertvolle Einblicke in die Knochenentwicklung bei Kindern mit CP und unterstreicht die Bedeutung frühzeitiger und gezielter Interventionen, um die langfristige Knochengesundheit dieser Patientengruppe zu fördern.

2. Einleitung

2.1. Zerebralparese

2.1.1. Definition

Der Begriff der infantilen Zerebralparese wird nicht einheitlich definiert. Das Wort Zerebralparese setzt sich zusammen aus dem lateinischen Wort „cerebrum“ (=Gehirn) und dem Altgriechischen Wort „paresis“ (=Lähmung).

Der Begriff „infantil“ aus dem spätlateinischen (=kleines Kind) impliziert eine Ätiologie in der Kindheit und ein Krankheitsbild der Pädiatrie und diente der Unterscheidung der frühzeitigen oder angeborenen Störung mit dem Apoplex im Erwachsenenalter. Allerdings entstehen über 80% der Schädigungen bereits pränatal und die große Mehrheit der Patienten erreicht heute das Erwachsenenalter¹.

Die heute gebräuchliche Definition nach der „Surveillance of Cerebral Palsy in Europe“ (SCPE) geht auf Bax (1964) zurück und beschreibt „eine Gruppe von Krankheitsbildern, die zu einer Störung von Bewegung, Haltung und motorischer Funktion führen“². Diese sind „permanent, aber nicht unveränderlich und entstehen durch eine nicht progrediente Störung/Läsion/Auffälligkeit des sich entwickelnden/unreifen Gehirns“².

Etwas weiter gefasst, wurde der Begriff von Rosenbloom et al. (2007), wonach Störungen zu „einer Einschränkung der Aktivität“ führen, die „aufgrund einer nicht progressiven Störung des sich entwickelnden fetalen und/oder kindlichen Gehirns hervorgerufen wird“³. Die motorischen Störungen der zerebralen Lähmung sind oft von Störungen der Empfindung, der Wahrnehmung, der Kognition, der Kommunikation, des Verhaltens und von einer Epilepsie begleitet. Zusätzlich führt die Störung auch zu sekundären Erkrankungen des Bewegungsapparates³.

Rosenbloom ersetzte den Begriff „Störung der motorischen Funktion“ durch die umfassendere Formulierung „Einschränkung der Aktivität“, um dem multidimensionalen Charakter der Erkrankung gerecht zu werden.

Aus der Definition wird deutlich, dass der Begriff nicht primär aus der Ätiologie oder Pathoanatomie, sondern aus der klinischen Beschreibung der Symptomatik abgeleitet ist.

2.1.2. Epidemiologie

Die CP ist der häufigste Grund für eine motorische Behinderung im Kindesalter und hat somit erhebliche gesundheits- und sozialpolitische Bedeutung⁴.

Die Prävalenz beträgt in den Industrieländern zwischen 2-3 auf 1000 Lebendgeborene und ist in den letzten Jahren insgesamt konstant⁵.

Die Prävalenz ist eng verknüpft mit dem Gestationsalter und dem Geburtsgewicht. So ist das Risiko bei Geburt zwischen der 32.-36. SSW 7–10-mal höher und bei Frühgeborenen vor der 32. SSW sogar um das 60fache erhöht^{4,6}.

In den letzten Jahren zeigte sich ein leichter Rückgang der Prävalenz bei moderat Frühgeborenen⁷.

Die Zerebralparese verursacht, abhängig vom Schweregrad, erhebliche Kosten. Nach einer US-amerikanischen Studie des *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* aus dem Jahre 2003 betragen die Kosten im Schnitt 921.000 US\$⁸. Diese umfassen direkte medizinische Ausgaben sowie indirekte Kosten wie entgangenes Einkommen und zusätzliche Betreuungskosten.

2.1.3. Ätiologie

Die Ätiologie ist heterogen, aber in der Regel Folge von Störungen der kindlichen Hirnentwicklung. Abhängig vom Zeitpunkt der Schädigung bzw. Stadium der Hirnentwicklung zeigen sich unterschiedliche Läsionen. Bei Schädigungen in der Embryonal- und frühen Fetalperiode bis zur 24. SSW kommt es zu Migrationsstörungen und dadurch zu Gehirnfehlbildungen, wohingegen ab dem 2. Trimenon Defektbildungen und bis zur 36. SSW periventrikuläre Läsionen nach Blutungen und hämorrhagische Infarzierungen im Vordergrund stehen. Ab der 37. SSW kommt es dann vorwiegend zu Läsionen der grauen Substanz durch Ischämie und Hypoxie⁹.

Dabei lassen sich die Ursachen in **pränatale**, **perinatale** und **postnatale** Faktoren unterteilen.

Pränatale Ursachen:

Pränatale Faktoren sind für den Großteil der CP-Fälle verantwortlich. Genetische Anomalien können eine Rolle spielen; Mutationen in Genen, die für die Gehirnentwicklung entscheidend sind, erhöhen möglicherweise das Risiko für CP¹⁰. Intrauterine Infektionen der Mutter, wie Toxoplasmose, Röteln, Zytomegalievirus und

Herpes-simplex-Virus, können zu fetalen Gehirnschäden führen¹¹. Bakterielle Infektionen wie Chorioamnionitis sind ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für CP verbunden, insbesondere bei Frühgeborenen¹². Plazentainsuffizienz, bei der der Fötus nicht ausreichend mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt wird, kann zu hypoxisch-ischämischen Hirnschäden führen¹³. Mehrlingsschwangerschaften sind ebenfalls ein Risikofaktor, da sie häufiger mit Frühgeburtlichkeit, intrauteriner Wachstumsrestriktion und feto-fetalem Transfusionssyndrom einhergehen¹⁴. Darüber hinaus kann die Exposition gegenüber Teratogenen wie Alkohol, bestimmten Drogen oder Medikamenten während der Schwangerschaft neurotoxische Effekte auf den Fötus haben¹⁵.

Perinatale Ursachen:

Perinatale Faktoren betreffen Ereignisse rund um die Geburt. Eine perinatale Asphyxie, bekannt als hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE), kann zu schweren neurologischen Schäden führen. Obwohl HIE nur für einen kleinen Prozentsatz der CP-Fälle verantwortlich ist, bleibt sie ein signifikanter Risikofaktor¹⁶.

Frühgeburtlichkeit ist ein bedeutender Risikofaktor; Frühgeborene, insbesondere solche mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (<1.500 g), haben ein erhöhtes Risiko für CP, da unreife Gehirnstrukturen anfälliger für Verletzungen wie periventrikuläre Leukomalazie (PVL) sind¹⁷.

Perinatale Schlaganfälle, verursacht durch Thrombosen, Embolien oder Gefäßfehlbildungen, können ebenfalls zu CP führen¹⁸.

Geburtstraumata, insbesondere bei schwierigen Geburten mit instrumenteller Unterstützung, können ebenfalls Hirnverletzungen verursachen¹⁹.

Postnatale Ursachen:

Postnatale Faktoren beziehen sich auf Ereignisse, die nach der Geburt auftreten und das sich entwickelnde Gehirn schädigen können. Infektionen des Zentralnervensystems wie Meningitis und Enzephalitis können zu schweren Hirnschäden führen²⁰. In bestimmten Regionen können auch Malaria und andere parasitäre Infektionen neurologische Komplikationen verursachen²¹.

Schädel-Hirn-Traumata durch Unfälle, Misshandlungen oder Stürze sind eine weitere Ursache für CP²².

Schwere Hyperbilirubinämie im Neugeborenenalter kann zu Kernikterus führen, einer Form der Hirnschädigung durch Ablagerung von Bilirubin im Gehirn²³. Einen Überblick über mögliche Ursachen werden in Tabelle 1 zusammengefasst.

Pränatal	Perinatal	Postnatal
Maternale Infektionen (bakteriell/viral)	Unreife	Infektionen Enzephalitiden/Meningitiden
Fetale Koagulopathien	Hypoxie	Intrazerebrale/-kraniale Blutungen
Gefäßverschlüsse	Neonatale Schockzustände	Kopftraumata
Teratogene Stoffe (Alkohol, Nikotin, Kokain, Medikamente)	Intrakranielle Durchblutungs- störungen (Nabelschnur- umschlingung)	Komplikationen nach Herzchirurgie/Kathetereingriffen
Genetische Prädisposition/Angeborene Hirnfehlbildungen	Perinatale Infektionen, Fieber der Mutter während Geburt	Metabolisch toxische Schädigungen
Mehrlingsschwangerschaft	Plazentare Komplikationen	Mechanische Hirnschädigungen
Hirnblutungen	Kernikterus	Neonatale Krampfanfälle
Maternale Hyperthyreose oder Jodmangel		

Tabelle 1 Ätiologie der CP nach (24,25)

2.1.4. Klinik und Klassifikation

Die europäische Expertengruppe der SPCE schlägt eine Unterteilung nach der vorherrschenden Art der motorischen Störung vor. Die Unterteilung erfolgt in drei

Subtypen: Die spastische, dyskinetische und ataktische CP. Zusätzlich wird zwischen den betroffenen Extremitäten unterschieden²⁴.

Die spastische Zerebralparese ist durch einen erhöhten Muskeltonus, gesteigerte Reflexe, ein positives Babinski-Zeichen, Kloni und abnorme Bewegungs- und Haltungsmuster gekennzeichnet. Sie ist mit einem Anteil von 85-90% die häufigste Form^{25,26}. Abhängig von der topographischen Verteilung wird sie als uni- oder bilateral bezeichnet.

Die bilaterale-spastische Zerebralparese hat einen Gesamtanteil von 50% und ist insgesamt rückläufig⁷. Die periventrikuläre Leukomalazie ist hier der häufigste Befund, besonders bei Frühgeborenen²⁷.

Die unilaterale-spastische Zerebralparese nimmt in ihre Prävalenz zu und hat einen Anteil von 35%⁷. Bei unreifen Kindern sind Schädigungen der weißen Hirnsubstanz häufig zu finden. Bei reifen Neugeborenen sind häufig cerebrale Malformationen, Infarkte oder Blutungen nachweisbar²⁸.

Pathophysiologisch wird die Spastik durch die fehlende Hemmung des spinalen Reflexbogen erklärt, bedingt durch die Unterbrechung der inhibitorischen Bahnen des 1. Motoneurons. Allerdings haben auch viele andere ZNS-Regionen Einfluss, so dass besser von einem „Syndrom des 1. Motoneurons“ gesprochen wird⁹.

Die dyskinetische Zerebralparese ist durch unwillkürliche, teils stereotype Bewegungen und Haltungsanomalien gekennzeichnet. Sie wird in eine dystone und choreo-athetoide Form unterteilt²⁹.

Choreatiforme Bewegungen sind schnelle, pathologische und unwillkürliche Kontraktionen einzelner Muskeln oder kleinerer Muskelgruppen. Häufig sind die Gesichts- und Bulbärmuskulatur, sowie die proximalen Gliedmaßen betroffen, die zur „Chorea“ (χορεία =griechisch für Tanz) führen.

Im Gegensatz dazu beschreibt die Athetose unwillkürliche, langsame und ausführende Bewegungsmuster, die häufig mit einer Überdehnung der distalen Gelenke einhergehen.

Häufig treten die Dystonie, Athetose und Chorea bei Kindern mit dyskinetischer Zerebralparese gleichzeitig auf³⁰.

Die dyskinetische Zerebralparese betrifft ca. 6-15% der Patienten mit einer steigenden Prävalenz in Europa³¹.

Die häufigste Form der dyskinetischen CP ist die dystone CP, gekennzeichnet durch Hypokinese und Hypotonie³².

Bei ungefähr 70% der Patienten lassen sich im MRT-Läsionen in den Basalganglien und/oder dem Thalamus nachweisen. Der häufigste Grund ist eine Hypoxie im Rahmen einer Asphyxie. Betroffen sind überwiegend reife Neugeborene³¹.

Bei der ataktischen Zerebralparese bestehen Gleichgewichts- und Koordinationsschwierigkeiten. Die feinmotorischen Fertigkeiten sind eingeschränkt und die Bewegungsabläufe sind durch abnorme Kraft und fehlenden Rhythmus charakterisiert. Es besteht ein niedriger Muskeltonus. Stand- und Gangataxie, Tremor und Dysmetrie sind typische neurologische Zeichen. Mit 4% hat sie den geringsten Anteil. Ätiologisch findet man nur selten ein neuroanatomisches Korrelat³³.

2.1.5. Prävention

Angesichts der heterogenen Natur der CP ist es entscheidend, Präventions- und Therapiestrategien individuell auf die spezifischen Bedürfnisse der Betroffenen zuzuschneiden. Frühinterventionen und multidisziplinäre Ansätze spielen hierbei eine zentrale Rolle, um die funktionellen Ergebnisse bestmöglich zu verbessern und das Potenzial jedes Kindes optimal zu fördern^{34,35}.

Präventionsstrategien für die CP konzentrieren sich auf die Behandlung von Risikofaktoren während der Schwangerschaft und bei der Geburt. Dazu gehören die Verbesserung Gesundheit der Mütter durch pränatale Betreuung, die Behandlung von Krankheiten wie Diabetes und Bluthochdruck, sowie die Aufklärung über die Bedeutung der Vermeidung von Drogenmissbrauch während der Schwangerschaft^{36,37}.

Darüber hinaus haben die Fortschritte in der Neugeborenen-Versorgung die Inzidenz von CP bei Frühgeborenen durch die Behandlung von Komplikationen wie Atemnot und Infektionen verringert³⁷.

Initiativen im öffentlichen Gesundheitswesen, die darauf abzielen, mütterliche Infektionen zu reduzieren und sichere Entbindungspraktiken zu fördern, sind entscheidend, um das Risiko von Faktoren zu minimieren, die zur Entstehung von Zerebralparese beitragen. Solche Maßnahmen können dazu beitragen, die Prävalenz von Zerebralparese langfristig zu senken^{36,37}.

2.1.6. Therapie

Die Behandlung der CP ist komplex und erfordert einen multidisziplinären Ansatz, der individuell auf die Bedürfnisse jedes Patienten zugeschnitten ist. Das Hauptziel der Therapie besteht darin, die motorischen Funktionen zu verbessern, die Autonomie im täglichen Leben zu fördern und die Lebensqualität zu steigern. Da CP eine nicht fortschreitende, aber lebenslange Erkrankung ist, konzentriert sich die Behandlung auf das Management der Symptome und die Prävention von Komplikationen.

Physiotherapie spielt eine zentrale Rolle in der Behandlung von CP. Sie zielt darauf ab, Muskelkraft, Flexibilität, Gleichgewicht und Koordination zu verbessern. Durch die Therapie werden normale Bewegungsmuster gefördert und abnorme Reflexe gehemmt³⁸. Krafttraining hilft beim Aufbau von Muskelkraft zur Verbesserung funktioneller Fähigkeiten³⁹, während Gehtraining die Gangfähigkeit und Mobilität verbessert⁴⁰.

Ergotherapie fokussiert auf die Förderung der Feinmotorik und der Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten selbstständig durchzuführen. Sie verbessert die Handfunktion durch Übungen zur Steigerung der Geschicklichkeit und Hand-Auge-Koordination⁴¹ und passt Aktivitäten durch den Einsatz von Hilfsmitteln an⁴².

Logopädie arbeitet an der Verbesserung der Kommunikationsfähigkeiten und bei Schluckstörungen. Sprachtherapie fördert die Sprachproduktion und das Sprachverständnis⁴³, während alternative Kommunikationsmittel für nicht-sprechende Patienten eingesetzt werden⁴⁴.

Medikamentöse Behandlungen helfen, Spastizität und andere motorische Probleme zu verbessern. Orale Muskelrelaxantien wie Baclofen, Diazepam oder Dantrolen reduzieren den Muskeltonus⁴⁵. Botulinumtoxin-Injektionen haben sich als wirksame Methode zur Reduktion von Spastizität in spezifischen Muskeln erwiesen⁴⁶. Bei schwerer Spastizität kann eine kontinuierliche Verabreichung von Baclofen direkt in den Liquorraum mittels einer implantierten Pumpe wirksam sein⁴⁷.

Chirurgische Interventionen korrigieren Muskel- und Skelettdeformitäten zur Verbesserung der Funktion und Verringerung von Schmerzen⁴⁸. Eine selektive

dorsale Rhizotomie, ein neurochirurgischer Eingriff, reduziert Spastizität durch Durchtrennung ausgewählter sensorischer Nervenwurzeln⁴⁹.

Der Einsatz von Hilfsmitteln und assistiven Technologien, wie Orthesen und Rollstühlen, kann die Mobilität und Unabhängigkeit erhöhen. Alternative Therapien wie die Hippotherapie nutzen das therapeutische Reiten zur Verbesserung von Gleichgewicht und Muskelkontrolle⁵⁰, während bei der Aquatherapie Wasserübungen eingesetzt werden, um Beweglichkeit und Entspannung zu fördern⁵¹.

Eine psychosoziale Unterstützung ist entscheidend, um emotionale und soziale Herausforderungen für die Patienten und deren Familien zu bewältigen⁵². Eine frühzeitige Diagnose und Behandlung sind von großer Bedeutung, um Entwicklungsverzögerungen zu minimieren und das Potenzial des Kindes zu maximieren³⁸.

Zusammenfassend erfordert die effektive Behandlung der Zerebralparese eine individuell angepasste und umfassende Herangehensweise. Ein interdisziplinäres Team aus Ärzten, Therapeuten, Pädagogen und Familienmitgliedern arbeitet gemeinsam daran, optimale Ergebnisse für den Patienten zu erzielen.

2.1.7. Gross Motor Function Classification System

Palisano und Mitarbeiter sowie Rosenbaum und Mitarbeiter haben 1997 bzw. 2008 das gut validierte und heute gebräuchliche Gross Motor Function System (GMFCS) vorgestellt^{53,54}. Es erlaubt die Einteilung des Schweregrades der motorischen Behinderung in 5 Stufen (GMFCS I – V). Es werden insgesamt 5 Altersgruppen nach ihren jeweiligen Einschränkungen unterschieden: unter 2 Jahre, 2-4 Jahre, 6-12 Jahre und 12-18 Jahre.

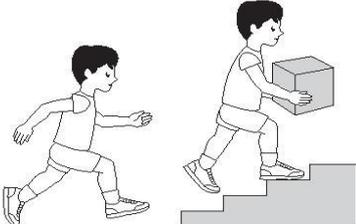
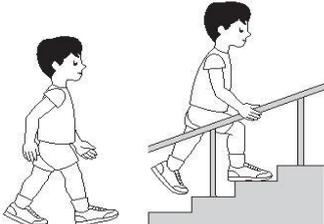
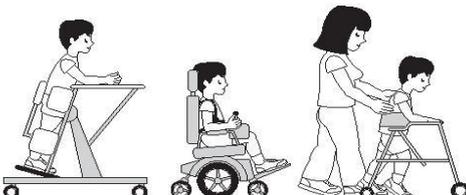
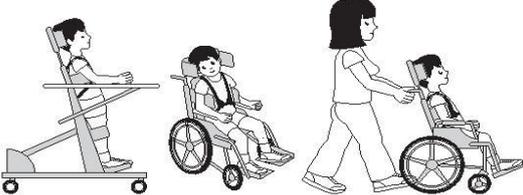
Die Unterschiede resultieren aus der funktionellen Beeinträchtigung und der Notwendigkeit von Hilfsmitteln, einschließlich Gehhilfen.

Die meisten Kinder verbleiben trotz Therapiemaßnahmen auf ihrer GMFCS, so dass auf Grundlage des Systems eine Entwicklungsprognose zu stellen ist⁵³.

Kinder der Stufe I-II können ohne Hilfsmittel laufen, wohingegen Kinder der Stufe III Hilfsmittel und Orthesen benötigen. Kinder der Stufe IV können sitzen (meist

unterstützt), aber die selbstständige Mobilität ist deutlich eingeschränkt. Kinder der Stufe V sind zur Fortbewegung auf einen Rollstuhl angewiesen⁵⁵.

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 GMFCS Level mit freundlicher Genehmigung von Bill Reid, Kate Willoughby, Adrienne Harvey und Kerr Graham,
The Royal Children's Hospital, Melbourne, ERC151050; Illustrations Version 2 ©

2.2. Knochenhaushalt bei Kindern mit CP

2.2.1. Die physiologische Knochenentwicklung

Die Entstehung eines individuellen Knochens wird als Osteogenese bezeichnet. Die Knochenentwicklung (Ossifikation) beginnt bereits in der Embryonalphase. Dabei werden zwei Haupttypen der Knochenbildung unterschieden: die desmale Ossifikation und chondrale Ossifikation.

Bei der desmalen Ossifikation entsteht Knochengewebe direkt aus mesenchymalem Bindegewebe. Dies ist typisch für die Schädelknochen und das Schlüsselbein. Mesenchymzellen differenzieren sich zu Osteoblasten, die die Knochenmatrix bilden und mineralisieren⁵⁶.

Die chondrale Ossifikation betrifft die meisten Knochen des Körpers, insbesondere die langen Röhrenknochen. Dabei wird zunächst ein knorpeliges Modell des Knochens geformt, das später durch Knochen ersetzt wird. Dieser Prozess ist in zwei Phasen unterteilt: die perichondrale und die enchondrale Ossifikation. Diese Art der Knochenbildung ist für das Längenwachstum verantwortlich und bleibt bis zum Erwachsenenalter aktiv⁵⁷.

Knochenmodellierung (Modeling) und Knochenremodellierung (Remodeling) übernehmen entscheidende Rollen in der Anpassung und Erhaltung der Skelettstruktur (siehe Abb. 2).

Das Modeling ist vor allem in der Wachstumsphase von zentraler Bedeutung und ermöglicht durch das unabhängige Wirken von Osteoblasten und Osteoklasten die Formung und das Größenwachstum der Knochen. Es trägt durch periostale Expansion zur äußeren Vergrößerung der Knochen bei und bleibt, wenn auch weniger ausgeprägt, ein lebenslanger Prozess^{58,59}.

Im Gegensatz dazu sorgt das Remodeling nach Erreichen des Erwachsenenalters für die kontinuierliche Erneuerung des Knochens. Es ersetzt altes Knochengewebe durch neues, um die Festigkeit des Knochens zu erhalten und den Mineralhaushalt zu regulieren. Dieser Prozess spielt auch eine zentrale Rolle bei der Heilung von Frakturen und der Anpassung des Knochens an veränderte mechanische Belastungen. Hier arbeiten Osteoklasten und Osteoblasten in enger räumlicher und zeitlicher Abstimmung als funktionelle Einheit zusammen (Bone Remodeling Units, BRU), um alte oder beschädigte Knochensubstanz abzubauen und durch neue Knochenmatrix zu ersetzen.

Mit zunehmendem Alter wird die Remodellierung jedoch durch eine gesteigerte Aktivität in der Kortikalis und ein Ungleichgewicht zwischen Aufbau und Abbau beeinflusst, was zur Abnahme der Knochendichte führen kann^{58,59}.

Die enge Verzahnung dieser Prozesse – von der Ossifikation über die Modellierung bis zur Remodellierung – gewährleistet die dynamische Anpassungsfähigkeit des Skeletts über die gesamte Lebensspanne.

Jeder lange Knochen besteht aus zwei verbreiterten Enden (Epiphysen), einem röhrenförmigen Mittelteil (Diaphyse) und der dazwischenliegenden Wachstumszone (Metaphyse). Eine Knorpelschicht (Wachstumsfuge) trennt die Epiphyse von der Metaphyse in wachsenden Knochen. Sobald das Wachstum abgeschlossen ist, wird dieser Bereich verknöchert. Die äußere Schicht des Knochens besteht aus einer dichten Schicht von kompaktem Knochen (Kompakta), die dem Knochen seine Stärke verleiht. Etwa 80 bis 90 Prozent des Volumens der Kompakta sind verknöchert. Im Bereich der Metaphyse und Epiphyse wird die Kompakta dünner und der Raum wird von feinen Knochenbälkchen (Trabekeln) ausgefüllt, die als spongiöser Knochen bezeichnet werden. Nur 15 bis 25 Prozent des spongiösen Knochens sind verknöchert. Der verbleibende Raum wird von Knochenmark, Blutgefäßen und Bindegewebe ausgefüllt. Der Knochen besitzt zwei Oberflächen: die äußere Periost-Oberfläche und die innere Endost-Oberfläche, die beide von osteogenen Zellen ausgekleidet sind und den Knochenaufbau und -abbau regulieren⁶⁰.

2.2.2. Das Mechanostat und die Funktionelle Muskel-Knochen-Einheit

Der Mechanostat ist ein Konzept, das beschreibt, wie Knochen auf mechanische Belastungen reagieren und sich anpassen. Die Theorie wurde von Harold Frost in den 1960er Jahren formuliert und basiert auf der Idee, dass Knochen ihre Stärke und Struktur entsprechend den mechanischen Anforderungen regulieren⁶¹. Diese Anpassung erfolgt durch die Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten, die für den Knochenaufbau und -abbau verantwortlich sind. Wenn die mechanischen Belastungen, die auf den Knochen wirken, über einen bestimmten Schwellenwert hinausgehen, wird die Knochenbildung angeregt, um die zusätzliche Belastung zu

kompensieren⁶². Diese Mechanismen sind entscheidend für die Aufrechterhaltung der Knochenmasse und -qualität, insbesondere bei körperlicher Aktivität oder während des Wachstums⁶³.

Die funktionelle Muskel-Knochen-Einheit beschreibt die enge Beziehung zwischen Muskel- und Knochensystem, die für die Entwicklung und Erhaltung der Knochengesundheit von entscheidender Bedeutung ist. Diese Einheit basiert auf dem Erkenntnis, dass die Kräfte, die durch Muskelkontraktionen auf den Knochen wirken, die Hauptantriebsfaktoren für die Knochenanpassung sind⁶⁴.

Studien zeigen, dass eine erhöhte Muskelkraft mit einer verbesserten Knochendichte korreliert, was darauf hinweist, dass die Muskulatur eine wesentliche Rolle für die Knochen spielt⁶⁵. Insbesondere bei älteren Menschen ist die Erhaltung der Muskelmasse und -kraft entscheidend, um das Risiko von Frakturen zu verringern und die allgemeine Mobilität zu fördern⁶⁶.

Die Interaktion zwischen Muskel und Knochen erfolgt über mechanische Signale, die durch physikalische Belastungen erzeugt werden. Diese Signale werden in biochemische Reaktionen umgewandelt, die die Aktivität von Knochenzellen regulieren⁶⁷. Die Bedeutung dieser Wechselwirkungen wird durch die Tatsache unterstrichen, dass sowohl Muskeltraining als auch gezielte physiotherapeutische Maßnahmen zur Verbesserung der Knochengesundheit beitragen können⁶⁸. Darüber hinaus zeigen neuere Forschungsergebnisse, dass die Sekretion von Wachstumsfaktoren, die durch mechanische Belastung stimuliert wird, sowohl die Muskel- als auch die Knochengesundheit positiv beeinflussen kann⁶⁹.

Um diese Hypothese zu überprüfen, untersuchten Rauch et al. das Wachstum der mageren Körpermasse (lean body mass, LBM), also des muskulären Anteils des Körpers, und die Knochenmineraldichte (BMC) bei einer Gruppe von 70 Jungen und 68 Mädchen während der Pubertät⁷⁰. Die regelmäßigen Untersuchungen zeigten, dass der Höhepunkt des Muskelwachstums durchschnittlich einige Monate vor dem Höhepunkt des Knochenwachstums lag – bei Mädchen etwa ein halbes Jahr und bei Jungen etwa vier Monate früher. Dieser zeitliche Vorsprung des Muskelwachstums unterstützt die Annahme, dass die Muskeln die Knochenentwicklung anregen⁷⁰.

Interessant ist auch, dass der zeitliche Abstand zwischen dem Muskel- und Knochenwachstum je nach Körperbereich unterschiedlich ausfiel. In den Armen erreichte das Muskelwachstum etwa 0,7 Jahre vor dem Knochenwachstum seinen Höhepunkt bei Mädchen und 0,6 Jahre bei Jungen. In den Beinen betrug dieser

Abstand 0,2 Jahre bei Mädchen und 0,5 Jahre bei Jungen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Knochenwachstum nicht primär durch das allgemeine Körperwachstum, gemessen an der Körpergröße, gesteuert wird, sondern direkt von der Zunahme der Muskelkraft abhängt⁷⁰.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Mechanostat und die funktionelle Muskel-Knochen-Einheit zentrale Konzepte in der Osteologie sind, die die Anpassungsfähigkeit des Knochens an mechanische Belastungen und die bedeutende Rolle der Muskulatur für die Knochengesundheit verdeutlichen. Diese Konzepte sind entscheidend für das Verständnis von Erkrankungen wie Osteoporose und der Entwicklung von Präventionsstrategien zur Erhaltung der Knochengesundheit im Alter.

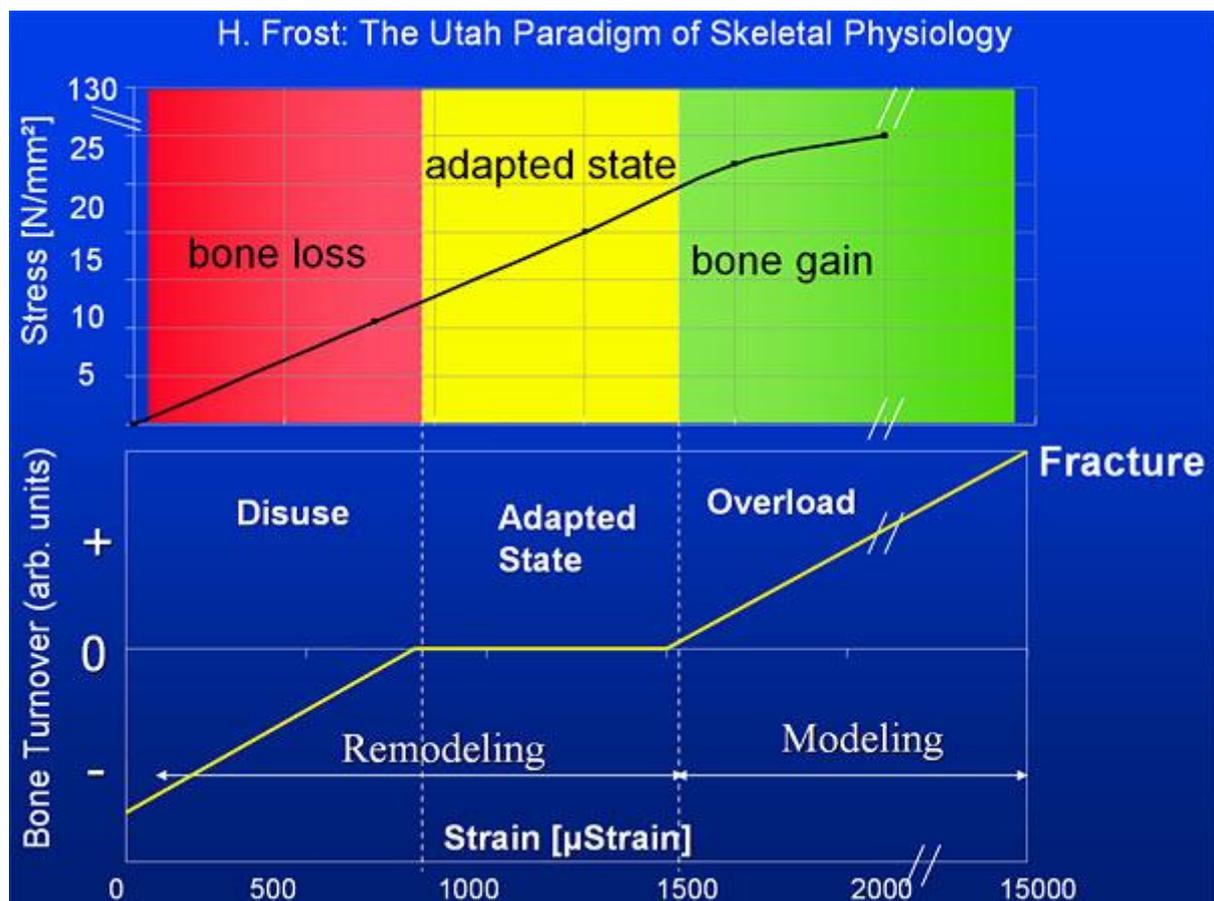


Abbildung 2 Modeling- und Remodeling-Schwellen⁷¹

Abbildung 2 veranschaulicht, wie mechanische Belastung den Knochenumbau beeinflusst. Bei geringer Belastung (Disuse) dominiert Knochenabbau, während normale Belastung (Adapted State) den Knochen in einem Gleichgewicht hält. Hohe

Belastung (Overload) führt zu Knochenwachstum durch Modeling, bei ausgeprägter Überlastung entstehen Frakturen. Der Knochen passt sich somit flexibel an die mechanischen Anforderungen an.

Das folgende Diagramm veranschaulicht die funktionelle Einheit von Muskel und Knochen, sowie die Wechselwirkungen zwischen mechanischen, biologischen und regulatorischen Faktoren, die den Knochenaufbau und -umbau steuern.

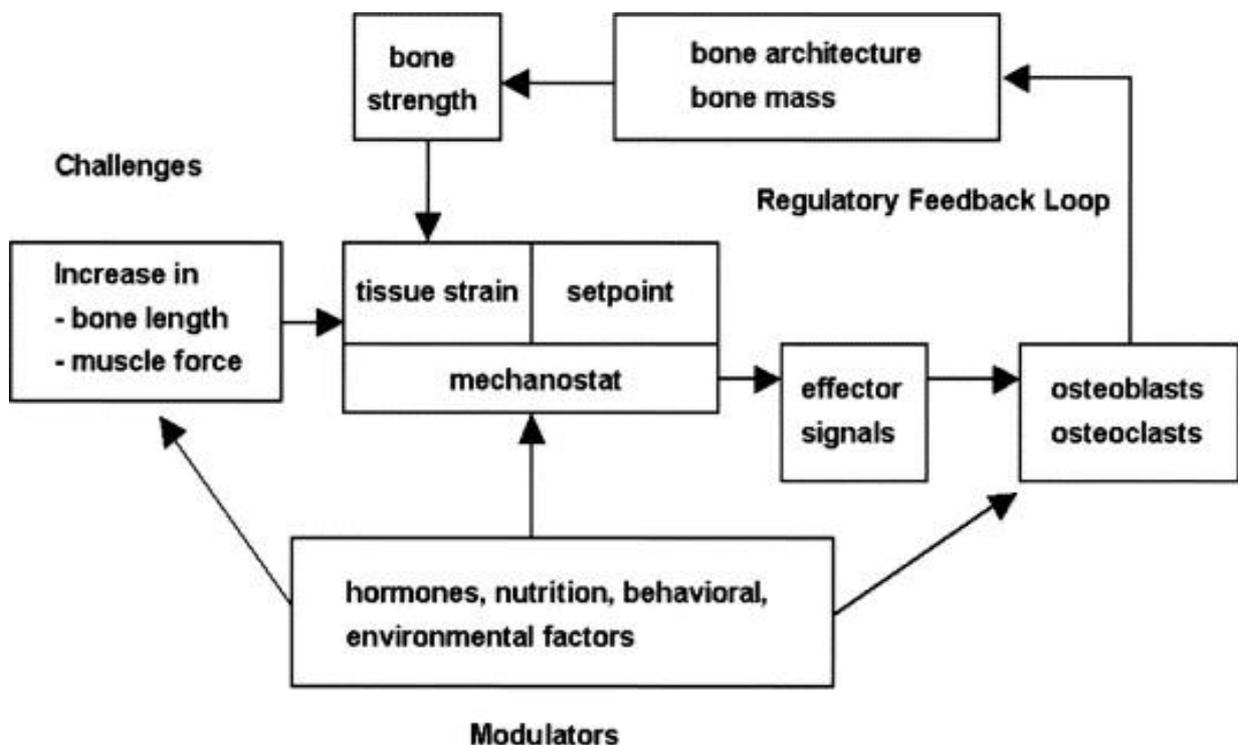


Abbildung 3 Funktionelle Muskel-Knochen Einheit ⁷²

Knochenfestigkeit und die Knochenarchitektur/Knochenmasse, sind in einem regulatorischen Rückkopplungsmechanismus (Regulatory Feedback Loop) miteinander verbunden.

Mechanische Belastungen, wie die Zunahme von Knochenlänge oder Muskelkraft, führen zu Gewebedeformationen (tissue strain), die durch den Mechanostat überwacht werden. Dieser Mechanostat vergleicht die Belastung mit einem festgelegten Schwellenwert (Setpoint) und löst über Effektorsignale die Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten aus.

Modulatoren wie Hormone, Ernährung, Verhalten und Umweltfaktoren beeinflussen diesen Prozess und können die Balance zwischen Knochenaufbau und -abbau steuern.

2.2.3. Einflussfaktoren auf die Knochenentwicklung

Genetische und hormonelle Regulation

Die Regulation der Knochenentwicklung wird maßgeblich durch genetische und hormonelle Mechanismen gesteuert. Gene, die Wachstumsfaktoren und Matrixproteine codieren, spielen eine zentrale Rolle bei der Kontrolle von Zellproliferation, Differenzierung und Mineralisierung im Rahmen der Ossifikation⁷³. Genetische Mutationen in diesen regulatorischen Genen können schwerwiegende Störungen der Knochenbildung verursachen, wie beispielsweise bei Osteogenesis imperfecta oder Achondroplasie.

Hormone sind essenzielle Modulatoren der Knochenentwicklung. Das Wachstumshormon (GH) stimuliert die Proliferation von Chondrozyten in den Epiphysenfugen und fördert damit das longitudinale Knochenwachstum⁷⁴.

Schilddrüsenhormone regulieren sowohl das Knochenwachstum als auch die Reifung, indem sie die Aktivität von Osteoklasten und Osteoblasten beeinflussen⁷⁵.

Sexualhormone, insbesondere Östrogen und Testosteron, tragen entscheidend zur Schließung der Epiphysenfugen bei und markieren den Übergang vom juvenilen Knochenwachstum zur Erhaltung des adulten Skeletts. Ein Östrogenmangel, wie er typischerweise in der Postmenopause auftritt, beschleunigt den Knochenabbau und erhöht das Risiko für Osteoporose⁷⁶.

Mechanische Einflüsse

Mechanische Belastungen wirken sich direkt auf die Knochenbildung und -stärke aus. Regelmäßige Bewegung stimuliert die Osteoblastenaktivität und fördert die Knochendichte, während Bewegungsmangel zur Abnahme der Knochenmasse führen kann⁷⁷. Insbesondere Gewichtstraining und andere Formen mechanischer Belastung erhöhen die Knochenmineraldichte⁷⁸.

Ernährung

Die Ernährung spielt eine entscheidende Rolle für die Knochenentwicklung und -gesundheit. Einige der wichtigsten Nährstoffe sind:

Kalzium und Phosphat: Beide Mineralstoffe sind Hauptbestandteile der Knochenmatrix und unverzichtbar für die Mineralisierung der Knochen. Kalziummangel, insbesondere in der Kindheit, kann zu Störungen wie Rachitis führen⁷⁹.

Vitamin D fördert die Aufnahme von Kalzium aus dem Darm und reguliert den Kalziumstoffwechsel im Knochen. Ein Vitamin-D-Mangel führt zu weichen, deformierten Knochen bei Kindern (Rachitis) und Osteomalazie bei Erwachsenen⁷⁹.

Vitamin K ist für die Synthese von Osteocalcin, einem Protein, das für die Bindung von Kalzium in der Knochenmatrix notwendig ist, von entscheidender Bedeutung⁸⁰. Eine ausreichende Proteinzufuhr ist wichtig für die Kollagenproduktion, dem Hauptbestandteil der Knochenmatrix. Ein Proteinmangel kann zu einer Beeinträchtigung der Knochenentwicklung und -stärke führen⁸¹.

Die Jugendphase: Ein kritisches Fenster für die Knochenentwicklung

Die Jugend ist eine kritische Phase für den maximalen Aufbau der Knochenmasse. Studien deuten darauf hin, dass der Höhepunkt der Knochenmasse früher erreicht wird, als man ursprünglich dachte, etwa zwischen 18 und 25 Jahren^{82,83}.

Rund 25 % der maximalen Knochenmasse werden in den zwei Jahren um den Höhepunkt des Körperwachstums erworben, und mindestens 90 % sind im Alter von 18 Jahren erreicht⁸⁴.

Wird dieser Prozess in dieser empfindlichen Phase gestört, kann dies zu einer lebenslangen Osteopenie führen.

2.2.4. Osteoporose

Osteoporose ist durch eine verminderte Knochenmasse und auffällige Mikroarchitektur der Knochensubstanz gekennzeichnet.

Eine verbindliche Definition der Osteoporose bei Kindern existiert nicht. Nach der International Society of Densitometry (ISCD) wird die pädiatrische Osteoporose derzeit durch (1) die Kombination einer Knochenmineraldichte (BMD) Z-Score < -2 und zwei oder mehr Frakturen langer Röhrenknochen vor dem 10. Lebensjahr, oder 3 oder mehr Frakturen der langen Röhrenknochen bis zum 19. Lebensjahr definiert; oder (2) durch eine oder mehrere Wirbelkörperkompressionsfrakturen unabhängig vom BMD Z-Score ohne Hochenergietrauma oder lokale Krankheit.

Bevorzugt wird von einer erniedrigten Knochendichte („low bone mass“) gesprochen, bei einem BMD-Z-Score ≥ -2 adaptiert an Alter, Geschlecht und Gewicht.

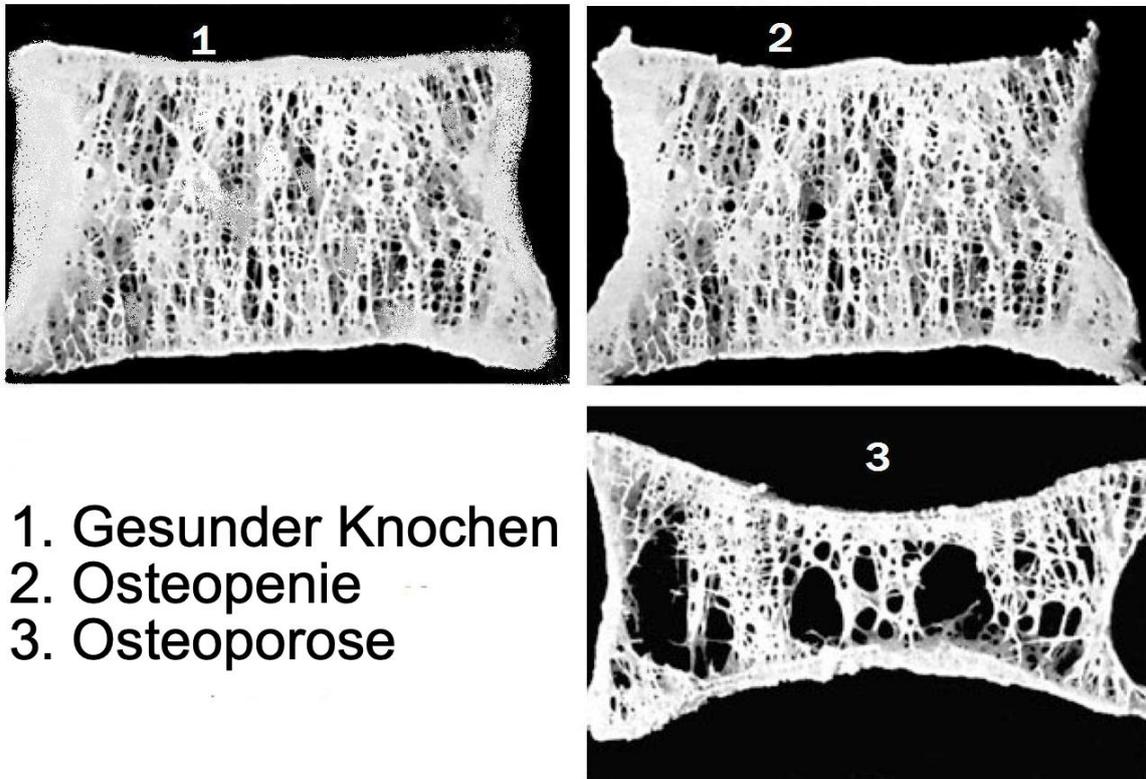


Abbildung 4 Osteoporotische Verringerung der Knochendichte an einem Wirbel⁸⁵

2.2.5. Knochendichte bei Kindern mit CP

Es ist bekannt und wiederholt nachgewiesen, dass die Knochenmineraldichte bei Kindern mit CP niedriger ist als bei gleichaltrigen, gesunden Kindern⁸⁶⁻⁸⁸.

Das Knochenwachstum, gemessen an der BMD, ist ein wichtiger Aspekt des Wachstums bei Kindern mit CP. Neben einem verminderten Längenwachstum erleiden Kinder mit CP oft schmerzhaft pathologische Frakturen aufgrund schlechter Knochenmineralisierung, häufig bei minimalem Trauma⁸⁹.

Knochenwachstum und -dichte sind daher eng mit dem allgemeinen Wachstum, der Ernährungsgesundheit und der Lebensqualität verbunden.

Henderson et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Ernährungsstatus und BMD bei 139 Kindern mit CP in einer Querschnittsstudie⁹⁰. Sie stellten fest, dass die BMD variabel war, im Durchschnitt aber um 1 Standardabweichung unter dem Normalwert lag. Schwerere funktionelle Einschränkungen und ein schlechterer

Ernährungszustand korrelierten mit einer niedrigeren BMD. Geringe Kalziumzufuhr und Immobilität trugen ebenfalls zu einer niedrigen BMD bei, während Vitamin-D-Spiegel und Antikonvulsiva keinen direkten Zusammenhang mit der BMD aufwiesen⁹⁰.

In einer Folgestudie mit 43 Kindern mit schwerer CP wurde untersucht, ob BMD Frakturen vorhersagen kann⁹¹. Die Frakturrate war unabhängig von der Knochendichte ähnlich wie bei normal entwickelten Kindern. Allerdings traten Frakturen bei Kindern mit spastischer Quadriplegie häufiger nach minimalem Trauma auf, und es waren vor allem die unteren Extremitäten betroffen. Ein signifikanter Anstieg des Frakturrisikos wurde bei Kindern festgestellt, die zuvor in einem Spica-Gipsverband waren⁹¹. Es zeigte sich, dass frühere Frakturen ebenfalls Risikofaktoren waren. Da die Messung der BMD im proximalen Femur bei diesen Kindern aufgrund von Operationen oder Kontrakturen schwierig war, wurde eine neue Methode zur Messung der BMD im distalen Femur in Seitenlage vorgeschlagen⁹¹.

Untersuchungen an Kindern mit mäßigen bis schwere motorische Beeinträchtigungen (GMFCS Stufe III bis V) zeigten, dass eine deutlich verringerte Knochendichte nach dem 10. Lebensjahr nahezu universell ist⁸⁸.

Die Vorhersage, welche Kinder Frakturen erleiden, bleibt jedoch schwierig. Studien zeigten, dass 12 bis 26 % der Kinder mit CP Frakturen erlitten^{88,92}. Risikofaktoren wie fehlende Belastung, geringe Muskelmasse, gestörte Kalzium- und Phosphathomöostase, Ernährung und Medikamente (insbesondere Glukokortikoide und Antikonvulsiva) tragen zur Knochenbrüchigkeit bei⁹³.

In einer Longitudinalstudie über 2 Jahre stellten Henderson et al. fest, dass ein niedrigerer BMD-Z-Wert bei der ersten Untersuchung mit einem schwereren Krankheitsverlauf, Ernährungsproblemen und schlechterem Wachstum verbunden war. Trotz einer Zunahme der BMD nahmen die Z-Werte des distalen Femurs mit dem Alter ab⁹⁴.

Dies verdeutlicht auch den größten Unterschied zur Osteoporose des Erwachsenen. Während dieser aus einem Knochenverlust resultiert, ist die Knochenmineralisation bei Kindern mit CP in jungen Jahren reduziert und nicht ausreichend.

Studien mit quantitativen CT-Messungen zeigten eine geringere kortikale Knochendichte, Area und Thickness, polar strength-strain index und periostalen

Durchmesser bei CP-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe im Alter zwischen 2,6 bis 20,8 Jahren⁹⁵.

Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass dünnere und schmalere Knochen für eine geringere Knochenstabilität verantwortlich sind, allerdings konnten Modlesky et al. in MRT Aufnahmen zeigen, dass die trabekuläre Mikroarchitektur bei Kindern mit CP deutlich unterentwickelt ist⁹⁶.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass Kinder mit CP eine signifikant geringere Knochendichte haben als gesunde Kinder im Vergleich.

2.2.6. Was sind Risikofaktoren für die Knochenentwicklung bei CP

Die Einflussfaktoren für die Knochendichte wurden bereits besprochen. Bei Kindern mit CP resultiert die verringerte Knochendichte aus Essstörungen und daraus resultierender Unterernährung, der eingeschränkten Beweglichkeit und geringerer Aktivität und häufige Immobilisation durch orthopädische oder andere chirurgische Eingriffe. Insbesondere mechanische Belastung und physische Aktivität spielen eine wichtige Rolle in der normalen Skelett- und Knochenentwicklung. Ungenügende statische Belastung und mangelnde Bewegung führen daher zu einem geringeren Knochenmineralisation (s.o.).

Ein zusätzlicher Risikofaktor ist die Einnahme von Anfallssuppressiva (ASM), die von ca. 35% der CP-Patienten eingenommen werden⁹⁷.

Insbesondere Medikamente, die das Enzym Cytochrom-P450 induzieren (Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin), gehen mit einer verringerten Knochenmineraldichte einher, da der Abbau von Vitamin D beschleunigt wird, was wiederum die Kalziumaufnahme im Darm verringern kann⁹⁸. Zusätzlich hat Induktion von Cytochrom-P450 zur Folge, dass die für den Vitamin-D-Stoffwechsel verantwortlichen Enzyme hochreguliert werden, was eine Umwandlung von 25(OH)-Vitamin D in inaktive Metaboliten zur Folge hat⁹⁸.

Aber auch für Valproat, Oxcarbazepin und Lamotrigin liegen Hinweise für Veränderungen in der Knochenmineraldichte vor⁹⁸.

Valproinsäure, ein weiteres häufig verwendetes ASM, kann direkt die Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten beeinflussen, was zu einer erhöhten Knochenumbau- und Abbauaktivität führt. Bei Kindern mit CP und schwerer motorischer Einschränkung wurde gezeigt, dass der Einsatz von ASM signifikant mit einer verminderten Knochendichte einhergehen kann⁹⁸.

Verzögerte oder eine gestörte pubertäre Entwicklung kann die Knochengesundheit negativ beeinflussen. Hypogonadismus, der bei Kindern mit CP häufiger vorkommt, ist mit einer niedrigeren Knochenmineraldichte verbunden⁹⁹. Eine sorgfältige Beurteilung und das Management der Pubertätsentwicklung sind daher wichtig, um die Knochengesundheit zu optimieren⁹⁹. Die Hauptfaktoren, die das Knochenwachstum in der Pubertät beeinflussen, umfassen Sexualsteroiden, Wachstumshormone, IGF-1 und mechanische Belastungen^{100,101}. Die Knochenmasseakkumulation während der Pubertät ist ein wichtiger Faktor für die maximale Knochenmasse im Erwachsenenalter. Dies beeinflusst wiederum das Risiko für osteoporotische Frakturen im höheren Alter¹⁰².

Frakturrisiko bei CP

Ein kausaler Zusammenhang von geringerer Knochenmineraldichte und Frakturrisiko bei Kindern ist nicht vollständig belegt. King et al. konnten nachweisen, dass Kinder und Erwachsene mit spastischer CP mit Frakturen signifikant geringere Z-Werte der unteren Lendenwirbelkörper hatten¹⁰³. Henderson et al. hatten unterschiedliche Ergebnisse. Zunächst fanden sie keinen signifikanten Zusammenhang von BMD und Frakturrisiko bei Kindern mit spastischer CP⁸⁸. Später, im North American Growth in Cerebral Palsy project, konnte eine Korrelation von Frakturen mit einem niedrigem z-Score des distalen Femurs aber nicht der Wirbelsäule nachgewiesen werden¹⁰⁴.

2.2.7. Studien zu longitudinalen Veränderungen der Knochendichte bei Kindern mit Zerebralparese

Es gibt wenige longitudinale Studien zur Beurteilung der Knochenentwicklung bei Kindern mit CP.

Die Studien von Trinh, Grossberg und Henderson untersuchten die Veränderungen der BMD bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit CP longitudinal und liefern wertvolle Erkenntnisse über die Entwicklung und die Faktoren, die die Knochengesundheit in dieser Population beeinflussen.

Trinh führte eine retrospektive longitudinale Analyse von 45 Personen mit CP durch, die mehr als eine DXA-Untersuchung hatten¹⁰⁵. Die Studie zeigte, dass Jugendliche mit CP während der Pubertät eine Zunahme der BMD von 4%-8% pro Jahr verzeichnen, gefolgt von einer Konsolidierungsphase im jungen Erwachsenenalter. Die Z-Scores der BMD blieben über die Zeit stabil, was darauf hindeutet, dass die

Knochenakkumulation parallel zu typischerweise entwickelten Jugendlichen verläuft, jedoch auf einem niedrigeren Ausgangsniveau. Ein wichtiger Befund war, dass die Defizite in der Knochenmasse bereits im ersten Lebensjahrzehnt auftreten, was auf eine schlechte Knochenakkumulation in der frühen Kindheit hinweist. Die Studie betonte die Bedeutung früher Interventionen, wie die Verbesserung der Muskelkraft und Mobilität, Optimierung des Ernährungs- und Hormonstatus sowie den Einsatz von Bisphosphonaten, um eine optimale Knochengesundheit im Erwachsenenalter zu erreichen.

Grossberg et al. untersuchten die BMD bei 40 Bewohnern einer Langzeitpflegeeinrichtung im Alter von 6 bis 26 Jahren über einen Zeitraum von 5 bis 6 Jahren¹⁰⁶. Die Studie fand heraus, dass die jährliche Veränderung der medianen BMD zwischen 0,7% und 1,0% pro Jahr in verschiedenen Regionen des distalen Femurs lag, wobei die Veränderungen stark variierten. Ein negativer Zusammenhang zwischen dem Alter und der Zunahme der BMD sowie ein positiver Zusammenhang zwischen der Gewichtszunahme und der BMD wurden festgestellt. Es wurde betont, dass Veränderungen der BMD bei schwer betroffenen Personen mit CP stark variieren können, was bei der Bewertung potenzieller Interventionen zur Verbesserung der BMD berücksichtigt werden muss.

Henderson führte eine prospektive, longitudinale Beobachtungsstudie mit 69 Kindern und Jugendlichen mit moderater bis schwerer spastischer CP durch⁹⁴. Die Studie zeigte, dass die BMD im distalen Femur und in der Lendenwirbelsäule im Durchschnitt um 2% bis 5% pro Jahr zunahm, dass jedoch die Z-Scores der BMD mit zunehmendem Alter abnahmen. Dies deutet darauf hin, dass die Zunahme der BMD bei Kindern mit CP im Vergleich zu gesunden Kindern geringer ist. Die Studie fand heraus, dass eine bessere Ernährungsstatus, gemessen an den Trizeps-Hautfaltendicken, mit einer größeren jährlichen Zunahme der BMD verbunden war. Es wurde jedoch keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter, Geschlecht, Tanner-Stadium, der Verwendung von Antikonvulsiva, dem GMFCS-Level, Fütterungsschwierigkeiten, der Körpergröße, dem Gewicht oder dem allgemeinen Gesundheitszustand und der jährlichen Veränderung der BMD festgestellt.

Vergleich der Ergebnisse

- Zunahme der BMD: Alle drei Studien berichten über eine Zunahme der BMD im Laufe der Zeit, jedoch mit unterschiedlichen Raten. Trinh fand eine Zunahme von 4%-8% pro Jahr während der Pubertät, während Grossberg eine jährliche Veränderung von 0,7% bis 1,0% und Henderson eine Zunahme von 2% bis 5% pro Jahr berichteten.
- Einflussfaktoren: Trinh und Henderson betonten die Bedeutung des Ernährungsstatus für die Knochengesundheit. Grossberg fand einen positiven Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und BMD. Trinh hob auch die Bedeutung der Mobilität und des Hormonstatus hervor.
- Variabilität der BMD-Veränderungen: Alle Studien berichteten über eine erhebliche Variabilität in den jährlichen Veränderungen der BMD, was auf die Herausforderungen bei der Messung der BMD in dieser Population hinweist.
- Interventionen: Trinh und Henderson diskutierten die potenziellen Vorteile von Bisphosphonaten und anderen Interventionen zur Verbesserung der Knochengesundheit, während Grossberg die Notwendigkeit betonte, die Variabilität der BMD-Veränderungen bei der Bewertung von Interventionen zu berücksichtigen.

Zusammenfassend zeigen die Studien, dass Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit CP eine geringere Knochenakkumulation im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen haben, was zu einer erhöhten Anfälligkeit für Osteopenie und Frakturen führt. Frühzeitige Interventionen zur Verbesserung der Ernährung, Mobilität und Hormonstatus sind entscheidend, um die Knochengesundheit in dieser Population zu optimieren.

2.3. Das Kölner Therapiekonzept „Auf die Beine“

Das Kölner Therapiekonzept „Auf die Beine“, welches in dieser Arbeit zur Rehabilitation eingesetzt wurde, kombiniert verschiedene Therapieansätze. Es besteht aus stationären Behandlungsphasen und einem häuslichen Trainingsprogramm (siehe Abbildung 7). Zunächst erfolgten eine schriftliche Eignungsprüfung sowie eine umfassende ambulante Eingangsuntersuchung, die von Physiotherapeuten und Ärzten durchgeführt wird. Auf dieser Grundlage werden individuelle Therapieziele festgelegt. Im Rahmen der Untersuchungen werden unter

anderem Körpergröße, Gewicht, BMD, BMC sowie Muskelmasse erhoben. Zudem werden verschiedene Funktionstests wie Gangbildanalysen, der 1-Minuten-Gehtest und der GMFM (Gross Motor Function Measure) durchgeführt. Während des 13-tägigen stationären Aufenthalts erhalten die Kinder zweimal täglich, zielorientierte, intensive Physiotherapie nach Bobath, sowie dreimal täglich ein seitenalternierendes Ganzkörpervibrationstraining (WBV) mit dem Galileo®-System (Novotec, Pforzheim). Dabei wird die begleitende Person in der Anwendung des Vibrationstrainings geschult. Zusätzlich nehmen die Kinder zwei- bis dreimal pro Woche an der medizinischen Trainingstherapie, dem Laufbandtraining und der Bewegungsbadtherapie teil. Ergänzende Angebote wie Rollstuhltennis, Trommelkurse, Ernährungsberatung und Arztvorträge runden das Programm ab. Das Trainingsprogramm wird individuell an die Bedürfnisse und Fähigkeiten des Kindes angepasst. Nach dem stationären Aufenthalt führen das Kind und die geschulte Begleitperson das Vibrationstraining im Rahmen eines dreimonatigen häuslichen Trainingsprogramms eigenständig durch. Das Training wird mit einem ausgeliehenen Vibrationssystem durchgeführt und in einem Trainingstagebuch dokumentiert. Dabei werden die erlernten Übungen zehnmal pro Woche in Einheiten von jeweils drei Mal drei Minuten absolviert, während die ambulanten Therapien parallel weiterlaufen. Nach den ersten drei Monaten folgt ein weiterer sechstägiger stationärer Aufenthalt mit einem ähnlichen Trainingskonzept. Im Anschluss daran trainiert der Patient für weitere drei Monate zu Hause, bevor eine abschließende Untersuchung durchgeführt und das Vibrationssystem zurückgegeben wird. Eine weitere ambulante Kontrolle erfolgt nach insgesamt zwölf Monaten. Danach ist das erste Therapiejahr abgeschlossen. Bei Bedarf kann das Training mit einem ähnlichen Konzept, jedoch kürzeren Trainingsphasen, fortgesetzt werden.

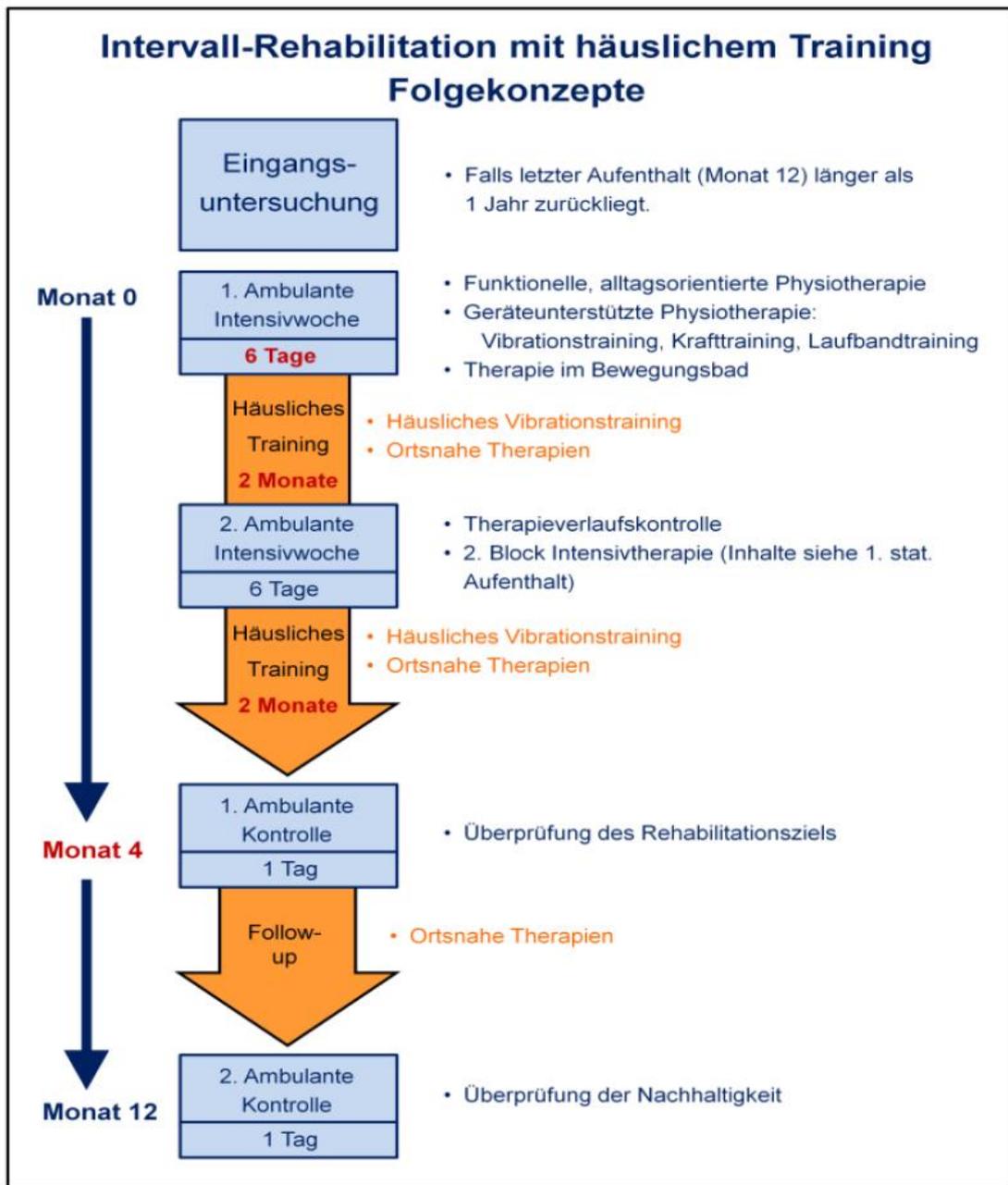


Abbildung 5 Ablauf des Kölner Konzepts "Auf die Beine"

2.4. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Unsere Studie untersucht die langfristige Entwicklung der Knochengesundheit bei Kindern mit CP. Mit Hilfe longitudinaler DXA-Messungen analysieren wir Veränderungen der Knochendichte und untersuchen, inwiefern sich diese je nach Schweregrad der motorischen Beeinträchtigung unterscheiden. Unser Ziel ist es, ein besseres Verständnis der Knochenentwicklung bei CP zu gewinnen und damit zur Optimierung von Präventions- und Therapieansätzen zur Förderung der Knochengesundheit in dieser Patientengruppe beizutragen.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine monozentrische retrospektive Längsschnittanalyse von Kindern und Erwachsenen, die im Zeitraum 2006 bis 2018 an einem Rehabilitationsprogramm am Zentrum für Prävention und Rehabilitation (Universität zu Köln, Deutschland) teilgenommen haben. Die schriftliche Einwilligung der gesetzlichen Vertreter der Patienten für die wissenschaftliche Analyse und die im Rahmen der klinischen Versorgung erhobenen Daten wurde eingeholt. Die Analyse wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt (Universität zu Köln, Ethikvotum 16-269).

DXA-Scans wurden als Teil der klinischen Routine zu Beginn des Rehabilitationsprogramms durchgeführt und bei auffälligen Befunden frühestens nach 6 Monaten wiederholt.

Einschlusskriterien waren Patienten mit Zerebralparese (bis zum Alter <21 Jahre), kaukasischer Ethnie mit mindestens 2 Serienmessungen in TBLH.

Patienten mit anderen Erkrankungen, die die Knochendichte beeinträchtigen können, wie Osteogenesis imperfecta, Spina bifida, spinale Muskelatrophie, Nierenversagen oder Patienten, die eine medikamentöse Therapie mit Kortikosteroiden, Wachstumshormonen oder Metallimplantaten erhalten, sowie Patienten mit artefaktreichen Messungen wurden ausgeschlossen.

Da es sich um eine retrospektive Studie handelte, wurden die Ausschlusskriterien auf der Grundlage der Patientenakte ermittelt. Dies war ein einschränkender Faktor der Studie.

Insgesamt standen die DXA-Scans von n=875 Kindern zur Verfügung. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien blieben n=329 DXA-Scans von n=109

Kindern für die statistische Analyse übrig. Der häufigste Grund für den Ausschluss war das Fehlen einer Kontrollmessung. Der DXA-Scan wurde nur dann wiederholt, wenn dies klinisch indiziert war, z. B. wenn der altersbereinigte Z-Score für BMC unter -2,0 lag oder das Auftreten von Frakturen mit geringem Trauma.

Das Alter der 109 Probanden lag zwischen 2 und 20 Jahren. Das Intervall zwischen der ersten und der zweiten Untersuchung reichte von 6,7 Monaten bis 99,4 Monaten (Median 23,4 Monate).

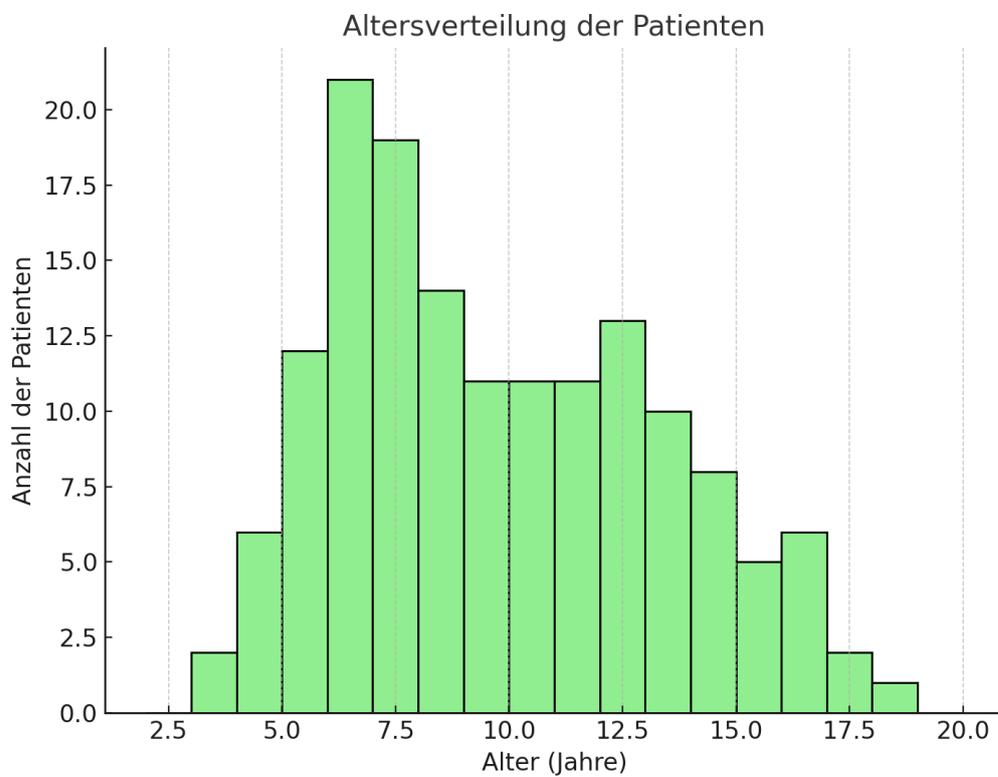


Abbildung 6 Altersverteilung

Zur Klassifizierung des Mobilitätsniveaus wurde das GMFCS verwendet (s.o.). Um die Auswirkungen des Schweregrads der Bewegungsstörung auf die Knochengesundheit abzuschätzen, wurde die Studienpopulation in zwei Untergruppen unterteilt (GMFCS I-II vs. III-V). Die Unterteilung in ambulant und nicht ambulant wird in der Literatur häufig verwendet¹⁰⁷.

Verteilung der GMFCS-Gruppen

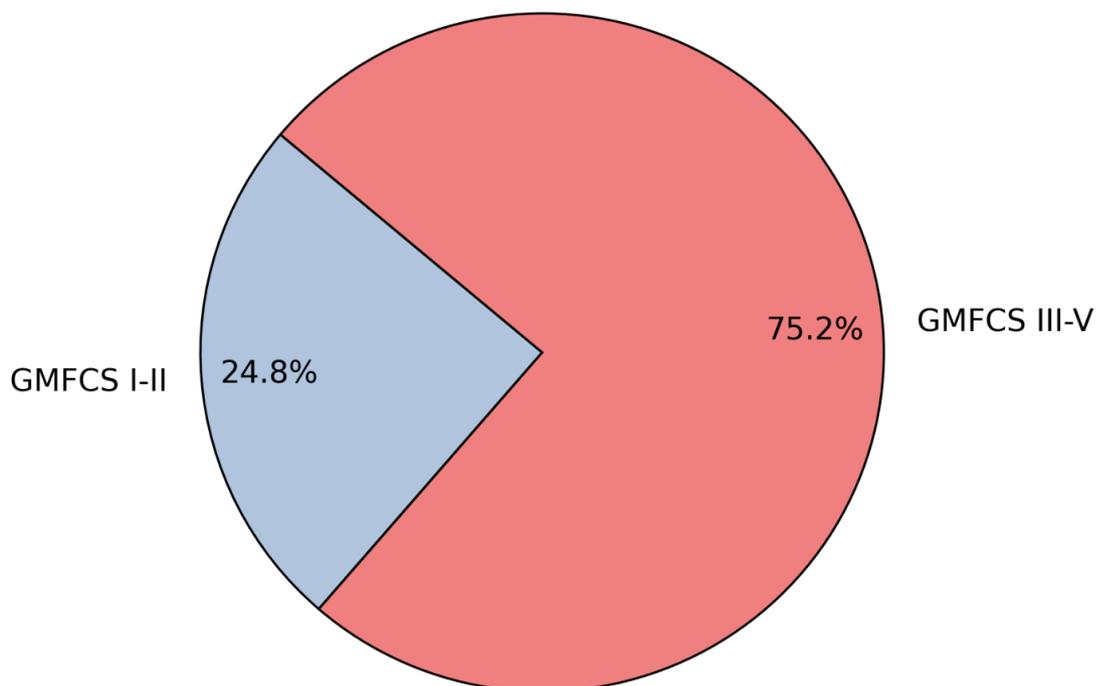


Abbildung 7 Verteilung der GMFCS-Stufen unter den Studienteilnehmern.

Die CP-Subtypen wurden in Übereinstimmung mit den Kriterien der Surveillance of Cerebral Palsy in Europe als spastisch bilateral, spastisch unilateral, dyskinetisch, ataktisch und Mischtyp klassifiziert.

Verteilung der CP Subtypen (Gesamt)

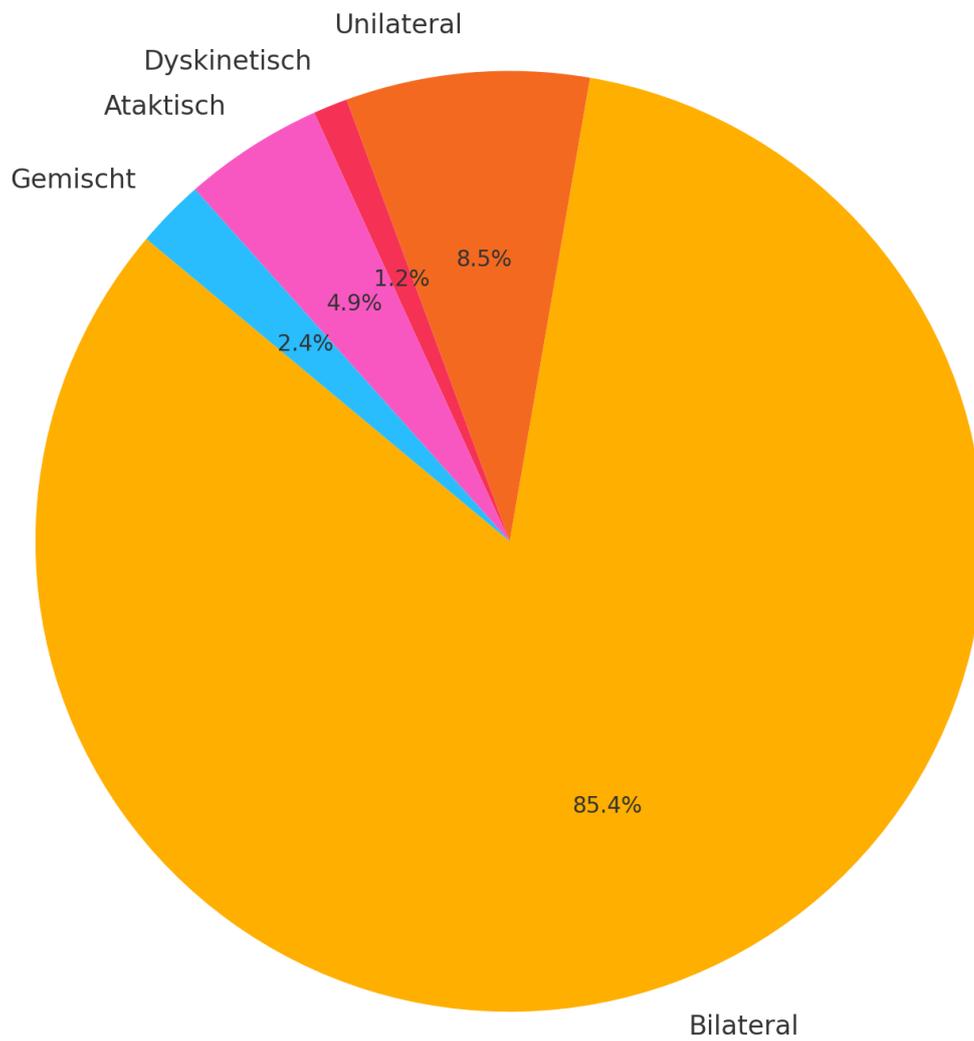


Abbildung 8 Verteilung der verschiedenen CP-Subtypen

Eine Übersicht über das Patientenkollektiv findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2 Patientenkollektiv

	I-V			I-II	III-V
	Gesamt	Männlich	Weiblich		
Patienten mit mindestens DXA-Messungen	109	60	49	27	82
N=DXA-Messungen	329	186	143	86	243
Alter[Jahren] MW (sd)	10.3 (3.7)	10.5 (3.7)	10.1 (3.6)	9.2 (3.6)	10.7 (3.7)
Größe[cm] MW (sd)	137.1 (20.6)	139.2 (22.1)	133.9 (17.7)	134.9 (22.0)	137.9 (20.0)
Größe[z] MW (sd)	-1.2 (1.1)	-1.1 (1.1)	-1.4 (1.0)	-0.6 (1.0)	-1.4 (1.0)
BMI[kg/m ²] MW (sd)	17.2 (3.5)	17.7 (3.8)	16.6 (2.8)	16.5 (2.9)	17.5 (3.6)
BMI[z] MW (sd)	-0.5 (1.3)	-0.4 (1.4)	-0.7 (1.2)	-0.5 (1.4)	-0.6 (1.3)
LBM[kg] MW (sd)	21.3 (8.4)	23.0 (9.4)	19.2 (6.4)	20.4 (9.0)	21.7 (8.2)
LBM[z] MW (sd)	-0.8 (1.1)	-0.8 (1.0)	-0.6 (1.2)	-0.8 (0.9)	-0.7 (1.2)
CP Untergruppe (%)					
Bilateral	85,4	85,5	85,3	65,1	92,6
Unilateral	8,5	10,2	6,3	25,6	2,5
Dyskinetisch	1,2	0	2,8	0	1,6
Ataktisch	4,9	2,7	2,1	2,3	2,5
Gemischt	2,4	1,6	3,5	7,0	0,8

Kinder mit GMFCS I-II sind signifikant ($p \leq 0,001$) jünger als Kinder mit GMFCS III-V. Kinder mit GMFCS III-V sind signifikant ($p = 0,002$) kleiner als Kinder mit GMFCS I-II.

*10 Kinder hatten 2, 71 Kinder hatten 3, 23 Kinder hatten 4 und 5 Kinder hatten 5 DXA-Scans.

3.2. Messung DXA

Die DXA ist die am häufigsten verwendete Methode zur Messung der Knochendichte und gilt als Goldstandard in der Diagnose von Osteoporose^{108,109}. Die Internationale Gesellschaft für klinische Densitometrie (ISCD) empfiehlt DXA als bevorzugte Methode zur Messung des Knochenmineralgehalts und der Knochendichte sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern¹¹⁰.

Das Funktionsprinzip der DXA basiert auf der Abschwächung von ionisierender Strahlung, die abhängig von der Dichte des durchdrungenen Gewebes variiert. Dabei werden zwei verschiedene Röntgenstrahlenenergien genutzt, die durch zwei Röntgenquellen oder durch den Einsatz eines Filters erzeugt werden. Diese Strahlungen werden unterschiedlich stark von Knochen und Weichgewebe absorbiert, wodurch eine genaue Unterscheidung der Gewebe möglich wird. Im Gegensatz zu herkömmlichen Röntgenaufnahmen ermöglicht die DXA-Technologie somit die Erfassung von Geweben unterschiedlicher Dichte in einem Bild¹¹¹.

Der Messstrahl durchdringt den Körper in horizontaler Ausrichtung zur Längsachse und erzeugt eine Serie transversaler Scans. Beim in dieser Arbeit verwendeten DXA-Gerät "Prodigy Advance" der Firma GE Healthcare Lunar wird die sogenannte Fan-Beam-Technologie eingesetzt, bei der ein fächerförmiger Strahlenkegel von einem 16-Kanal-Festkörperdetektor erfasst wird. Dies ermöglicht eine schnellere und präzisere Datenerfassung, da keine mechanische Bewegung des Scannerarms mehr erforderlich ist, was die Untersuchungszeit signifikant verkürzt¹¹². Die Strahlenbelastung pro Ganzkörpermessung liegt bei etwa 0,5 μSv , und die typische Messdauer beträgt 4,9 Minuten¹¹³. Zur Sicherstellung der Genauigkeit erfolgt alle 24 Stunden eine Kalibrierung des Gerätes mittels eines Phantom-Modells des Herstellers.

In der pädiatrischen Anwendung, wie in dieser Studie, sind insbesondere der TBLH-Wert, sowie die Messung von BMC und BMD von Bedeutung. Der TBLH-Wert misst die Knochendichte und den Knochenmineralgehalt des gesamten Körpers ohne den Kopf. Dies ist bei Kindern besonders wichtig, da das Wachstum des Schädels vom Rest des Skeletts abweichen kann, was zu verfälschten Ergebnissen führen könnte¹¹⁴.

Die DXA-Technologie bietet somit eine präzise und sichere Möglichkeit, die Knochengesundheit von Kindern zu überwachen und zu beurteilen, insbesondere im Hinblick auf Wachstumsprozesse und die Entwicklung des Skeletts.



Abbildung 9 DXA Gerät "Prodigy Advance" der Firma GE Healthcare Lunar

3.2.1. Schwierigkeiten in der Messung

Das Verhältnis von BMC und Knochenfläche wird verwendet, um die flächenbezogene Knochenmineraldichte (aBMD) zu berechnen, ausgedrückt in g/cm^2 . Diese Messung ist jedoch keine echte volumetrische Dichte, da die DXA-Technik die Knochentiefe nicht erfassen kann, da die dritte Dimension in Richtung des Röntgenstrahls verläuft¹¹⁰. Da Knochen während der Kindheit und Jugend ungleichmäßig in allen drei Dimensionen wachsen, führt diese Einschränkung zu Ungenauigkeiten bei der Messung der aBMD¹¹⁵.

Kleinere Personen mit kleineren Knochen haben häufig fälschlicherweise niedrigere aBMD-Werte, während größere Personen mit größeren Knochen tendenziell höhere Werte aufweisen, selbst wenn die Knochendichte in Wirklichkeit nicht unterschiedlich

ist¹¹⁵. Dies wird dadurch verstärkt, dass die aBMD-Werte während des Wachstums kontinuierlich ansteigen, während die echte volumetrische Knochendichte, die durch quantitative Computertomographie (QCT) gemessen wird, bis zum Ende der Pubertät relativ stabil bleibt¹¹⁵.

Daher ist der Vergleich von BMD-Messungen bei Kindern und Jugendlichen aufgrund der unterschiedlichen Größen und Knochenvolumina schwierig. Niedrige BMD-Werte werden bei Kindern häufiger durch DXA als durch QCT festgestellt.

Zudem treten insbesondere bei Kleinkindern und Säuglingen, aber auch Kindern mit neurologischen Erkrankungen häufig Bewegungsartefakte auf¹¹⁶.

BMD Z-Score

Die BMD wird häufig als Z-Wert angegeben, der den Unterschied zur Standardabweichung (SD) vom Durchschnitt gesunder Menschen desselben Alters, Geschlechts und ethnischer Gruppe zeigt. Der Z-Wert kann jedoch je nach verwendeter Normdatenbank stark schwanken (um bis zu 2 SD)¹¹⁷.

Ein Nachteil des BMD-Z-Werts ist, dass die Körpergröße und Skelettdimensionen nicht berücksichtigt werden, was besonders bei der Beurteilung von Wirbelbrüchen problematisch ist. Trotzdem bleibt der Zusammenhang zwischen Knochendichte und klinischen Ergebnissen bestehen, unabhängig von der verwendeten Datenbank.

Da weltweit unterschiedliche Normdaten verwendet werden und die Knochendichte von genetischen, umweltbedingten und kulturellen Faktoren beeinflusst wird, ist es nicht möglich, einheitliche internationale Grenzwerte für die Diagnose einer niedrigen Knochendichte festzulegen. Es können jedoch populations- und ethniespezifische Normwerte entwickelt werden, die eine präzisere Bewertung innerhalb bestimmter Bevölkerungsgruppen ermöglichen.

3.2.2. Messparameter

- BMC (Bone Mineral Content): Der Knochenmineralgehalt, gemessen in Gramm (g), gibt die Menge der im Knochen vorhandenen Mineralien an.

- aBMD/BMD (Areal Bone Mineral Density): Die Knochenflächendichte gemessen in Gramm pro Quadratcentimeter (g/cm^2), gibt die Dichte der Mineralien pro Fläche an.

- TBLH (Total Body Less Head): Dieser Wert wird zur Messung des BMC und der BMD des gesamten Körpers ohne den Kopf herangezogen, um altersgerechte und akkurate Ergebnisse zu erzielen.

Die TBLH-Messung bietet den Vorteil, dass durch den Ausschluss der Schädel-BMD Verzerrungen vermieden werden, die aus der disproportional hohen Schädelknochendichte resultieren, wodurch präzisere und klinisch relevantere Aussagen über die Knochenmineraldichte des übrigen Skeletts bei Kindern ermöglicht werden¹¹⁸.

3.2.3. Durchführung der Messung

Die Messungen wurden von einer Medizinisch-Technischen Assistentin und einer Arzthelferin am Zentrum für Kinderrehabilitation durchgeführt. Die Kinder zogen alle Orthesen, Schienen und ihre Kleidung bis auf die Unterwäsche aus. Mit Unterstützung von Eltern oder Betreuern legten sie sich auf die Mittellinie des DXA-Untersuchungstisches. Wo möglich, wurden die Beine oberhalb des Sprung- und unterhalb des Kniegelenks mit Klettbandern fixiert, um Bewegungsartefakte zu vermeiden. Falls dies nicht möglich war, wurde eine bequeme Position eingenommen. Um die Untersuchung zu erleichtern, erfolgte eine manuelle Fixierung der Extremitäten durch die Begleitperson. Die Handflächen wurden flach auf der Liege platziert, um die Knochen des Unterarms (Radius und Ulna) korrekt zu messen. Je nach Größe und Gewicht der Kinder dauerte die Ganzkörpermessung 5 bis 8 Minuten. Die Auswertung erfolgte mithilfe der Software enCORE M Version 13.60 der Firma LUNAR GE Medical Systems.

3.2.4. Anthropometrische Parameter

Das Alter der Kinder wurde mit zwei Dezimalstellen genau nach dem Geburtsdatum erfasst. Die Körpergröße stehender Kinder wurde mit einem Stadiometer gemessen, während nicht stehfähige Kinder mit einem Maßband von Kopf bis Fuß gemessen wurden. Das Gewicht stehender Kinder wurde auf einer Personenwaage erfasst, nicht stehfähige Kinder wurden auf einer Sitzwaage oder durch Wiegen gemeinsam mit einem Elternteil ermittelt, wobei das Gewicht der Eltern abgezogen wurde. Der

BMC, BMD und die TBLH wurden mit dem DXA-Scanner „Prodigy Advance“ der Firma GE Healthcare Lunar gemessen und berechnet.

3.3. Statistik

3.3.1. SITAR Modell

Das SITAR-Modell wird häufig eingesetzt, um individuelle Unterschiede in Längsschnittdaten zu verstehen, beispielsweise im Wachstum von Körpergröße oder Gewicht.

Der Begriff steht für Super Imposition by Translation and Rotation. Dieses Modell wurde speziell entwickelt, um Wachstumsverläufe oder Längsschnittdaten von Individuen über die Zeit zu modellieren und Unterschiede in Wachstumsmustern oder anderen Zeitverläufen zwischen verschiedenen Gruppen oder Individuen zu identifizieren¹¹⁹.

Grundprinzip

Das SITAR-Modell ist eine Variante eines nicht-linearen gemischten Modells, das sich besonders für die Analyse von Wachstums- und Entwicklungsdaten eignet. Der zentrale Ansatz besteht darin, dass es individuelle Wachstumskurven durch Translation (Verschieben), Rotation (Neigung) und Skalierung anpasst. Dadurch werden Unterschiede in zeitlichen Wachstumsmustern wie Wachstumsgeschwindigkeit, -zeitpunkt und -niveau berücksichtigt, ohne die Form der Wachstumskurve zu verändern.

Das Modell beschreibt das Wachstum einer Population anhand einer Standardkurve und stellt individuelle Unterschiede durch drei Parameter dar:

1. Translation (Zeitverschiebung/Tempo): Verschiebung der Kurve entlang der Zeitachse (z.B. früher oder späterer Wachstumsschub).
2. Rotation (Skalierung der Größe/Size): Veränderung der Höhe der Kurve, welche das Wachstum in der Endgröße widerspiegelt.

3. Skalierung der Steigung/Velocity: Änderung der Steilheit der Kurve, welche die Geschwindigkeit des Wachstums anzeigt.

Anwendung in der medizinischen Forschung

Das SITAR-Modell wird häufig in Studien verwendet, die sich mit Wachstumsverläufen befassen, wie etwa bei Kindern oder Jugendlichen, aber auch in anderen Bereichen der Medizin, in denen wiederholte Messungen über die Zeit durchgeführt werden. Es eignet sich besonders, um interindividuelle Unterschiede in Wachstumsprozessen zu identifizieren und zu quantifizieren.

In einer Langzeitstudie, die die Entwicklung von Körpergröße oder Gewicht oder in unserem Fall die Knochenentwicklung bei Kindern untersucht, erlaubt das SITAR-Modell, systematische Unterschiede zwischen Kindern hinsichtlich des Zeitpunkts des Wachstumsschubs, der Wachstumsrate und der Endgröße zu modellieren. So kann es genutzt werden, um den Einfluss von Faktoren wie Ernährung, genetische Einflüsse oder Umweltbedingungen auf das Wachstum zu analysieren^{119,120}.

Mathematische Grundlagen des SITAR-Modells:

Das SITAR-Modell stellt individuelle Wachstumskurven durch die folgende Gleichung dar:

$$y_i(t) = a_i + f\left(\frac{t - b_i}{c_i}\right)$$

Dabei sind die Parameter wie folgt definiert:

1. Size (Größe, a_i):

- Dieser Parameter beschreibt den Unterschied in der durchschnittlichen Größe, in unserem Fall der Knochendichte, zwischen den Individuen.
- Er verschiebt die Wachstumskurve vertikal entlang der y-Achse.
- Höhere Werte für a_i bedeuten höhere BMD, niedrigere Werte deuten auf kleinere hin.

2. Tempo (Timing, b_i):

- Dieser Parameter beschreibt den Zeitpunkt des Wachstumsschubs oder wann das Wachstum seinen Höhepunkt erreicht.
- b_i verschiebt die Kurve horizontal entlang der Zeitachse (x-Achse).
- Ein negatives b_i bedeutet, dass das Wachstum früher beginnt, während ein positives b_i auf ein späteres Wachstum hinweist.

3. Velocity (Geschwindigkeit, c_i):

- Dieser Parameter beschreibt die Geschwindigkeit des Wachstums.
- Er skaliert die Zeitachse: Ein größerer Wert von c_i bedeutet, dass das Wachstum langsamer verläuft (die Zeitachse wird gestreckt), ein kleinerer Wert zeigt schnelleres Wachstum an (die Zeitachse wird komprimiert).

Statistische Implementierung

Das SITAR-Modell kann in Programmiersprachen wie R oder Stata implementiert werden. In R ist das Paket nlme (non-linear mixed effects models) oder spezifisch das Paket sitar verfügbar, um das Modell zu schätzen.

3.3.2. GAMLSS Modell

GAMLSS ist ein statistisches Modellierungsverfahren, das entwickelt wurde, um verschiedene Aspekte einer Verteilung – wie den Mittelwert (Lage), die Variabilität (Streuung) und die Form (Schiefe und Kurtosis(Wölbung)) – simultan als Funktionen von erklärenden Variablen zu modellieren. Dieses Modell geht über die traditionellen Generalized Linear Models hinaus und ist besonders nützlich, wenn Daten nicht normalverteilt sind, die Streuung variiert oder wenn es notwendig ist, nichtlineare Zusammenhänge zwischen den Variablen zu modellieren.

In GAMLSS wird jeder Parameter einer Verteilung (Lage, Streuung, Schiefe, Kurtosis) als Funktion von erklärenden Variablen modelliert, was das Modell extrem flexibel macht. Mathematisch wird dies durch die folgenden Gleichungen beschrieben:

Lageparameter (μ):

$$\mu = X_1\beta_1g1^{-1}$$

Streuungsparameter (σ):

$$\sigma = X_2\beta_2g2^{-1}$$

Formparameter Schiefe (ν) und Kurtosis (τ):

$$\nu = X_3\beta_3g3^{-1}$$

$$\tau = X_4\beta_4g4^{-1}$$

Dabei sind:

μ der Lageparameter (z. B. Mittelwert),

σ der Streuungsparameter (z. B. Standardabweichung),

ν der Schiefeparameter und τ der Kurtosisparameter,

$g1^{-1}, g2^{-1}, g3^{-1}, g4^{-1}$, sind die inversen Linkfunktionen,

X_1, X_2, X_3, X_4 sind die Matrizen der erklärenden Variablen,

$\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4$ die zu schätzenden Koeffizienten.

GAMLSS erlaubt die Verwendung einer Vielzahl von Verteilungen, einschließlich asymmetrischer Verteilungen. Es ermöglicht die simultane Modellierung von Lage, Streuung, Schiefe und Kurtosis. Glättungsfunktionen (Splines) erlauben es, nichtlineare Zusammenhänge zwischen den erklärenden Variablen und den Verteilungsparametern zu modellieren¹²¹.

Signifikanzanalyse unter Berücksichtigung der Normalverteilung Die Überprüfung der Normalverteilung der Daten erfolgte mittels des Shapiro-Wilk-Tests. Für die Signifikanzanalyse wurde der Welch-t-Test für unabhängige Stichproben angewendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt, und Ergebnisse mit einem p-Wert kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant interpretiert.

4. Ergebnisse

Es wurden die Daten von n=109 Patienten analysiert, von denen jeder mindestens zwei DXA-Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten hatte. Von diesen Patienten waren n=49 weiblich (n=60 männlich) (Tab. 2). Insgesamt wurden n=329 DXA-Scans

in die Analyse einbezogen. Die Mehrheit der Kohorte, nämlich 71 Patienten, erhielt drei Messungen. Der durchschnittliche Untersuchungszeitraum betrug 30,2 Monate. Die Mehrheit der Teilnehmer litt an einer bilateralen spastischen CP (85,4 %). Das Durchschnittsalter betrug 10,3 Jahre ($\pm 3,7$ Jahre). Kinder mit GMFCS I-II waren signifikant ($p < 0,001$) jünger als Kinder mit GMFCS III-V (9,2 vs. 10,3 Jahre). Der mittlere Z-Score der Körpergröße für das Alter betrug $-1,2$ ($\pm 1,1$). Kinder mit GMFCS-Stufen III-V waren signifikant ($p < 0,001$) kleiner als Kinder mit GMFCS-Stufen I-II (Z-Score der Körpergröße $-0,6$ vs. $-1,4$). Der mittlere BMI betrug $17,2 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 3,5$), wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der Kinder mit GMFCS I-II und III-V bestand ($p = 0,130$). Allerdings war der BMI bei Mädchen signifikant ($p = 0,026$) höher als bei Jungen. Der mittlere LBM betrug $21,8$ ($\pm 8,4$). Der mittlere LBM Z-Score betrug $-0,8$ ($\pm 1,1$).

Geschlechterverteilung

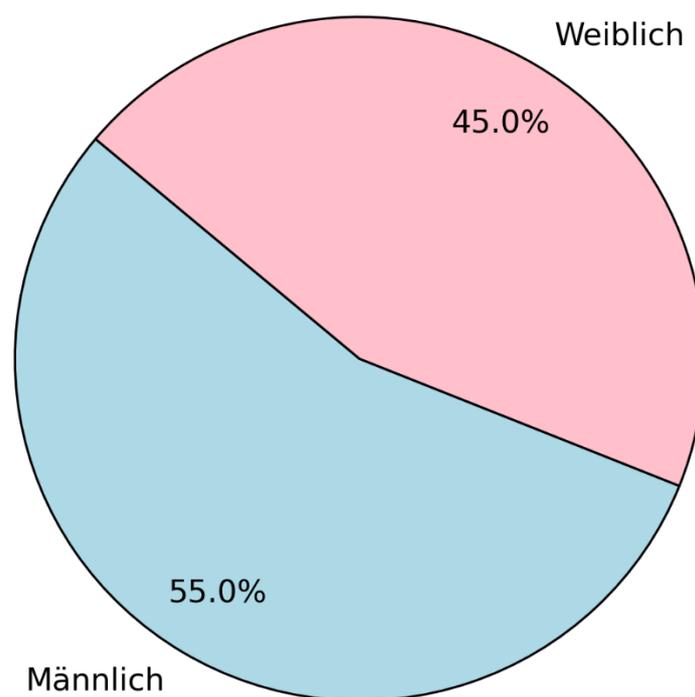


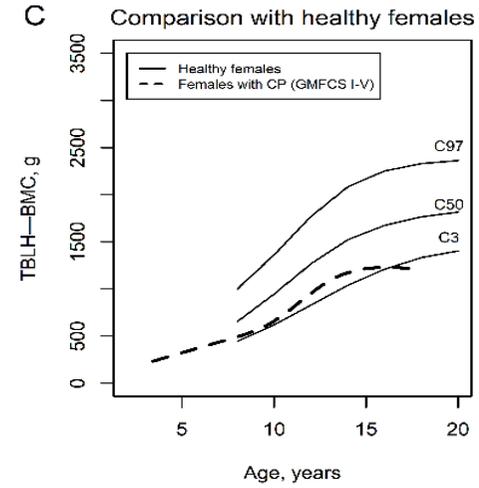
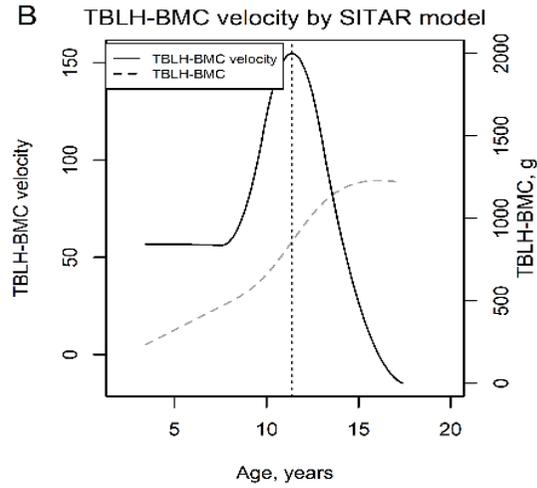
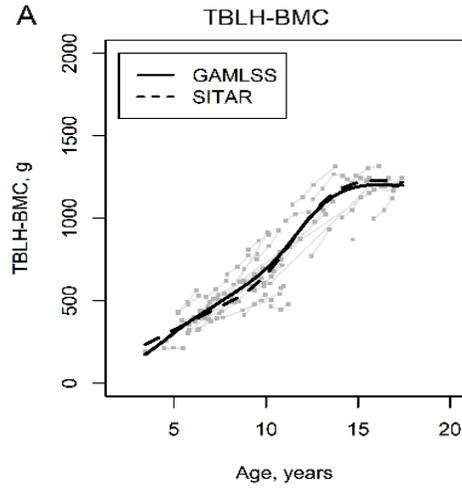
Abbildung 10 Geschlechterverteilung der Teilnehmer

Sowohl im SITAR- als auch im GAMLSS-Modell waren die erwarteten Entwicklungsverläufe von TBLH-BMD und TBLH-BMC für Frauen und Männer ähnlich (Abbildungen 11A und 11D bzw. 12A und 12D). In den Abbildungen 11C und 11F sowie in den Abbildungen 12C und 12F werden die Entwicklungsverläufe mit denen gesunder Kinder verglichen. Der erwartete Entwicklungsverlauf entspricht ungefähr dem dritten Perzentil der gesunden Kinder.

Bei Frauen liegt das Alter bei der Höchstgeschwindigkeit (APV) für BMC bei 11,38 Jahren, mit einer Höchstgeschwindigkeit (PV) von 154,9 g/Jahr. Bei den Männern liegt das APV bei 13,81 Jahren, mit einer PV von 216,3 g/Jahr (Abbildungen 11B und 11E). Bei beiden Geschlechtern ist eine frühe Spitze in der Wachstumsrate zu verzeichnen, gefolgt von einem Plateau in der späten Adoleszenz.

Die Abbildungen 12B und 12E zeigen die TBLH-BMD-Geschwindigkeit. Bei Frauen liegt der APV bei 11,02 Jahren mit einer PV von 0,06293 g/cm²/Jahr. Bei den Männern liegt der APV bei 15,73 Jahren mit einem PV von 0,06034 g/cm²/Jahr. Bei beiden Geschlechtern steigt die tatsächliche BMD auf etwa 1,5 g/cm² an und erreicht in der späten Adoleszenz ein Plateau. Frauen erreichen diese Plateauphase früher als Männer.

TBLH-BMC in children with cerebral palsy (GMFCS level I-V) Females



Males

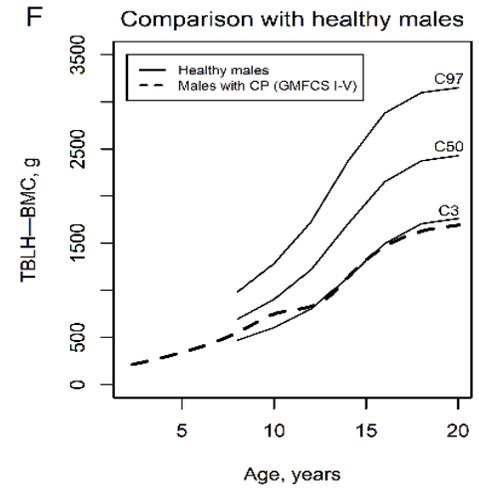
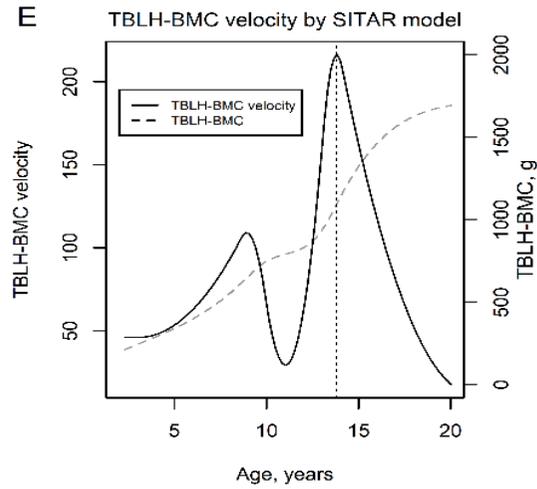
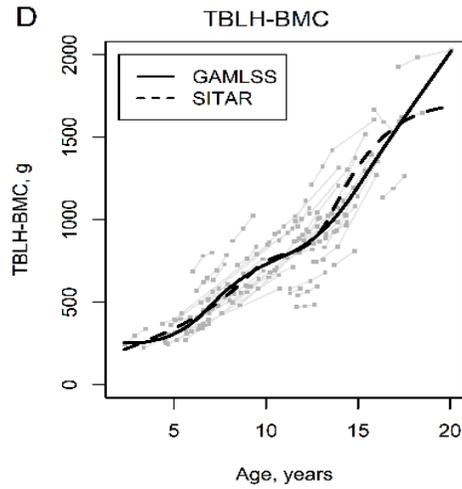


Abbildung 11 TBLH-BMC über verschiedene Altersstufen für Kinder mit CP, kategorisiert nach GMFCS-Stufen I-V, und vergleicht sie mit gesunden Kontrollpersonen.

Abbildung 11A: TBLH-BMC (g/cm^2) als Funktion des Alters (Jahre) bei Frauen mit CP. - Es werden zwei verschiedene Methoden verwendet: GAMLSS, dargestellt durch die durchgezogene Linie, SITAR, dargestellt durch die gestrichelte Linie. - Die einzelnen Datenpunkte sind als Punkte dargestellt.

Abbildung 11B: Geschwindigkeit der TBLH-BMD ($\text{g/cm}^2/\text{Jahr}$) gegen das Alter (Jahre) für Frauen mit CP unter Verwendung des SITAR-Modells. - Die durchgezogene Linie stellt die TBLH-BMD-Geschwindigkeit dar. - Die gestrichelte Linie stellt die TBLH-BMD-Werte dar. - Die vertikale gepunktete Linie markiert das Alter, in dem die höchste TBLH-BMD-Geschwindigkeit auftritt.

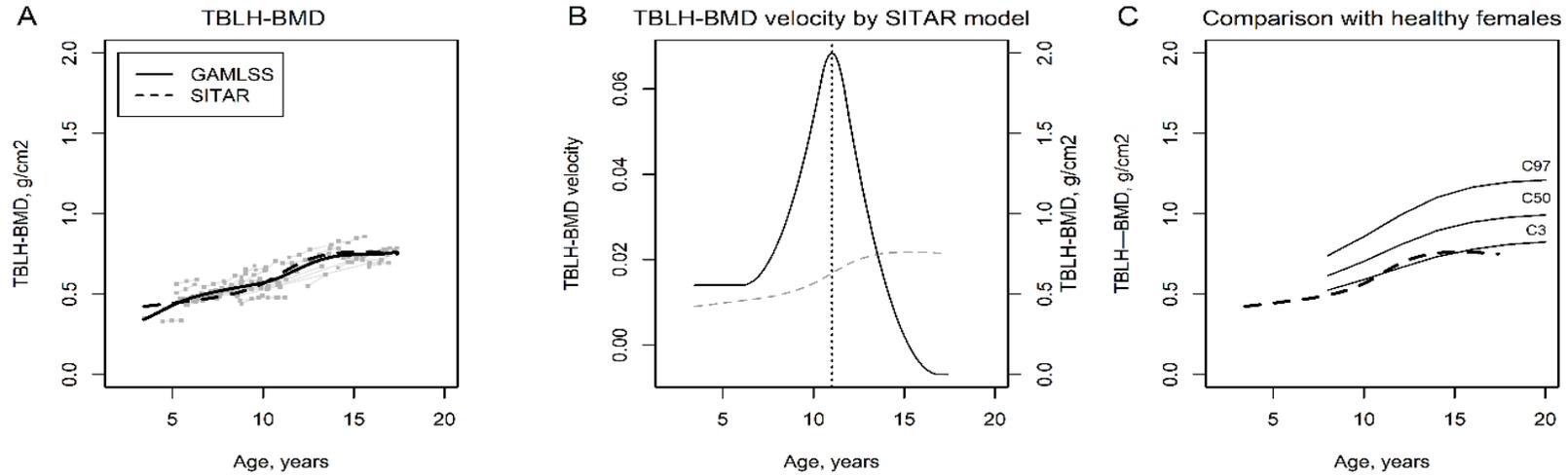
Abbildung 11C: TBLH-BMD (g/cm^2) gegen das Alter (Jahre) für gesunde Frauen und Frauen mit CP. - Die durchgezogenen Linien stellen die 3., 50. und 97. Perzentile für gesunde Frauen dar. - Die gestrichelte Linie stellt die TBLH-BMD für weibliche Patientinnen mit CP dar.

Abbildung 11D: TBLH-BMD (g/cm^2) als Funktion des Alters (Jahre) für männliche Patienten mit CP. - Es werden zwei verschiedene Methoden verwendet: GAMLSS, dargestellt durch die durchgezogene Linie, und SITAR, dargestellt durch die gestrichelte Linie. - Die einzelnen Datenpunkte sind als Punkte dargestellt.

Abbildung 11E: TBLH-BMD ($\text{g/cm}^2/\text{Jahr}$) gegen das Alter (Jahre) für männliche Patienten mit CP unter Verwendung des SITAR-Modells. - Die durchgezogene Linie stellt die TBLH-BMD-Geschwindigkeit dar. - Die gestrichelte Linie stellt die TBLH-BMD-Werte dar. - Die vertikale gepunktete Linie markiert das Alter, in dem die höchste TBLH-BMD-Geschwindigkeit auftritt.

Abbildung 1F: TBLH-BMD (g/cm^2) gegen Alter (Jahre) für gesunde männliche und männliche Patienten mit CP. - Die durchgezogenen Linien stellen die 3., 50. und 97. Perzentile für gesunde Männer dar. - Die gestrichelte Linie stellt die TBLH-BMD für Männer mit CP dar.

TBLH-BMD in children with cerebral palsy (GMFCS level I-V) Females



Males

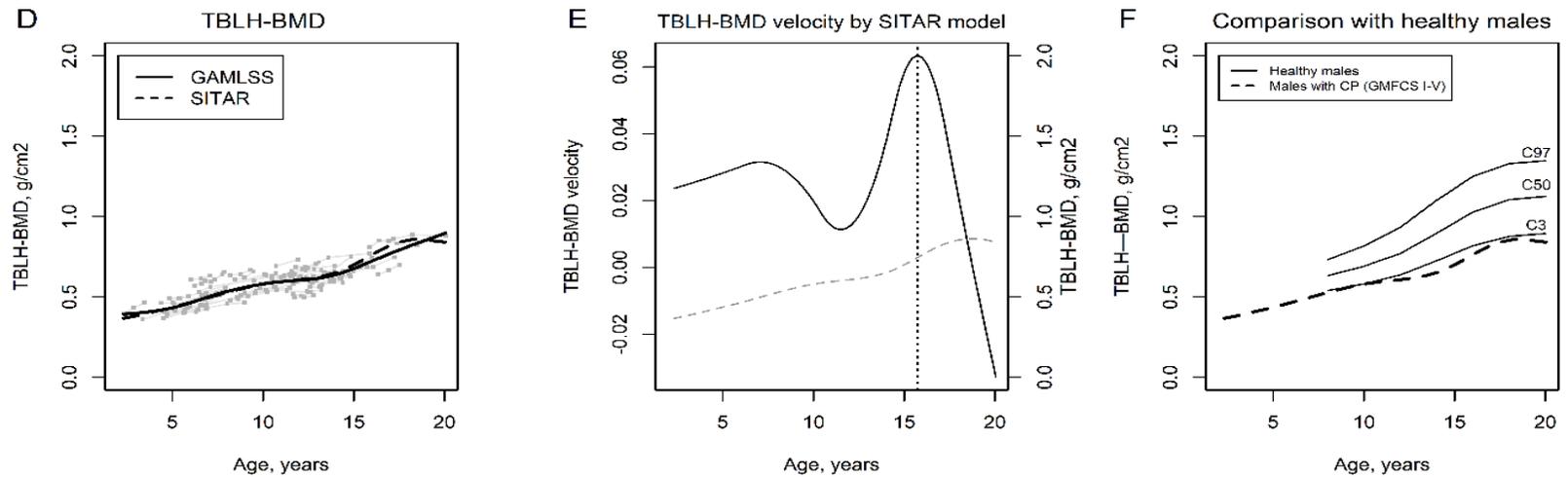


Abbildung 12 TBLH-BMD über verschiedene Altersstufen bei Kindern mit CP, kategorisiert nach GMFCS-Stufen I-V, und Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen.

Die Felder A, B und C konzentrieren sich auf weibliche, die Felder D, E und F auf männliche Patienten.

Abbildung 12A: TBLH-BMD (g/cm^2) als Funktion des Alters (Jahre) bei Frauen mit CP. - Es werden zwei verschiedene Methoden verwendet: GAMLSS, dargestellt durch die durchgezogene Linie, SITAR, dargestellt durch die gestrichelte Linie. - Die einzelnen Datenpunkte sind als Punkte dargestellt.

Abbildung 12B: Geschwindigkeit der TBLH-BMD ($\text{g/cm}^2/\text{Jahr}$) gegen das Alter (Jahre) für Frauen mit CP unter Verwendung des SITAR-Modells. - Die durchgezogene Linie stellt die TBLH-BMD-Geschwindigkeit dar. - Die gestrichelte Linie stellt die TBLH-BMD-Werte dar. - Die vertikale gepunktete Linie markiert das Alter, in dem die höchste TBLH-BMD-Geschwindigkeit auftritt.

Abbildung 12C: TBLH-BMD (g/cm^2) gegen das Alter (Jahre) für gesunde Frauen und Frauen mit CP. - Die durchgezogenen Linien stellen die 3., 50. und 97. Perzentile für gesunde Frauen dar. - Die gestrichelte Linie stellt die TBLH-BMD für Frauen mit CP dar.

Abbildung 12D: TBLH-BMD (g/cm^2) als Funktion des Alters (Jahre) für Männer mit CP. - Es werden zwei verschiedene Methoden verwendet: GAMLSS, dargestellt durch die durchgezogene Linie, und SITAR, dargestellt durch die gestrichelte Linie. - Die einzelnen Datenpunkte sind als Punkte dargestellt.

Abbildung 12E: Geschwindigkeit der TBLH-BMD ($\text{g/cm}^2/\text{Jahr}$) gegen das Alter (Jahre) für Männer mit CP unter Verwendung des SITAR-Modells. - Die durchgezogene Linie stellt die TBLH-BMD-Geschwindigkeit dar. - Die gestrichelte Linie stellt die TBLH-BMD-Werte dar. - Die vertikale gepunktete Linie markiert das Alter, in dem die höchste TBLH-BMD-Geschwindigkeit auftritt.

Abbildung 12F: TBLH-BMD (g/cm^2) gegen Alter (Jahre) für gesunde Männer und Männer mit CP. - Die durchgezogenen Linien stellen die 3., 50. und 97. Perzentile für gesunde Männer dar. - Die gestrichelte Linie stellt die TBLH-BMD für Männer mit CP dar.

Tabelle 3 (s.u.) zeigt die Ergebnisse der SITAR-Modellanalyse, die TBLH-BMC und TBLH-BMD über verschiedene GMFCS-Stufen für Frauen und Männer vergleicht.

Parameter	Weiblich				Männlich				
	BMC		GMFCS	BMD		BMC		BMD	
	GMFCS I-II	GMFCS III-V		GMFCS I-II	GMFCS III-V	GMFCS I-II	GMFCS III-V	GMFCS I-II	GMFCS III-V
Size, g or g/cm ²									
MW (SD)	1.3 (104.9)	-0.59 (60.4)	-0.13 (0.05)	0.01 (0.05)	48.3 (136.6)	-12.3 (127.1)	0.03 (0.06)	-0.01 (0.05)	
Median (IQR)	4.0 (74.2)	6.3 (78.2)	-0.02 (0.05)	0.02 (0.05)	79.2 (142.3)	-9.1 (157.3)	0.01 (0.10)	-0.01 (0.08)	
Tempo, years									
MW (SD)	-0.64 (1.78)	0.29 (1.52)	-1.19 (2.31)	0.54 (2.22)	-0.22 (1.4)	0.06 (0.83)	-0.02 (0.34)	0.01 (0.22)	
Median (IQR)	-0.45 (2.39)	0.11 (1.38)	-1.71 (1.10)	0.57 (2.50)	-0.06 (1.87)	0.14 (1.13)	-0.01 (0.47)	0.01 (0.35)	
Velocity,									
MW (SD)	0.04 (0.10)	-0.02 (0.10)	-0.03 (0.06)	0.01 (0.07)	0.05 (0.20)	-0.01 (0.19)	0.01 (0.17)	-0.003 (0.11)	
Median (IQR)	0.05 (0.14)	-0.01 (0.08)	-0.02 (0.05)	0.01 (0.06)	0.11 (0.28)	-0.01 (0.21)	0.002 (0.23)	-0.004 (0.17)	

Tabelle 3 Ergebnisse der SITAR-Analyse

Kinder mit höheren GMFCS-Stufen (III-V) haben im Allgemeinen niedrigere Werte für Größe, Geschwindigkeit und Tempo sowohl bei BMC als auch bei BMD. Speziell bei Frauen wiesen GMFCS I-II im Vergleich zu GMFCS III-V eine größere Knochengröße (1,3 vs. -0,59), schnellere Wachstumsraten (0,04 vs. -0,02) und frühere Wachstumsschübe (-0,64 vs. 0,29) für BMC und eine größere Knochengröße (-0,13 vs. 0,01), schnellere Dichtezunahme (-0,03 vs. 0,01) und frühere Dichtespitzen (-1,19 vs. 0,54) für BMD auf.

Bei den Männern wiesen GMFCS I-II im Vergleich zu GMFCS III-V eine größere Knochengröße (48,3 vs -12,3), schnellere Wachstumsraten (0,05 vs -0,01) und frühere Wachstumsschübe (-0,22 vs 0,06) für BMC sowie eine größere Knochengröße (0,03 vs -0,01), schnellere Dichtezunahme (0,01 vs -0,003) und frühere Dichtespitzen (-0,02 vs 0,01) für BMD auf.

Die Shapiro-Wilk-Tests zeigten keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung. Die berechneten W-Statistiken lagen bei 0,97655 ($p = 0,4871$), 0,9851 ($p = 0,8233$) und 0,97315 ($p = 0,3746$), was darauf hinweist, dass die Annahme der Normalverteilung für diese Daten gerechtfertigt ist.

Der Welch-Two-Sample-t-Test ergab keinen signifikanten Unterschied in den Parametern Größe, Tempo und Geschwindigkeit zwischen Kindern der GMFCS-Stufen I-II und denjenigen der Stufen III-V ($t = 0,063553$, $df = 17,02$, $p = 0,9501$).

Die Analyse der jährlichen Knochendichteveränderungen zwischen den beiden GMFCS-Gruppen ergab unterschiedliche Muster mit erheblicher Variabilität (Tabelle 4 und 5).

Jährliche prozentuale Veränderung der BMD (%/Jahr)

GMFCS	Min	15.P.	Median	85.P.	Max
I	-1.68	-0.38	3.80	6.70	11.97
II	-1.88	1.64	5.40	10.29	13.81
III	-5.41	1.31	5.79	10.34	16.17
IV	-4.20	0.37	5.79	10.16	17.13
V	2.74	4.48	8.54	13.56	15.72

Tabelle 4 Veränderungsrate der Knochendichte

Das 15.P. (Perzentil) der BMD markiert den Wert, unterhalb dessen 15 % der Messungen liegen, und das 85. Perzentil den Wert, unterhalb dessen 85 % liegen.

Vergleichende Analyse der Gruppen I-II und III-V

GMFCS	Min	15.P	Median	85.P	Max
I-II	-1.88	1.34	5.12	10.17	13.81
III-V	-5.41	0.89	5.79	10.40	17.13

Tabelle 5 Vergleichende Analyse der Gruppen I-II und III-V

Bei GMFCS I-II reichten die Knochendichteveränderungen von einer minimalen Abnahme von 1,88 % bis zu einer maximalen Zunahme von 13,81 %. Im Gegensatz dazu gab es bei GMFCS III-V noch größere Schwankungen, die von einer stärkeren minimalen Abnahme von 5,41 % bis zu einer höheren maximalen Zunahme von 17,13 % reichten. Der mediane Anstieg der Knochendichte war in den Gruppen relativ ähnlich, wobei GMFCS I-II einen medianen Anstieg von 5,12 % und GMFCS III-V einen etwas Höheren von 5,79 % aufwiesen.

5. Diskussion

Die vorliegende Studie liefert neue Einblicke in die Entwicklung des Knochenmineralgehalts und der Knochenmineraldichte bei Kindern und Jugendlichen mit CP.

Durch die Analyse von Längsschnittdaten konnten wir die Wachstumsverläufe von TBLH-BMC und TBLH-BMD in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht und Schweregrad der CP untersuchen.

In der Studienpopulation lag der Erwartungswert für die Entwicklung von TBLH-BMC und TBLH-BMD bei Kindern und Jugendlichen mit CP im Bereich der 3. Perzentile gesunder Kinder.

Der mediane Anstieg der TBLH-BMD war zwischen den Gruppen dabei relativ ähnlich, wobei GMFCS I-II einen medianen Anstieg von 5,12 % und GMFCS III-V einen etwas höheren von 5,79 % aufwiesen (Tabelle 5).

Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen von Henderson et al. und Trinh et al.. Henderson fand einen medianen Anstieg der BMD (distaler Oberschenkelknochen und Lendenwirbelsäule) von 2 % bis 5 % pro Jahr, während Trinh einen medianen Anstieg der Gesamtkörper-BMD (Alter <20 Jahre) von 4 % pro Jahr berichtete ^{94,105}.

Unsere Ergebnisse zeigen eine große Variabilität in den jährlichen BMD-Veränderungen, ähnlich wie in den Studien von Grossberg, Trinh und Henderson^{105,106,122}.

Diese Variabilität reicht in unserer Population von Wachstumsraten zwischen -6 % bis +16 %, während Trinh und Henderson Veränderungen zwischen -22 % und +38 % bzw. -31 % und +42 % pro Jahr berichteten^{105,122}.

Trotz dieser Schwankungen konnte in unserer Kohorte eine überwiegend positive Veränderung der Knochendichte verzeichnet werden. Zur besseren Übersichtlichkeit sind die unterschiedlichen Ergebnisse der longitudinalen Studien mit ihren methodischen Limitationen in der folgenden Tabelle 6 aufgeführt.

Studie	Anzahl Patienten	Mittlere jährliche BMD-Veränderung (%)	Altersspanne (Jahre)	GMFCS Level	Ort - BMD Messung	Methodische Limitationen
Koebke et al.	109	5.12% (GMFCS I-II); 5.79% (GMFCS III-V)	2.87- 20.05	I-V	TBLH	Keine Kontrollgruppe, variables Follow-up, unterschiedliche statistische Methoden
Henderson et al.(15)	69	2-5%	2.0-17.7	III-V überwiegend	Distal Femur, Lumbar Spine	Keine Kontrollgruppe, große Variabilität der Änderungsraten
Trinh et al.(16)	45	4-8% überwiegend junge Erwachsene	10-36	IV-V	Lumbar Spine, Femoral Neck, Total Hip, Total Body	Keine Kontrollgruppe, große Variabilität der Änderungsraten, unterschiedliche BMD-

						Bewertungs- methoden
Grossberg et al.(26)	40	0.7-1.0%	12-32	IV-V (mostly)	Lateral Distal Femur	Keine Kontrollgruppe, einrichtungs- basierte Bevölkerung, höhere Altersspanne

Tabelle 6 Zusammenfassung der durchschnittlichen jährlichen prozentualen Veränderung der BMD bei Kindern mit CP über verschiedene Studien hinweg

In unserer Studie hatte der Schweregrad der CP einen deutlichen Einfluss auf die Wachstumsverläufe. Unsere SITAR-Analyse zeigte, dass Kinder mit leichter CP (GMFCS I-II) höhere mittlere BMC-Werte aufwiesen als Kinder mit schwerer CP (GMFCS III-V). Zudem hatten sie tendenziell höhere Spitzenwachstumsgeschwindigkeiten und einen früheren Beginn des pubertären Wachstumsschubs (Abb. 11).

Diese Unterschiede könnten auf mehrere Faktoren zurückzuführen sein. Kinder mit leichter CP verfügen oft über eine bessere Motorik und sind körperlich aktiver, was positive Auswirkungen auf die Knochenentwicklung hat. Zudem könnte eine angemessenere Ernährung und eine normale endokrine Funktion bei diesen Kindern eine Rolle spielen. Im Gegensatz dazu sind Kinder mit schwerer CP häufig in ihrer Mobilität eingeschränkt, leiden unter schlechter Ernährung, hormonellen Ungleichgewichten und weisen mehr Komorbiditäten auf, die das Wachstum negativ beeinflussen können.

Diese große Bandbreite an BMD-Veränderungen unterstreicht die Heterogenität der CP-Patienten und macht eine individualisierte Bewertung von therapeutischen Maßnahmen notwendig.

Ein unerwartetes Ergebnis zeigte sich bei der Betrachtung der BMD-Werte nach Geschlecht und Schweregrad der CP (Tab. 3). Während Jungen mit leichter CP die erwarteten höheren BMD-Werte im Vergleich zu Jungen mit schwerer CP aufwiesen, hatten Mädchen mit leichter CP niedrigere Mittelwerte als Mädchen mit schwerer CP. Konkret betrug der mittlere BMD-Wert (Size-Parameter) bei Mädchen mit leichter CP (GMFCS I-II) $-0,13 \text{ g/cm}^2$ ($\pm 0,05$), während er bei Mädchen mit schwerer CP

(GMFCS III-V) $0,01 \text{ g/cm}^2 (\pm 0,05)$ betrug. Dies bedeutet, dass Mädchen mit schwerer CP einen leicht höheren durchschnittlichen BMD-Wert aufwiesen als jene mit leichter CP. Bei den Jungen hingegen lag der mittlere BMD-Wert bei leichter CP bei $0,03 \text{ g/cm}^2 (\pm 0,06)$ und bei schwerer CP bei $-0,01 \text{ g/cm}^2 (\pm 0,05)$, was dem erwarteten Muster entspricht, dass Jungen mit leichter CP höhere BMD-Werte haben als jene mit schwerer CP.

Dieses Ergebnis könnte auf zufällige Schwankungen oder eine Verzerrung der Stichprobe zurückzuführen sein. Möglicherweise spielen auch geschlechtsspezifische Unterschiede in der medizinischen Versorgung, Komorbiditäten oder im Ausmaß der körperlichen Aktivität eine Rolle. Um diese Beobachtung zu verifizieren, sind weitere Studien mit größeren Stichproben erforderlich.

Ein zentraler Parameter unserer Analyse ist das *Tempo*, also der Zeitpunkt des pubertären Wachstumsschubs. Die SITAR-Methode ermöglichte es uns, das Alter bei der Höchstgeschwindigkeit (APV) für BMC und BMD zu bestimmen. Die Unterschiede im zeitlichen Verlauf des APV und der PV für BMC und BMD zwischen Frauen und Männern spiegeln die geschlechtsspezifische Regulation des Skelettwachstums wider. Frauen zeigen eine frühere, aber weniger ausgeprägte Zunahme des absoluten Knochenmineralgehalts und eine frühzeitige Stabilisierung der Knochenmineraldichte, was durch hormonelle Einflüsse wie Östrogen getrieben wird. Frauen erreichen ihr BMD-Plateau früher als Männer, was die beschleunigte Reifung des weiblichen Skeletts in der Pubertät widerspiegelt¹²³. Männer hingegen weisen eine längere Wachstumsphase und eine intensivere Zunahme des BMC auf, bevor die BMD ihren Höhepunkt erreicht¹²³.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Kinder mit leichter CP ihr APV früher erreichen als Kinder mit schwerer CP. Bei Mädchen mit leichter CP lag das APV für BMC bei durchschnittlich 11,38 Jahren, während es bei Mädchen mit schwerer CP bei 11,67 Jahren lag. Bei Jungen mit leichter CP betrug das APV für BMC 13,59 Jahre, im Vergleich zu 13,81 Jahren bei Jungen mit schwerer CP. Ähnliche Trends zeigten sich auch bei der BMD. Dies steht im Einklang mit den Beobachtungen von Worley et al. (2002), die eine verzögerte Pubertätsentwicklung bei Kindern mit schwereren Beeinträchtigungen beschrieben haben¹²⁴.

Diese Befunde verdeutlichen den Einfluss des Schweregrads der CP auf die körperliche Entwicklung.

Das frühere Auftreten des Wachstumsschubs bei Kindern mit leichter CP könnte auf eine bessere allgemeine Gesundheit und Entwicklung hinweisen. Eine frühere Pubertät ist oft mit einer schnelleren körperlichen Entwicklung und einer verbesserten Knochenmineralisierung verbunden¹²⁵. Im Gegensatz dazu könnten Verzögerungen beim APV bei Kindern mit schwerer CP auf Faktoren wie hormonelle Ungleichgewichte, Mangelernährung oder chronische Erkrankungen zurückzuführen sein, die das Wachstum beeinträchtigen.

Der Parameter *Tempo* ist daher ein wichtiger Indikator für das Wachstumsmuster bei Kindern mit CP. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Schweregrad der CP nicht nur die Höhe des Knochenmineralgehalts und der Knochendichte beeinflusst, sondern auch den Zeitpunkt, zu dem Kinder ihren maximalen Wachstumsschub erreichen. Diese Erkenntnisse sind klinisch relevant, da sie darauf hinweisen, dass therapeutische Interventionen möglicherweise zeitlich angepasst werden müssen, um den individuellen Entwicklungsverläufen der Kinder gerecht zu werden.

Der frühere Beginn und das schnellere Wachstum bei Kindern mit leichter CP könnte erneut mit einer besseren körperlichen Funktion und allgemein günstigeren Bedingungen für Wachstum und Entwicklung zusammenhängen.

Ein wichtiger Aspekt unserer Studie ist die Teilnahme aller Kinder an einem intensiven Rehabilitationsprogramm. Wir vermuten, dass dieses Trainingsprogramm positive Auswirkungen auf die Knochenentwicklung haben könnte, insbesondere bei Kindern mit schwerer CP, die in ihrem Alltag weniger mobil sind. Das zusätzliche Training könnte zu einer größeren Zunahme der Knochendichte geführt haben. Studien haben gezeigt, dass mechanische Belastung durch körperliche Aktivität ein entscheidender Faktor für die Knochenentwicklung ist¹²⁶. Bei Kindern mit schwerer CP könnte das Training dazu beitragen, die negativen Auswirkungen der eingeschränkten Mobilität auf die Knochenmasse zu kompensieren¹²⁷.

Im Vergleich zu anderen Studien weist unsere Untersuchung einige Unterschiede auf. Wir haben Längsschnittmessungen über einen Zeitraum von 6,7 bis 99,35 Monaten (Median: 23,42 Monate) durchgeführt, was unsere Studie zu einer der umfangreichsten in diesem Bereich macht. Zudem haben wir eine gemischte CP-Kohorte mit 25 % GMFCS I-II und 75 % GMFCS III-V einbezogen. In früheren Studien lag der Anteil der schweren beeinträchtigten Kinder entweder niedriger (Henderson et al., 2002) oder höher (Grossberg et al., 2010). Ein weiterer Unterschied besteht in der Wohnsituation der Teilnehmer: Während in unserer Studie

alle Kinder zu Hause lebten, waren die Teilnehmer in der Studie von Grossberg et al. überwiegend in Langzeitpflegeeinrichtungen untergebracht. Diese Unterschiede könnten die Variabilität der Ergebnisse erklären und betonen die Bedeutung, verschiedene Faktoren bei der Beurteilung der Knochengesundheit zu berücksichtigen.

Ein bemerkenswertes Ergebnis unserer Studie ist die relative Stabilität der altersbereinigten Z-Scores für TBLH-BMC und BMD während der gesamten Kindheit und Jugend. Dies könnte darauf hindeuten, dass die Knochenentwicklung bei Kindern mit CP parallel, jedoch auf einem niedrigeren Niveau, zu gesunden Kindern verläuft. Trinh et al. (2016) beschrieben ebenfalls stabile Z-Scores für die Gesamtkörper-BMD. Im Gegensatz dazu berichteten Henderson et al. (2005), dass die Z-Scores bei Menschen mit CP typischerweise mit dem Alter abnehmen, obwohl die BMD im Durchschnitt um 2–5 % pro Jahr zunimmt. Diese Diskrepanz könnte auf Unterschiede in den Studienpopulationen, Methoden oder therapeutischen Interventionen zurückzuführen sein.

Die Stabilität der Z-Scores in unserer Studie könnte darauf hindeuten, dass das von uns eingesetzte Rehabilitationsprogramm einen positiven Einfluss auf die Knochenentwicklung hat, bzw. dass die Versorgung der Patienten sich insgesamt verbessert hat.

Wenn eine Therapie die Z-Scores stabilisiert, könnte dies demnach als Erfolg gewertet werden. Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass weitere Untersuchungen erforderlich sind, um den genauen Beitrag des Trainings zur Knochenentwicklung bei CP zu bestimmen und effektive Interventionen zu identifizieren¹²⁸.

Zusammenfassend liefert unsere Studie wichtige Erkenntnisse über die Knochenentwicklung bei Kindern und Jugendlichen mit CP. Der Schweregrad der CP beeinflusst nicht nur den Knochenmineralgehalt und die Knochendichte, sondern auch den Zeitpunkt des pubertären Wachstumsschubs, wie durch den Parameter *Tempo* verdeutlicht wird. Kinder mit leichter CP erreichen ihren Wachstumsschub früher und weisen insgesamt bessere Ergebnisse in Bezug auf BMC und BMD auf. Die Teilnahme an einem intensiven Trainingsprogramm könnte dazu beitragen, die Knochenentwicklung zu fördern, insbesondere bei Kindern mit schwerer CP.

Diese Ergebnisse betonen die Bedeutung individualisierter Therapieansätze und die Notwendigkeit weiterer Forschung, um effektive Strategien zur Unterstützung der Knochengesundheit bei Kindern mit CP zu entwickeln.

5.1. Potenzielle Einflussfaktoren für das verbesserte Knochenwachstum in unserer Studie

5.1.1. Rolle intensiver Rehabilitation und körperlicher Aktivität

Krafttraining scheint einen positiven, wenn auch indirekten Effekt auf das Knochenwachstum zu haben:

Duran et al. zeigten, dass Krafttraining zu einer Zunahme der Muskelmasse führt, was wiederum einen anabolen Effekt auf den Knochen haben kann¹²⁸. Nach einem Jahr intensiver Rehabilitation, einschließlich Ganzkörpervibration, wurde ein signifikanter Anstieg der Knochenmineraldichte beobachtet¹²⁹.

Das intensive Rehabilitationsprogramm schien dabei keinen direkten Effekt auf den Knochen zu haben. Der beobachtete anabole (aufbauende) Effekt auf den Knochen könnte also ausschließlich durch den Muskel vermittelt worden sein¹²⁹.

Insgesamt ist die Studienlage zum Effekt von Krafttraining auf das Knochenwachstum gering. Gillet et al. führten eine systematische Übersichtsarbeit durch, um die Auswirkungen von Krafttraining auf die Morphologie und Architektur der Skelettmuskulatur bei Kindern und Jugendlichen mit spastischer Zerebralparese zu untersuchen¹³⁰. Dabei analysierten sie Studien, die strukturelle Veränderungen der Muskeln, wie Muskelquerschnittsfläche, -volumen und -dicke, nach Krafttraining in dieser spezifischen Population bewerteten. Ziel war es, zu bestimmen, ob Krafttraining zu muskulären Anpassungen führt, die die Funktion und Lebensqualität dieser Kinder und Jugendlichen verbessern könnten. Die Ergebnisse zeigten, dass Krafttraining zu einer Zunahme der Muskelmasse und -stärke führen kann, was potenziell auch Einfluss auf das Knochenwachstum haben kann. Allerdings wiesen die Autoren darauf hin, dass die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien oft niedrig war und die Ergebnisse daher mit Vorsicht interpretiert werden sollten. Es besteht Bedarf an weiteren qualitativ hochwertigen Studien, um die spezifischen Effekte von Krafttraining auf die Muskelstruktur und Knochenentwicklung in dieser Population besser zu verstehen.

5.1.2. Fortschritte in der Ernährungsversorgung und Vitamin-D-Management

In den letzten Jahrzehnten ist das Bewusstsein für die Ernährungsbedürfnisse und den Vitamin-D-Status von Kindern mit CP deutlich gestiegen. Dieser Wandel ist größtenteils auf eine wachsende Zahl von Forschungsergebnissen zurückzuführen, die die besonderen Herausforderungen aufzeigen, denen diese Kinder in Bezug auf Ernährung und allgemeine Gesundheit gegenüberstehen.

In ihrer Metaanalyse zeigten Alenazi et al. auf, dass etwa 42 % der Kinder mit CP unter einem Vitamin-D-Mangel leiden. Die Kinder leiden häufig unter einer Dysphagie, was die Nahrungsaufnahme erschwert. Darüber hinaus führt ihre eingeschränkte Beweglichkeit dazu, dass sie seltener Sonnenlicht ausgesetzt sind, was für die körpereigene Vitamin-D-Synthese unerlässlich ist. Der Einsatz von ASM, die den Vitamin-D-Abbau beschleunigen, verschärft das Risiko zusätzlich. Besonders gefährdet sind jene Kinder, die nicht gehfähig sind und daher in ihrer Beweglichkeit stark eingeschränkt bleiben¹³¹.

Die hohe Prävalenz und die daraus resultierenden gesundheitlichen Risiken verdeutlichen die Notwendigkeit, Vitamin-D-Mangel proaktiv zu bekämpfen und die Ernährung dieser Kinder so zu gestalten, dass eine optimale Vitaminversorgung gewährleistet ist.

Diese Erkenntnisse weisen darauf hin, dass Ernährung und regelmäßige Vitamin-D-Screenings integrale Bestandteile der Betreuung von Kindern mit CP sein sollten.

Die Ernährungsberatung hat sich weiterentwickelt, um diesen Herausforderungen zu begegnen. In der neueren Literatur wird die Bedeutung von maßgeschneiderten Ernährungsbewertungen und -interventionen zur Verbesserung der Nahrungsaufnahme von Kindern mit CP hervorgehoben.

In einem Konsensuspapier der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), wird die Notwendigkeit einer interdisziplinären Betreuung betont, einschließlich Ernährungsfachkräften, um Kindern mit komplexen Ernährungsbedürfnissen eine adäquate Versorgung zu ermöglichen¹³². Das Konsensuspapier hebt die zentrale Rolle einer adäquaten Energie- und Nährstoffversorgung für das gesunde Wachstum und die Entwicklung von Kindern hervor und betont die Bedeutung einer gezielten Ernährungstherapie, insbesondere bei chronischen Erkrankungen¹³².

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in den letzten Jahrzehnten der Ernährungsberatung und dem Vitamin-D-Management bei Kindern mit CP deutlich mehr Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Allerdings besteht weiterhin Bedarf an Forschung und Verbesserungen in der praktischen Umsetzung und Finanzierung dieser Maßnahmen¹³².

5.1.3. Einfluss moderner anfallssupprimierender Medikamente

Die Frage, ob neuere ASM die Knochengesundheit weniger beeinträchtigen als ältere ASM, ist bislang nicht eindeutig geklärt, da die Studienlage gemischt und oft widersprüchlich ist. Einige Studien deuten an, dass moderne AEDs möglicherweise weniger schädlich für die Knochengesundheit sind als die klassischen, enzyminduzierenden Medikamente. Beispielsweise gelten neuere Wirkstoffe wie Levetiracetam, Oxcarbazepin, Lamotrigin, Topiramate, Gabapentin und Vigabatrin als breiter wirksam, besser verträglich und damit möglicherweise sicherer in Bezug auf die Knochenstabilität¹³³. Unter diesen zeigt Lamotrigin in Studien am ehesten knochenschützende Eigenschaften¹³⁴.

Dennoch gibt es widersprüchliche Ergebnisse: So fand eine randomisierte Vergleichsstudie keinen signifikanten Unterschied in der Knochendichte (BMD) zwischen Patienten, die mit Levetiracetam, einem neueren AED, behandelt wurden, und jenen, die klassische AEDs wie Carbamazepin oder Valproat einnahmen¹³⁵. Ein systematisches Review fand schließlich keine klaren Hinweise dafür, dass enzyminduzierende AEDs per se schädlicher für die Knochen sind als nicht-enzyminduzierende Medikamente¹³⁴.

Generell gilt, dass eine chronische Einnahme von ASM – unabhängig davon, ob es sich um ältere oder neuere Medikamente handelt – die Knochengesundheit beeinträchtigen kann¹³⁶. Die Therapiedauer scheint hierbei eine entscheidende Rolle zu spielen: Langzeittherapien zeigen in mehreren Studien den größten Verlust an Knochendichte¹³⁴. Daher bleibt trotz der potenziellen Vorteile einiger neuerer ASM die Evidenzlage inkonsistent. Die Frage, wie sich ASM auf die Knochengesundheit auswirken, bleibt umstritten, und es bedarf weiterer Forschung, um die spezifischen Effekte einzelner ASM auf den Knochenstoffwechsel und die Knochendichte klarer zu verstehen.

5.1.4. Potenzial von pharmakologischen Therapien wie Bisphosphonaten

Bisphosphonate werden zunehmend als Behandlungsmöglichkeit für sekundäre Osteoporose bei Kindern mit CP in Betracht gezogen. Diese Medikamente zielen darauf ab, die Knochenmineraldichte zu erhöhen und Frakturen zu verhindern¹³⁷. Sie wirken, indem sie die Aktivität und Lebensdauer der Osteoklasten, den Zellen, die für den Knochenabbau verantwortlich sind, hemmen. Mehrere Studien zeigen positive Effekte von Bisphosphonaten auf die Knochenmineraldichte bei Kindern mit CP:

Eine Metaanalyse ergab, dass Bisphosphonate den Z-Score der Lendenwirbelsäule und des Femurs signifikant verbessern¹³⁷. Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit intravenösem Pamidronat zeigte eine Zunahme der BMD im distalen Femur um 89% über 18 Monate, verglichen mit nur 9% in der Kontrollgruppe¹³⁸.

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse bleibt der Einsatz von Bisphosphonaten bei pädiatrischen Patienten umstritten, da ausreichende Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit fehlen¹³⁹. Die aktuellen Daten reichen nicht aus, um den Einsatz von Bisphosphonaten bei Kindern zur alleinigen Behandlung von Verringerungen der Knochenmasse/-dichte zu rechtfertigen¹³⁹.

5.2. Limitationen

Unsere Studie hat mehrere Einschränkungen, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen: Das intensive Rehabilitationsprogramm („Auf die Beine“), an dem alle Teilnehmer teilgenommen haben, hat wahrscheinlich die Ergebnisse beeinflusst, so dass es schwierig ist, unsere Ergebnisse auf die breitere CP-Population zu verallgemeinern, die nicht an solchen intensiven Maßnahmen teilnimmt.

Die Variabilität in der Dauer der Nachbeobachtung unter den Teilnehmern erschwert die Interpretation unserer Ergebnisse. Das Fehlen einer Kontrollgruppe in unserer Studie schränkt die Möglichkeit ein, die Ergebnisse unserer CP-Kohorte mit denen von Personen zu vergleichen, die nicht die gleichen Maßnahmen erhalten haben, oder mit denen der Allgemeinbevölkerung.

Referenzwerte für TBLH-BMC und BMD für das in der Studie verwendete DXA-Gerät sind nur für bestimmte Altersgruppen verfügbar (8-18 Jahre für Frauen und 8-20 Jahre für Männer)¹⁴⁰. Diese Einschränkung hindert uns daran, die Veränderungen der Knochendichte bei jüngeren Kindern zu bewerten und festzustellen, ob die

Knochendichte im Erwachsenenalter im Vergleich zu gesunden Personen schneller abnimmt.

Eine der größten Stärken unserer Studie ist die große und vielfältige Kohorte, die eine große Altersspanne und unterschiedliche Schweregrade der CP umfasst. Dies ermöglicht eine umfassende Analyse der Knochenentwicklung in verschiedenen Untergruppen innerhalb der CP-Population. Darüber hinaus bietet der Einsatz fortschrittlicher statistischer Methoden wie GAMLSS und SITAR robuste und nuancierte Einblicke in Wachstumsmuster und Veränderungen der Knochendichte. Der Längsschnittcharakter unserer Daten, der es uns ermöglicht, Veränderungen im Laufe der Zeit zu verfolgen und im Vergleich zu Querschnittsstudien ein dynamischeres Verständnis der Knochenentwicklung zu gewinnen.

5.3. Fazit

In unserer Studie konnte beobachtet werden, dass die Z-Scores für TBLH-BMC und TBLH-BMD bei Kindern mit CP relativ stabil blieben, was auf eine verbesserte Versorgungsqualität und gezielte therapeutische Maßnahmen hindeuten könnte. Folgende Aspekte könnten dabei eine Rolle spielen:

Intensivere Rehabilitation und physische Aktivität: Alle Kinder in unserer Studie nahmen an einem intensiven Rehabilitationsprogramm teil, das speziell auf die Förderung der Mobilität und Muskelmasse abzielt. Frühere Forschungsergebnisse sowie unsere eigenen Daten legen nahe, dass körperliche Aktivität, insbesondere durch angepasste Krafttrainingsprogramme, einen positiven Effekt auf die Knochenentwicklung haben kann. Da Kinder mit schwerer CP (GMFCS III-V) von der intensiven Rehabilitation potenziell mehr profitierten, ist es möglich, dass diese gesteigerte muskuläre Aktivität indirekt auch das Knochenwachstum fördert und zur beobachteten Stabilität der BMD-Z-Scores beiträgt. Dieser intensive Ansatz unterscheidet sich deutlich von den Standards der Studienteilnehmer von Henderson et al., wo ein solch umfangreiches Programm vermutlich nicht durchgeführt wurde.

Verbesserte Ernährungsberatung und Vitamin-D-Supplementierung: Ein weiteres Element ist die Ernährungsversorgung, die in den letzten Jahrzehnten für Kinder mit CP zunehmend optimiert wurde. Diese Verbesserungen in der Ernährungsberatung und Vitamin-D-Substitution könnten in unserer Kohorte eine stabilisierende Wirkung

auf die Knochengesundheit gehabt haben, wohingegen in älteren Studien die Vitamin-D-Versorgung vermutlich nicht in demselben Umfang gesichert war.

Moderne ASM und ihre potenziell knochenschonendere Wirkung: Der Einsatz neuerer ASM, die potenziell weniger negative Auswirkungen auf die Knochen haben als die klassischen enzyminduzierenden ASM, könnte ebenfalls eine Rolle spielen. In älteren Kohorten wurden häufiger klassische ASM wie Carbamazepin oder Valproat verwendet, die vermehrt mit einem erhöhten Knochenverlust in Verbindung gebracht wurden.

Zusammengefasst deutet unsere Studie darauf hin, dass eine verbesserte, multidisziplinäre Versorgung – einschließlich intensiverer Rehabilitation, optimierter Ernährung und Vitamin-D-Versorgung sowie moderner ASM – potenziell die Stabilität von BMD und BMC bei Kindern mit CP fördern kann. Da diese Faktoren in unserer Studie jedoch nicht isoliert untersucht wurden, bleibt die Hypothese spekulativ und bedarf weiterer Forschung, um die spezifischen Beiträge dieser einzelnen Interventionen zur Knochengesundheit klar zu bestimmen.

6. Literaturverzeichnis

1. Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of Cerebral Palsy. *New England Journal of Medicine* 1986; **315**(2): 81-6.
2. Arnaud C, Hollung S, Himmelmann K. SCPE Scientific report 1998-2018; 2018.
3. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl* 2007; **109**: 8-14.
4. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2013; **55**(6): 509-19.
5. Kirby RS, Wingate MS, Van Naarden Braun K, et al. Prevalence and functioning of children with cerebral palsy in four areas of the United States in 2006: a report from the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. *Res Dev Disabil* 2011; **32**(2): 462-9.
6. Oskoui M, Joseph L, Dagenais L, Shevell M. Prevalence of cerebral palsy in Quebec: alternative approaches. *Neuroepidemiology* 2013; **40**(4): 264-8.
7. Sellier E, Platt MJ, Andersen GL, Krägeloh-Mann I, De La Cruz J, Cans C. Decreasing prevalence in cerebral palsy: a multi-site European population-based study, 1980 to 2003. *Dev Med Child Neurol* 2016; **58**(1): 85-92.
8. Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; **53**(3): 57-9.
9. Baumann T, Dierauer S, Meyer-Heim A. Zerebralparese: Diagnose, Therapie und multidisziplinäres Management. 1 ed. Stuttgart: Thieme; 2018.
10. MacLennan AH, Thompson SC, Gécz J. Cerebral Palsy: Causes, Pathways, and the Role of Genetic Variants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2015; **213**(6): 779-88.
11. Adams-Chapman I, Stoll BJ. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Curr Opin Infect Dis* 2006; **19**(3): 290-7.
12. Wu YW, Colford JM, Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA* 2000; **284**(11): 1417-24.
13. Nelson KB. Causative factors in cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol* 2008; **51**(4): 749-62.
14. Pharoah PO, Adi Y. Consequences of in-utero death in a twin pregnancy. *Lancet* 2000; **355**(9215): 1597-602.
15. Aliyu MH, Wilson RE, Zoorob R, et al. Alcohol consumption during pregnancy and the risk of early stillbirth among singletons. *Alcohol* 2008; **42**(5): 369-74.

16. Shalaby AM, Gad EF, Eldin EMS, El-Deeb SA, Abdel-Aziz SM. Comparative Study Between Serum Level of Total L-Carnitine in Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy (HIE) and Transient Tachypnea of the Newborn (TTN). *Journal of Comprehensive Pediatrics* 2021; **12**(3).
17. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009; **8**(1): 110-24.
18. Kirton A, Armstrong-Wells J, Chang T, et al. Symptomatic neonatal arterial ischemic stroke: the International Pediatric Stroke Study. *Pediatrics* 2011; **128**(6): e1402-10.
19. Towner D, Castro MA, Eby-Wilkens E, Gilbert WM. Effect of mode of delivery in nulliparous women on neonatal intracranial injury. *N Engl J Med* 1999; **341**(23): 1709-14.
20. Nguyen TH, Tran TH, Thwaites G, et al. Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2007; **357**(24): 2431-40.
21. Idro R, Marsh K, John CC, Newton CR. Cerebral malaria: mechanisms of brain injury and strategies for improved neurocognitive outcome. *Pediatr Res* 2010; **68**(4): 267-74.
22. Keenan HT, Marshall SW, Nocera MA, Runyan DK. Increased incidence of inflicted traumatic brain injury in children after a natural disaster. *Am J Prev Med* 2004; **26**(3): 189-93.
23. Bhutani VK, Stark AR, Lazzeroni LC, et al. Predischarge screening for severe neonatal hyperbilirubinemia identifies infants who need phototherapy. *J Pediatr* 2013; **162**(3): 477-82.e1.
24. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol* 2002; **44**(9): 633-40.
25. Stanley FJ, Blair E, Alberman ED. Cerebral Palsies: Epidemiology and Causal Pathways. 2000; 2000.
26. Blair E. Epidemiology of the cerebral palsies. *Orthop Clin North Am* 2010; **41**(4): 441-55.
27. Panteliadis C. In: Strassburg H-P, ed. Cerebral Palsy, Principles and Management; 2004: 30-48.
28. Panteliadis CP, Hagel C, Karch D, Heinemann K. Cerebral Palsy: A Lifelong Challenge Asks for Early Intervention. *The Open Neurology Journal* 2015; **9**: 45 - 52.
29. Krägeloh-Mann I, Cans C. Cerebral palsy update. *Brain Dev* 2009; **31**(7): 537-44.
30. Monbaliu E, de Cock P, Ortibus E, Heyrman L, Klingels K, Feys H. Clinical patterns of dystonia and choreoathetosis in participants with dyskinetic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2016; **58**(2): 138-44.
31. Himmelmann K, McManus V, Hagberg G, Uvebrant P, Krägeloh-Mann I, Cans C. Dyskinetic cerebral palsy in Europe: trends in prevalence and severity. *Arch Dis Child* 2009; **94**(12): 921-6.

32. Krägeloh-Mann I. Zerebralpareesen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2007; **155**(6): 523-8.
33. Weber PG. Das Behinderte Kind. 2013: 721-9.
34. Sharma D, Sambyal S, Kumar S. Functional Independence in Post Operative Spastic Cerebral Palsy Children With Rehabilitation. *International Journal of Physiotherapy and Research* 2016; **4**(4): 1600-2.
35. Boyd RN, Jordan R, Pareezer L, et al. Australian Cerebral Palsy Child Study: Protocol of a Prospective Population Based Study of Motor and Brain Development of Preschool Aged Children With Cerebral Palsy. *BMC Neurology* 2013; **13**(1).
36. Reimunde P, Rodicio C, López N, Alonso A, Devesa P, Devesa J. Effects of Recombinant Growth Hormone Replacement and Physical Rehabilitation in Recovery of Gross Motor Function in Children With Cerebral Palsy. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2010: 585.
37. Patel DR, Neelakantan M, Pandher K, Merrick J. Cerebral Palsy in Children: A Clinical Overview. *Translational Pediatrics* 2020; **9**(S1): S125-S35.
38. Novak I, Morgan C, Adde L, et al. Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Pediatr* 2017; **171**(9): 897-907.
39. Dodd KJ, Taylor NF, Graham HK. A randomized clinical trial of strength training in young people with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2003; **45**(10): 652-7.
40. Damiano DL, DeJong SL. A systematic review of the effectiveness of treadmill training and body weight support in pediatric rehabilitation. *J Neurol Phys Ther* 2009; **33**(1): 27-44.
41. Sakzewski L, Ziviani J, Boyd RN. Efficacy of upper limb therapies for unilateral cerebral palsy: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014; **133**(1): e175-204.
42. Law M, Darrah J, Pollock N, et al. Family-Centred Functional Therapy for Children with Cerebral Palsy: An Emerging Practice Model. *Physical & Occupational Therapy in Pediatrics* 2009; **18**: 83-102.
43. Pennington L, Goldbart J, Marshall J. Direct speech and language therapy for children with cerebral palsy: findings from a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2005; **47**(1): 57-63.
44. Light J, McNaughton D. Supporting the communication, language, and literacy development of children with complex communication needs: state of the science and future research priorities. *Assist Technol* 2011; **24**(1): 34-44.
45. Delgado MR, Hirtz D, Aisen M, et al. Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review):

- report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2010; **74**(4): 336-43.
46. Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2010; **14**(1): 45-66.
47. Albright AL. Intrathecal baclofen in cerebral palsy movement disorders. *J Child Neurol* 1996; **11 Suppl 1**: S29-35.
48. Kerr Graham H, Selber P. Musculoskeletal aspects of cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Br* 2003; **85**(2): 157-66.
49. Park TS, Johnston JM. Surgical techniques of selective dorsal rhizotomy for spastic cerebral palsy. Technical note. *Neurosurg Focus* 2006; **21**(2): e7.
50. Tseng SH, Chen HC, Tam KW. Systematic review and meta-analysis of the effect of equine assisted activities and therapies on gross motor outcome in children with cerebral palsy. *Disabil Rehabil* 2013; **35**(2): 89-99.
51. Blohm D. Effectiveness of aquatic interventions for children with cerebral palsy: systematic review of the current literature. York (UK): Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2011.
52. Raina P, O'Donnell M, Rosenbaum P, et al. The health and well-being of caregivers of children with cerebral palsy. *Pediatrics* 2005; **115**(6): e626-36.
53. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997; **39**(4): 214-23.
54. Rosenbaum PL, Palisano RJ, Bartlett DJ, Galuppi BE, Russell DJ. Development of the Gross Motor Function Classification System for cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2008; **50**(4): 249-53.
55. Mall V, Heinen F, Michaelis U. Klassifikation der motorischen Fähigkeiten von Kindern mit Zerebralparese. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2009; **157**(11): 1096-7.
56. Karsenty G. The complexities of skeletal biology. *Nature* 2003; **423**(6937): 316-8.
57. Erlebacher A, Filvaroff EH, Gitelman SE, Derynck R. Toward a molecular understanding of skeletal development. *Cell* 1995; **80**(3): 371-8.
58. Katsimbri P. The biology of normal bone remodelling. *European Journal of Cancer Care* 2017; **26**: e12740.
59. Langdahl BL, Ferrari S, Dempster DW. Bone modeling and remodeling: potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 2016; **8**: 225 - 35.
60. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Taschenlehrbuch Histologie. 5th Edition ed. Stuttgart: Thieme; 2019.

61. Lanyon LE, Sugiyama T, Price JS. Regulation of Bone Mass: Local Control or Systemic Influence or Both? *Ibms Bonekey* 2009; **6**(6): 218-26.
62. Rauch F, Schoenau E. The Developing Bone: Slave or Master of Its Cells and Molecules? *Pediatric Research* 2001; **50**(3): 309-14.
63. Schoenau E. Das Muskelsystem Steuert Die Skelettentwicklung. *Annales Nestlé (Deutsche Ausg)* 2006; **64**(2): 55-62.
64. Hoyer-Kuhn H, Semler O, Schoenau E. Mehr Muskulatur – Gesundere Knochen? *Osteologie/Osteology* 2013; **22**(02): 87-92.
65. Schoenau E, Neu CM, Beck BB, Manz F, Rauch F. Bone Mineral Content Per Muscle Cross-Sectional Area as an Index of the Functional Muscle-Bone Unit. *Journal of Bone and Mineral Research* 2002; **17**(6): 1095-101.
66. Engelke K, Grimm A, Mühlberg A, Friedberger A, Chaudry O, Museyko O. Muskelbildung Bei Sarkopenie. *Osteologie/Osteology* 2017; **26**(01): 18-24.
67. Jakob F, Müller-Deubert S, Ebert R, et al. Interaktion Zwischen Muskel Und Knochen – Ein Wechselspiel Zwischen Physik Und Biologie. *Osteologie/Osteology* 2020; **29**(02): 111-22.
68. Calendo L-R, Taeymans J, Rogan S. Hat Die Aktivierung Der Muskulatur Durch Ganzkörpervibration Einen Effekt Auf Die Knochendichte Von Postmenopausalen Frauen? Eine Systematische Literaturübersicht. *Sportverletzung · Sportschaden* 2014; **28**(03): 125-31.
69. Brabant T. Die Verbindung Von Muskel Und Knochen Unter Besonderer Berücksichtigung Des Höheren Lebens Alters. *Arthritis Und Rheuma* 2015; **35**(04): 212-6.
70. Rauch F, Bailey DA, Baxter-Jones A, Mirwald R, Faulkner R. The 'muscle-bone unit' during the pubertal growth spurt. *Bone* 2004; **34**(5): 771-5.
71. Frost HM. Das Utah Paradigm of Skeletal Physiology. Wikimedia Commons; 2004.
72. Schoenau E, Frost HM. The "muscle-bone unit" in children and adolescents. *Calcif Tissue Int* 2002; **70**(5): 405-7.
73. Ornitz DM, Marie PJ. FGF signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease. *Genes Dev* 2002; **16**(12): 1446-65.
74. Laron Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. *Mol Pathol* 2001; **54**(5): 311-6.
75. Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinol Invest* 2018; **41**(1): 99-109.
76. Frost HM. On the Estrogen–Bone Relationship and Postmenopausal Bone Loss: A New Model. *Journal of Bone and Mineral Research* 1999; **14**(9): 1473-7.

77. Frost HM. A 2003 update of bone physiology and Wolff's Law for clinicians. *Angle Orthod* 2004; **74**(1): 3-15.
78. Turner CH, Robling AG. Mechanisms by which exercise improves bone strength. *J Bone Miner Metab* 2005; **23 Suppl**: 16-22.
79. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; **357**(3): 266-81.
80. Weber P. Vitamin K and bone health. *Nutrition* 2001; **17**(10): 880-7.
81. Pedrera JD, Canal ML, Postigo S, Lavado JM, Hernández ER, Rico H. Phalangeal Bone Ultrasound and Its Possible Correlation With Nutrient in an Area of High Protein Intake. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2001; **45**(2): 86-90.
82. Lu PW, Briody JN, Ogle GD, et al. Bone mineral density of total body, spine, and femoral neck in children and young adults: a cross-sectional and longitudinal study. *J Bone Miner Res* 1994; **9**(9): 1451-8.
83. Matković V, Kostial K, Simonović I, Buzina R, Brodarec A, Nordin BE. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr* 1979; **32**(3): 540-9.
84. Bailey DA, Martin AD, McKay HA, Whiting S, Mirwald R. Calcium accretion in girls and boys during puberty: a longitudinal analysis. *J Bone Miner Res* 2000; **15**(11): 2245-50.
85. Hellerhoff. Wirbelkörper [Bild]. *Wikimedia Commons*, 2023. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Wirbel%C3%B6rper.png> (accessed).
86. 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**(10): 773-8.
87. Tasdemir HA, Buyukavci M, Akcay F, Polat P, Yildiran A, Karakelleoglu C. Bone mineral density in children with cerebral palsy. *Pediatr Int* 2001; **43**(2): 157-60.
88. 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**(1 Pt 1): e5.
89. 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**(2): 119-22.
90. Henderson RC, Lin PP, Greene WB. Bone-mineral density in children and adolescents who have spastic cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am* 1995; **77**(11): 1671-81.
91. Henderson RC. Bone density and other possible predictors of fracture risk in children and adolescents with spastic quadriplegia. *Dev Med Child Neurol* 1997; **39**(4): 224-7.
92. Leet AI, Mesfin A, Pichard C, et al. Fractures in children with cerebral palsy. *J Pediatr Orthop* 2006; **26**(5): 624-7.
93. Lloyd ME, Spector TD, Howard R. Osteoporosis in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; **68**(5): 543-7.

94. 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**(6): 769-75.
95. 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. *The Journal of Pediatrics* 2005; **147**(6): 791-6.
96. 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**(2): 169-76.
97. Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol* 2002; **59**(5): 781-6.
98. Apkon SD, Kecskemethy HH. Bone health in children with cerebral palsy. *J Pediatr Rehabil Med* 2008; **1**(2): 115-21.
99. Trinh A, Fahey MC, Brown J, Fuller PJ, Milat F. Optimizing bone health in cerebral palsy across the lifespan. *Dev Med Child Neurol* 2017; **59**(2): 232-3.
100. Rauch F. The dynamics of bone structure development during pubertal growth. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012; **12**(1): 1-6.
101. 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**(2): 613-8.
102. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S. Puberty and bone development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; **16**(1): 53-64.
103. 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**(1): 12-6.
104. Henderson RC, Berglund LM, May R, et al. The relationship between fractures and DXA measures of BMD in the distal femur of children and adolescents with cerebral palsy or muscular dystrophy. *J Bone Miner Res* 2010; **25**(3): 520-6.
105. Trinh A, Wong P, Fahey MC, et al. Longitudinal changes in bone density in adolescents and young adults with cerebral palsy: A case for early intervention. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019; **91**(4): 517-24.
106. Grossberg R, Blackford MG, Kecskemethy HH, Henderson R, Reed MD. Longitudinal assessment of bone growth and development in a facility-based population of young adults with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2015; **57**(11): 1064-9.
107. Rosario AS, Schienkiewitz A, Neuhauser H. German height references for children aged 0 to under 18 years compared to WHO and CDC growth charts. *Ann Hum Biol* 2011; **38**(2): 121-30.

108. Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, et al. Official positions of the international society for clinical densitometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; **89**(8): 3651-5.
109. Prevention WHOSGot, Management of O. Prevention and management of osteoporosis : report of a WHO scientific group. Geneva: World Health Organization; 2003.
110. Binkovitz LA, Henwood MJ. Pediatric DXA: technique and interpretation. *Pediatr Radiol* 2007; **37**(1): 21-31.
111. Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgrad Med J* 2007; **83**(982): 509-17.
112. Zemel BS, Stallings VA, Leonard MB, et al. Revised Pediatric Reference Data for the Lateral Distal Femur Measured by Hologic Discovery/Delphi Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. *Journal of Clinical Densitometry* 2009; **12**(2): 207-18.
113. Damilakis J, Solomou G, Manios GE, Karantanas AH. Pediatric Radiation Dose and Risk From Bone Density Measurements Using a GE Lunar Prodigy Scanner. *Osteoporosis International* 2013; **24**(7): 2025-31.
114. Land C. Osteodensitometrische Diagnostik Von Störungen Des Skelettsystems Mit Erhöhtem Frakturrisiko. *Osteologie/Osteology* 2013; **22**(02): 113-20.
115. Di Iorgi N, Maruca K, Patti G, Mora S. Update on bone density measurements and their interpretation in children and adolescents. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018; **32**(4): 477-98.
116. Margulies L, Horlick M, Thornton JC, Wang J, Ioannidou E, Heymsfield SB. Reproducibility of Pediatric Whole Body Bone and Body Composition Measures by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Using the GE Lunar Prodigy. *Journal of Clinical Densitometry* 2005; **8**(3): 298-304.
117. Leonard MB, Propert KJ, Zemel BS, Stallings VA, Feldman HI. Discrepancies in pediatric bone mineral density reference data: Potential for misdiagnosis of osteopenia. *The Journal of Pediatrics* 1999; **135**(2): 182-8.
118. Taylor A, Konrad PT, Norman ME, Harcke HT. Total Body Bone Mineral Density in Young Children: Influence of Head Bone Mineral Density. *Journal of Bone and Mineral Research* 1997; **12**.
119. Cole TJ, Donaldson MD, Ben-Shlomo Y. SITAR--a useful instrument for growth curve analysis. *Int J Epidemiol* 2010; **39**(6): 1558-66.
120. Cole TJ. The LMS method for constructing normalized growth standards. *Eur J Clin Nutr* 1990; **44**(1): 45-60.
121. Rigby RA, Stasinopoulos DM. Generalized Additive Models for Location, Scale and Shape. *Journal of the Royal Statistical Society Series C: Applied Statistics* 2005; **54**(3): 507-54.

122. 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. *The Journal of Pediatrics* 2005; **146**(6): 769-75.
123. Baxter-Jones ADG, Faulkner RA, Forwood MR, Mirwald RL, Bailey DA. Bone mineral accrual from 8 to 30 years of age: An estimation of peak bone mass. *Journal of Bone and Mineral Research* 2011; **26**.
124. 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**(5): 897-902.
125. Bonjour JP, Chevalley T. Pubertal timing, bone acquisition, and risk of fracture throughout life. *Endocrine reviews* 2014; **35** 5: 820-47.
126. Petit MA, Macdonald HM, McKay HA. Growing bones: how important is exercise? *Current Opinion in Orthopaedics* 2006; **17**: 431-7.
127. Stark C, Duran I, Martakis K, Spiess K, Semler O, Schoenau E. Effect of Long-Term Repeated Interval Rehabilitation on the Gross Motor Function Measure in Children with Cerebral Palsy. *Neuropediatrics* 2020; **51**(6): 407-16.
128. Duran I, Martakis K, Stark C, Schafmeyer L, Rehberg M, Schoenau E. Effect of an interval rehabilitation program with home-based, vibration-assisted training on the development of muscle and bone in children with cerebral palsy – an observational study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2020; **33**(8): 1083-92.
129. Duran I, Martakis K, Stark C, Schafmeyer L, Rehberg M, Schoenau E. Effect of an interval rehabilitation program with home-based, vibration-assisted training on the development of muscle and bone in children with cerebral palsy - an observational study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020.
130. Gillett JG, Boyd RN, Carty CP, Barber LA. The impact of strength training on skeletal muscle morphology and architecture in children and adolescents with spastic cerebral palsy: A systematic review. *Res Dev Disabil* 2016; **56**: 183-96.
131. Alenazi KA, Alanezi AA. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Children With Cerebral Palsy: A Meta-Analysis. *Pediatric Neurology* 2024; **159**: 56-61.
132. Bühner C, Ensenauer R, Jochum F, et al. Standards der ernährungsmedizinischen Versorgung in der ambulanten und stationären Pädiatrie durch spezialisierte Einrichtungen der Kinder- und Jugendmedizin. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2020.
133. Fan H-C, Lee H-S, Chang K-P, et al. International Journal of Molecular Sciences the Impact of Anti-epileptic Drugs on Growth and Bone Metabolism.
134. Griep DW, Kim DJ, Ganz M, et al. The effects of antiepileptic drugs on bone health: A systematic review. *Epilepsy Research* 2021; **173**.

135. Hakami TM, O'Brien TJ, Petty SJ, et al. Monotherapy with Levetiracetam Versus Older AEDs: A Randomized Comparative Trial of Effects on Bone Health. *Calcified Tissue International* 2016; **98**: 556 - 65.
136. Mitta N, Rajiv KR, Baishya J, et al. How safe is bone health in patients on newer or enzyme inhibitor antiepileptic drugs? *Journal of the Neurological Sciences* 2019; **405**.
137. Kim MJ, Kim S-N, Lee I-S, et al. Effects of bisphosphonates to treat osteoporosis in children with cerebral palsy: a meta-analysis. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2015; **28**: 1343 - 50.
138. Henderson RC, Lark RK, Kecskemethy HH, Miller F, Harcke HT, Bachrach SJ. Bisphosphonates to treat osteopenia in children with quadriplegic cerebral palsy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *The Journal of pediatrics* 2002; **141 5**: 644-51.
139. Bachrach LK, Ward LM. Clinical review 1: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009; **94 2**: 400-9.
140. 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(3)**: 344-77.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 GMFCS Level mit freundlicher Genehmigung von Bill Reid, Kate Willoughby, Adrienne Harvey und Kerr Graham,

Abbildung 2 Modeling- und Remodeling-Schwellen⁷¹

Abbildung 3 Funktionelle Muskel-Knochen Einheit ⁷²

Abbildung 4 Osteoporotische Verringerung der Knochendichte an einem Wirbel⁸⁵

Abbildung 5 Ablauf des Kölner Konzepts "Auf die Beine"

Abbildung 6 Altersverteilung

Abbildung 7 Verteilung der GMFCS-Stufen unter den Studienteilnehmern.

Abbildung 8 Verteilung der verschiedenen CP-Subtypen

Abbildung 9 DXA Gerät "Prodigy Advance" der Firma GE Healthcare Lunar

Abbildung 10 Geschlechterverteilung der Teilnehmer

Abbildung 11 TBLH-BMC über verschiedene Altersstufen für Kinder mit CP, kategorisiert nach GMFCS-Stufen I-V, und vergleicht sie mit gesunden Kontrollpersonen.

Abbildung 12 TBLH-BMD über verschiedene Altersstufen bei Kindern mit CP, kategorisiert nach GMFCS-Stufen I-V, und Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen.

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Ätiologie der CP nach (23,24

Tabelle 2 Patientenkollektiv

Tabelle 3 Ergebnisse der SITAR-Analyse

Tabelle 4 Veränderungsrate der Knochendichte

Tabelle 5 Vergleichende Analyse der Gruppen I-II und III-V

Tabelle 6 Zusammenfassung der durchschnittlichen jährlichen prozentualen Veränderung der BMD bei Kindern mit CP über verschiedene Studien hinweg