

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie,
Sozialpädiatrisches Zentrum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss der ursächlichen Hirnschädigung auf den klinischen Phänotyp von Patient/innen mit infantiler Cerebralparese

The impact of the underlying brain damage on the clinical phenotype of patients with cerebral palsy

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Charlotte Maria Metz

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Zusammenfassung	1
1 Einleitung	4
1.1 Die infantile Cerebralparese - Definition.....	4
1.2 Aktueller Forschungsstand	5
1.2.1 Ätiologie	5
1.2.2 Klinik	6
1.2.3 Therapien.....	8
1.3 Fragestellung.....	9
2 Methodik	10
2.1 Studiendesign und Datensammlung	10
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	11
2.3 Definitionen	11
2.3.1 Ursachen	11
2.3.2 Auffälligkeiten in Schwangerschaft und/oder Perinatalperiode.....	11
2.3.3 CP-Einteilung	12
2.4 Statistische Analyse	12
3. Ergebnisse	13
3.1 Komorbiditäten	13
3.2 Ursachen	13
3.3 Auffälligkeiten in Schwangerschaft und/oder Perinatalperiode	14
3.4 Signifikante Assoziationen	14
4. Diskussion.....	17

4.1 Das klinische Erscheinungsbild hängt von der CP-Ursache ab	17
4.2 Kenntnisstand der Ursache eröffnet Screening- und Therapiemöglichkeiten	19
4.3 Die ungenaue Diagnose CP	20
4.4 Stärken und Schwächen der Studie	22
4.4.1 Interne Validität:	22
4.4.2 Externe Validität.....	23
4.5 Implikationen für Praxis und zukünftige Forschung.....	24
5. Schlussfolgerungen	25
Literaturverzeichnis	26
Eidesstattliche Versicherung.....	32
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	33
Auszug aus der Journal Summary List	34
Druckexemplar der Publikation	37
Lebenslauf	44
Komplette Publikationsliste	45
Danksagung	46

Tabellenverzeichnis

<u>Tabelle 1:</u> Klinischer Phänotyp von CP-Patient/innen in Abhängigkeit von der Ursache.....	16
---	----

Abbildungsverzeichnis

<u>Abbildung 1</u> : Flussdiagramm methodisches Vorgehen.....	10
---	----

Abkürzungsverzeichnis

CP	infantile Cerebralparese
ICB	intracerebrale Blutung
MACS	Manual Ability Classification System
GMFCS	Gross Motor Classification System
cMRT	cranielle Magnet-Resonanz-Tomografie
PVL	periventrikuläre Leukomalazie
HIE	hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
CTG	Cardiotokografie
TGA	Transposition der großen Arterien

Zusammenfassung

Hintergrund: Die infantile Cerebralparese (CP) ist mit einer Prävalenz von 1,6/1.000 Lebendgeburten eine häufige Bewegungsstörung im Kindesalter mit einer hochvariablen Klinik. Sie wurde erstmals 1843 erwähnt und dient seither als Sammelbegriff für eine Gruppe von motorischen Krankheitsbildern, die ihren Ursprung häufig in der Perinatalperiode haben. In den letzten Jahren wurden einige Gene identifiziert, die in der Entstehung der CP eine Rolle spielen könnten. Die genaue CP-Definition sorgt immer wieder für Diskussionen und Unsicherheit, wodurch sich die Diagnose verzögern kann. Im therapeutischen Bereich scheint aktueller Literatur nach unter anderem das Konzept der frühen aktiven Therapien erfolgversprechend.

Fragestellung: Es existieren einige Studien, die den klinischen Phänotyp von Patient/innen mit der selben CP-Unterform erforschen. Studien, die alle CP-Ursachen gemeinsam betrachten, gibt es nicht. Die Publikation dieser Arbeit beschäftigt sich daher mit der Frage, inwieweit sich der klinische Phänotyp von CP-Patient/innen in Abhängigkeit von der CP-Ursache unterscheidet. Der Manteltext bietet die Möglichkeit, Hintergründe und gefundene Ergebnisse in einem umfangreichen Kontext zu diskutieren.

Methodik: Mit Hilfe eines standardisierten Erfassungsbogens wurden retrospektiv die CP-Ursache, der klinischen Phänotyp und Auffälligkeiten während der Schwangerschaft und/oder Perinatalperiode von 384 Patient/innen erfassen. Alle Patient/innen wurden im Zeitraum von 06.2015 - 06.2017 im SPZ - Neuropädiatrie der Charité betreut. Patient/innen, deren hirnschädigendes Ereignis jenseits der Neonatalperiode lag, wurden ausgeschlossen.

Ergebnisse: Bei 306 Patient/innen (79,7%) konnte eine CP-Ursache erfasst werden. Bei 78 Patient/innen (20,3%) ließ sich keine eindeutige Ursache finden. Bei 44 dieser 78 Patient/innen fielen jedoch Auffälligkeiten während der Schwangerschaft und/oder Perinatalperiode auf. Der klinische Phänotyp unterschied sich je nach Ursache der CP signifikant, sowohl in Auffälligkeiten während der Schwangerschaft und/oder Perinatalperiode, als auch in motorischen Beeinträchtigungen und Komorbiditäten. So fand sich z.B. bei Patient/innen mit intracerebraler Blutung keine signifikante Häufung von Komorbiditäten, wohingegen bei Patient/innen mit cerebralen Malformationen eine signifikante Assoziation zu sieben unterschiedlichen Komorbiditäten vorlag.

Schlussfolgerung: Wenn man die hier dargestellten Ergebnisse in den Kontext aktueller Forschung stellt, wird deutlich, wie wichtig die ätiologische Zuordnung für Patient/innen mit CP ist. Anhand der Ätiologie können prognostische Aussagen getroffen und Therapien individuell angepasst werden. Zudem kann die Ursachenforschung ein entscheidender Aspekt für eine frühe Diagnose und somit für eine früh initiierte Therapie sein. Hierbei sollten Komorbiditäten gleichberechtigt mit den motorischen Defiziten behandelt werden, da diese entscheidend die Lebensqualität der Kinder beeinflussen.

Abstract

Background: Cerebral palsy (CP) is a common movement disorder in childhood with a prevalence of 1.6/1000 live births and a highly variable clinical presentation. It was first mentioned in 1843 and has served as a collective term for a group of motor disorders, that often results from a perinatal event, ever since. In recent years, several genes have been identified that may contribute to the development of CP. However, the exact definition of CP remains a controversial topic, which might delay diagnosis. According to current literature, the concept of early active therapies seems to be promising in the therapeutic field.

Objective: There are several studies investigating the clinical phenotype of patients with the same CP subtype but no study that considers all CP causes together. Therefore, the paper of this dissertation addresses the question to what extent the clinical phenotype of CP patients differs, depending on the CP cause. The „Manteltext“ offers the opportunity to discuss the background and our results in a comprehensive context.

Methods: The CP cause, clinical phenotype, and abnormalities during pregnancy and/or perinatal period of 384 patients was recorded retrospectively using a standardized data sheet. All patients were treated in the Center for Chronically Sick Children of the Charité between June 2015 and June 2017. Patients whose brain damage occurred after the neonatal period were excluded.

Results: It was possible to detect a CP cause in 306 patients (79.7%). In 78 patients (20.3%) no definite cause could be found. However, 44 of these 78 patients had abnormalities during the pregnancy and/or perinatal period. The clinical phenotype differed significantly depending on the cause of CP, both in abnormalities during pregnancy

and/or perinatal period, and in motor impairment and comorbidities. For example, there was no significant association of comorbidities in patients with cerebral hemorrhage, whereas there was a significant association with seven different comorbidities in patients with brain malformations.

Conclusion: Putting the results into context of current research, it becomes clear how important etiological mapping is for patients with CP. Based on the etiology of CP, prognostic statements can be made and therapies can be adjusted individually. In addition, etiological research can be a crucial aspect for early diagnosis and thus for early initiated therapy. In this context, comorbidities should be treated on an equal level with motor deficits, since the children's quality of life depends crucially on them.

1 Einleitung

Die infantile Cerebralparese (CP) ist die häufigste Ursache für motorische Störungen im Kindesalter und stellt somit ein wichtiges Krankheitsbild sowohl im Feld der Neurologie als auch der Pädiatrie dar. Unter Lebendgeburten lag die Prävalenz 2013 bei bis zu 2,11/1.000, bei Frühgeburten mit einer Schwangerschaftsdauer <28+0 Schwangerschaftswochen sogar bei 111,80/1.000.(1) Insgesamt scheint in den letzten Jahren eine Abnahme der Prävalenz zu verzeichnen zu sein. In einer systematischen Analyse der CP-Prävalenzen weltweit von 2022, beschrieben McIntyre et al. eine auf 1,6/1.000 Lebendgeburten gesunkene Gesamtprävalenz.(2) Dies liegt vermutlich am verbesserten Verständnis der Pathogenese und den effektiveren Präventionsmaßnahmen.(3) Die CP ist eine komplexe Erkrankung und weist in Ätiologie, klinischem Erscheinungsbild, Schweregrad und Komorbiditäten eine große Variabilität auf.(4) Aus diesem Grund wird von der CP meist nicht als einem Krankheitsbild gesprochen, sondern von einer Gruppe von Krankheitsbildern, deren Ursprung häufig in der Perinatalperiode liegt.(5)

In der Einleitung soll im Folgenden auf den aktuellen Forschungsstand in Bezug auf Definition, Ursachen und Klinik der CP eingegangen werden und am Ende die Forschungsfrage der Dissertation skizziert werden. Im Kapitel Methodik wird auf das Vorgehen von der Studienplanung bis zur statistischen Auswertung und Publikation eingegangen. Im Ergebnisteil werden die statistisch signifikanten Ergebnisse der besprochenen Publikation aufgezeigt, anschließend in der Diskussion in den aktuellen Forschungsstand eingebettet und in Bezug auf Aktualität und klinische Relevanz bewertet.

1.1 Die infantile Cerebralparese - Definition

Erstmals erwähnt wurde die CP im Jahr 1843 durch den englischen orthopädischen Chirurgen W. Little. Er beschrieb eine cerebrale Paralyse mit Spastik in Folge von Hirnschädigungen des frühkindlichen Gehirns.(6) Ein weiterer berühmter Forscher, der sich mit der CP beschäftigte, war Sigmund Freud. Er vermutete, dass es nicht immer möglich sei, die Klinik mit neuropathologischen Veränderungen zu erklären, und sprach sich daher für die klinische Beschreibung der CP aus.(6) Seither unterlag die Definition der CP weiter einem ständigen Wandel und wiederholter Anpassung. Aufgrund anhaltender Unsicherheit bezüglich der genauen Definition der CP wurde 2004 ein internationaler

Workshop mit dem Ziel abgehalten, die Definition und Klassifikation der CP auf Grundlage der aktuellsten Forschung zu überarbeiten. Die Ergebnisse des Workshops wurden 2007 in einem Report zusammengefasst. Hier wurde die CP als eine Gruppe von permanenten Erkrankungen definiert, die sich auf die Entwicklung von Bewegung und Haltung auswirkt und eine limitierte Aktivität zur Folge hat. Die Beeinträchtigungen seien auf eine Schädigung im sich entwickelnden fetalen oder kindlichen Gehirn zurückzuführen. Begleitet seien diese oft von Komorbiditäten in unterschiedlichen Bereichen. „*Cerebral palsy (CP) describes a group of permanent disorders of the development of movement and posture causing activity limitation, that are attributed to non-progressive disturbances that occurred in the developing fetal or infant brain. The motor disorders of cerebral palsy are often accompanied by disturbances of sensation, perception, cognition, communication, and behaviour, by epilepsy, and by secondary musculoskeletal problems.*“(5)

Trotz dieses gemeinsamen Definitionsentwurfs besteht weiterhin Uneinigkeit, wenn es um Ein- und Ausschlusskriterien bei der CP-Diagnose geht(7), und die Diagnosestellung wird im klinischen und akademischen Alltag nicht einheitlich praktiziert.(8, 9) Auch CP-Register und CP-Beobachtungsprogramme nutzen unterschiedliche, teils mehrere Definitionen der CP.(10) Beispielsweise werden Kinder mit schädigendem Ereignis nach der Neonatalperiode häufig nicht in CP-Studien einbezogen, obwohl in der Definition des umfangreichen Konsenspapiers von 2007 auch die Schädigung des kindlichen Gehirns eingeschlossen ist. Es wird jedoch kein klares oberes Alterslimit definiert.(5, 11) Auch die Frage, ob Patient/innen mit genetischer Grunderkrankung als Ursache zu der Gruppe der CP gezählt werden können, bleibt umstritten und sorgt für Unsicherheit bei Kliniker/innen.(7, 9)

1.2 Aktueller Forschungsstand

1.2.1 Ätiologie

Einteilungen in ursächliche Ereignisse, die zur perinatalen Hirnschädigung und somit zur Ausbildung einer CP führen, sind in aktuellen Studien nur schwer auszumachen. Unter anderem zählen Malformationen, Infektionen (prä-, peri- oder postnatal), neonatale Enzephalopathie und unbehandelte Hyperbilirubinämie zu möglichen Ursachen einer CP-Manifestation.(12) Grundsätzlich ist in den letzten Jahren das Konzept der pathologischen Pfade in den Vordergrund gerückt. Hierbei werden eine Reihe von Ereignissen

und Umständen für die Entwicklung einer CP verantwortlich gemacht. Der Ursprung dieser Ereignisse kann dabei bereits pränatal beziehungsweise sogar präkonzeptionell liegen. Studien, die auf diese Risikofaktoren eingehen, sind zahlreich.(4, 12-16) Zu den präkonzeptionellen Risikofaktoren gehören unter anderem systemische Vorerkrankungen der Mutter, Kinderwunschbehandlungen, oder auch sozioökonomische Faktoren. Zu den pränatalen Faktoren können Infektionen während der Schwangerschaft, Mehrlingsschwangerschaften, intrauterine Hypoxie, Plazentaveränderung und andere gezählt werden. Perinatal sind bekannte Risikofaktoren Frühgeburtlichkeit, Sectio Caesaria, Vakuumextraktion bei Geburt, übertragene Schwangerschaft, Mekoniumaspiration, Asphyxie und andere. Aber auch in der neonatalen und kindlichen Phase konnten einige Risikofaktoren identifiziert werden, die mit der Entstehung einer CP assoziiert sind. Dazu gehören unter anderem Infektionen, Hyperbilirubinämie, Hypoglykämie, Atemnotsyndrom, intracerebrale Blutungen (ICB) und Krampfanfälle.(16, 17)

Ein wachsendes Forschungsfeld stellt zudem die genetische Komponente der CP dar. Durch verbesserte und bezahlbare Technologien wie DNA-Sequenzierung gibt es zunehmend Stimmen, die genetischen Varianten eine bedeutendere Rolle in der Entstehung der CP zusprechen als bisher gedacht.(4, 18-20) Takezawa et al. fanden bei über 50% der reif geborenen CP-Patient/innen, ohne Auffälligkeiten in der craniellen Bildgebung oder anderweitig geklärte Ursache, eine genetische Variante, die eine Rolle in der Pathogenese der CP spielen könnte.(21)

1.2.2 Klinik

In der aktuellen Literatur wird die CP meist anhand der Empfehlung der SCPE (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe) in spastische CP (dabei unterscheidet man in bilateral spastisch und unilateral spastisch), ataktische und dyskinetische CP eingeteilt.(22) Zur genaueren Differenzierung und Schweregradeinteilung werden unterschiedliche Scores herangezogen. Gängige Scoringsysteme sind zum Beispiel MACS (Manual Ability Classification System) oder GMFCS (Gross Motor Function Classification System). Beim MACS liegt der Fokus auf der Beeinträchtigung motorischer Fähigkeiten im Alltag, da die Feinmotorik der Hände ausschlaggebend für die Zuordnung zum Schweregrad ist. Die Einteilung geht von Level 1 - Kind hantiert mühelos mit Gegenständen - bis Level 5 - Kind ist auf vollständige Hilfestellung angewiesen.(23) Der GMFCS ist in der Klinik noch weiter verbreitet. 1997 von Palisano et al. eingeführt, wur-

de er vom selbigen 2008 erneut überarbeitet.(24, 25) Hier wird der funktionelle Schweregrad der CP anhand der motorischen Beeinträchtigung der unteren Extremität bestimmt. Es werden ebenfalls 5 Level beschrieben. Level 1 werden Kinder zugeordnet, die beim Laufen und Treppensteigen frei gehen, jedoch in Schnelligkeit und Balance beeinträchtigt sind. Es folgt eine Abstufung bis Level 5, bei dem Kinder immer auf einen manuellen Rollstuhl angewiesen sind und zudem Einschränkungen in der Aufrechterhaltung der Kopf- und Rumpfstabilität gegen die Schwerkraft haben. Bei der Zuordnung zu einem Level werden die geforderten motorischen Fähigkeiten dem Alter des Kindes angepasst.(25)

Ein weiterer essentieller Teil des klinischen Phänotyps der CP sind die Komorbiditäten. In der Definition der CP von Rosenbaum et al. wird dies sogar mit aufgeführt: „*The motor disorders of cerebral palsy are often accompanied by disturbances of sensation, perception, cognition, communication, and behaviour, by epilepsy, and by secondary musculoskeletal problems.*“(5) Zu den bekannten Komorbiditäten zählen unter anderem Sehstörungen, Hörstörungen, Schluckstörungen, Epilepsie, Sprachstörungen, Inkontinenz, Schmerzen und Hüftprobleme wie Hüftdislokationen.(17, 26, 27) Das Vorhandensein oder die Abwesenheit von Komorbiditäten steht in engem Zusammenhang mit der Lebensqualität von Kindern mit CP.(28, 29)

Dem klinischen Erscheinungsbild fällt eine besondere Wichtigkeit zu, da die CP in erster Linie eine klinische Diagnose ist. In ihrer systematischen Übersichtsarbeit von 2018 haben Novak et al. diagnostische Pfade entworfen, die eine frühe Diagnose bereits in einem korrigiertem Alter von <6 Monaten ermöglichen. Am Anfang stehen hier erste motorische Auffälligkeiten oder perinatale Risikofaktoren. Nach ausführlicher Anamnese und neurologischer Untersuchung - hierfür wird die Untersuchung Hammersmith Infant Neurological Examination empfohlen - schließt sich eine Bildgebung des Kopfes in Form einer cranielle Magnet-Resonanz-Tomografie (cMRT) an. Zusammen mit einer Beurteilung motorischer Fähigkeiten (z.B. durch Prechtl Qualitative Assessment of General Movements) kann dann eine Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit einer CP-Diagnose erfolgen. Bei Unsicherheiten empfehlen Novak et al., die Zwischendiagnose „hohes Risiko für eine CP“ zu stellen, um auch diesen Kindern einen Zugang zu frühen Therapien zu ermöglichen. Auch sollten die Beschwerden genau spezifiziert werden, um mit zugeschnittenen Therapien frühestmöglich beginnen zu können.(30) cMRT-

Befunde untermauern hierbei nicht nur im Zweifel die Diagnose einer CP, sondern liefern auch Informationen zur Ausprägung und Form der CP. So sind beispielsweise Schäden in der weißen Substanz eher mit einem milden GMFCS, Schäden in der grauen Substanz und cerebralen Malformationen eher mit einem höheren GMFCS assoziiert.(31)

1.2.3 Therapien

Sowohl die Prävention der CP als auch die Therapie bei bereits gestellter Diagnose sind weiterhin von großer Aktualität und Thema intensiver Forschung. Die verbesserte Prävention könnte ein Grund dafür sein, dass die Prävalenz der CP in einkommensstarken Ländern einen Abwärtstrend zeigt.(2) Als effektive Prävention hat sich pränatal die Gabe von Magnesiumsulfat und Corticosteroiden erwiesen. Postnatal ist die therapeutische Hypothermie bei Hypoxieereignissen und die präventive Gabe von Coffein vor Extubation bei beatmeten Patient/innen neuroprotektiv und infolgedessen präventiv in Bezug auf die Entwicklung einer CP.(3)

Als mögliche kausale Therapie wird aktuell an Stammzell-Transplantationen geforscht. Erste Studien haben hierbei auch am Menschen erfolgversprechende Ergebnisse erbracht.(32)

Auch im klinisch therapeutischen Bereich wurde in den letzten Jahren zahlreiche neue Literatur veröffentlicht. Zwischen 2013 und 2019 wurden über 200 neue Studien zu Therapieansätzen der CP veröffentlicht, wie Novak et al. in ihrer 2020 veröffentlichten systematischen Übersichtsarbeit feststellten.(3) Darin identifizierten die Autor/innen 182 unterschiedliche Therapieansätze, 118 mehr als in ihrer letzten systematischen Übersichtsarbeit 2013. Zusammengefasst ist der Ansatz der aktiven Therapie (aktive Teilnahme der Patient/innen mit teils selbst gesteckten Zielen und Erarbeitung eigener Problemlösungen) den passiven Therapien (beispielsweise Massagen) an Effektivität deutlich überlegen.(3)

Bezogen auf den Zeitpunkt des Therapiebeginns verdichten sich die Hinweise darauf, dass eine frühe Intervention das Outcome der Patient/innen positiv beeinflussen kann.(30, 33-39)

1.3 Fragestellung

Betrachtet man Definitionsversuche, Epidemiologie und Klinik der CP, wird deutlich, wie komplex diese Gruppe von Krankheitsbildern ist, wie viele Facetten in der Beurteilung und Behandlung der Patient/innen wichtig sind. Nur wenige Studien der letzten Jahre geben einen Überblick über Zusammenhänge zwischen ursächlichem Ereignis und klinischem Phänotyp der CP. Da dies als ein elementarer Grundstein im klinischen Alltag erachtet wird, behandelt die Veröffentlichung - die den Kern dieser Promotion darstellt - die Frage, inwieweit der Phänotyp der CP von dem ursächlichen schädigenden Ereignis abhängt. Zudem soll beantwortet werden, ob der Begriff der CP unter Berücksichtigung der Ergebnisse und aktuellen Entwicklungen im Forschungsfeld noch der passende Sammelbegriff dieser Gruppe von Krankheitsbildern sein kann. Der Manteltext soll das Paper „Clinical Phenotype of Cerebral Palsy Depends on the Cause: Is It Really Cerebral Palsy? A Retrospective Study“ in einen größeren Kontext stellen und in Bezug auf vorangegangene Forschung, Aktualität und klinische Relevanz einordnen.

2 Methodik

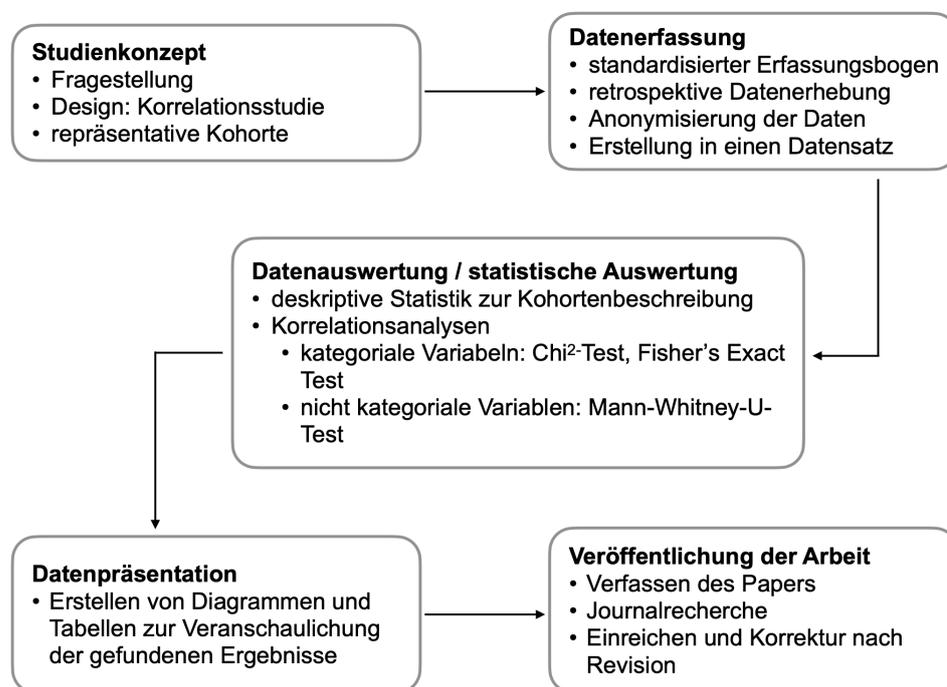


Abbildung 1: Flussdiagramm methodisches Vorgehen. Eigene Darstellung: Metz

2.1 Studiendesign und Datensammlung

In Abbildung 1 ist das methodische Vorgehen dieser Dissertation zusammengefasst. Die Studie wurde als retrospektive Korrelationsstudie angelegt. Anhand eines standardisierten Fragebogens wurden alle Akten der CP-Patient/innen ausgewertet, die sich zwischen Juni 2015 und Juni 2017 im Sozialpädiatrischen Zentrum der Charité - Universitätsmedizin Berlin in Behandlung befanden. Der Fragebogen beinhaltete Informationen zu demographischen Hintergründen (wie der Herkunft der Eltern, Konsanguinität in der Familie, weitere betroffene Familienangehörige), sozialen Hintergründen, ursächlichen Ereignissen, Auffälligkeiten während der Schwangerschaft und/oder Perinatalperiode, Schweregrad und Unterformen der CP, dem Alter bei Erstdiagnose und Komorbiditäten. Zudem wurden weitere Faktoren erfasst, wie beispielsweise Ergebnisse intellektueller Testungen, die jedoch Thema einer anderen Studie sind und somit nicht in die Auswertung einbezogen wurden. Die Studiengröße umfasst 384 Patient/innen mit CP.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle CP-Patient/innen, die sich zwischen Juni 2015 und Juni 2017 in Behandlung im Sozialpädiatrischen Zentrum der Charité Berlin befanden und deren Akten Informationen über Ursache, Perinatalperiode und Schwangerschaft beinhalten (n=384). Ausgeschlossen wurden alle Fälle, bei denen ein vorbeschriebenes genetisches Syndrom nachgewiesen wurde. Zudem wurden die Fälle ausgeschlossen, bei denen die Hirnschädigung später als 28 Tage postnatal auftrat.

2.3 Definitionen

2.3.1 Ursachen

Als Ursache wurden jene Ereignisse in der Schwangerschaft oder Perinatalperiode definiert, die zu einer Hirnschädigung führen können und/oder für die ein Nachweis frühkindlicher Hirnschädigungen (bspw. cMRT) vorlag. Zu diesen Ereignissen mussten zudem passende motorische Einschränkungen bestehen. Die Diagnose der CP wurde jeweils von dem/der behandelnden Neuropädiater/in gestellt. Trafen mehrere Ursachen auf eine/n Patienten/in zu, wurden alle Ursachen in den Datensatz eingeschlossen. Daraus ergaben sich folgende mögliche Ursachen: Chromosomenaberrationen, cerebrale Malformationen, periventrikuläre Leukomalazie (PVL), ICB, Hydrocephalus, hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE), neonatale Schlaganfälle, Infektionen und Kernikterus. Ergaben sich klinisch Hinweise auf eine CP ohne nachgewiesene Ursache wurde der Fall als CP unbekannter Ursache gewertet.

2.3.2 Auffälligkeiten in Schwangerschaft und/oder Perinatalperiode

Als Auffälligkeiten in der Schwangerschaft und/oder der Perinatalperiode wurden gezählt: Konsanguinität der Eltern, künstliche Befruchtung, maternaler Alkohol-, Nikotin- oder Drogenkonsum in der Schwangerschaft, fetofetales Transfusionssyndrom, Mehrlingsschwangerschaft, intrauterine Wachstumsretardierung, pathologisches Cardiokogramm (CTG), hypertensive Schwangerschaftserkrankung der Mutter, Frühgeburtlichkeit, Nabelschnurumschlingung, Herzinfarkt, Gerinnungsstörung, Azidose und Hypoglykämie.

2.3.3 CP-Einteilung

Erfasst wurde sowohl die qualitative Ausprägung der CP - spastisch (unilateral, bilateral), dyskinetisch und ataktisch - als auch die quantitative Ausprägung. Für Letzteres wurde der GMFCS als Maßstab festgelegt, da er wie oben beschrieben ein gut etabliertes Instrument zur Einschätzung der Ausprägung motorischer Defizite im klinischen Alltag ist. Unterteilt wurde von Level 1 (Patient/in kann frei oder mit geringen Hilfsmitteln gehen) bis Level 5 (Patient/in kann sich nicht eigenständig fortbewegen).

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM-SPSS statistics (Version 24). Alle statistischen Analysen wurden auf die Gesamtkohorte von 384 Patient/innen bezogen. Zunächst wurde eine ausführliche deskriptive Datenanalyse zur Beschreibung der Kohorte durchgeführt. Im Anschluss erfolgte die analytische Auswertung des Datensatzes. Für kategoriale Variablen wurden der Chi²-Test oder der Fisher's Exact Test verwendet. Nicht kategoriale Variablen wurden mittels Man-Whitney-U Test analysiert. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ definiert. Korreliert wurden die klinischen Charakteristika mit den einzelnen möglichen Ursachen. Aufgrund der multiplen analytischen Tests an einem Datensatz besteht die Möglichkeit, dass einige der gefundenen signifikanten Korrelationen nur zufällig auftreten. Um dieser Verzerrung entgegenzuwirken, wurde zusätzlich ein hochsignifikantes Niveau mit $p < 0,01$ festgelegt. Diese Unterscheidung wurde auch in der tabellarischen Darstellung kenntlich gemacht.

3. Ergebnisse

Die Kohorte umfasste insgesamt 384 Patient/innen mit einer Geschlechterverteilung von 63,3% männlichen Patienten (n=243) und 36,7% weiblichen Patientinnen (n=141). Das mittlere Alter betrug 10,6 Jahre (SD 5,0; Altersspanne von 10 Monaten bis 33 Jahren). Die häufigste Form der CP war die bilateral spastische CP mit 62,3% (n=220). In absteigender Häufigkeit folgten dann die unilateral spastische CP mit 33,7% (n=119), die dyskinetische CP mit 3,4% (n=12) und die ataktische CP mit 0,6% (n=2). Die Schweregradeinteilung anhand des GMFCS ergab folgende Verteilungen: 35,8% (n=124) GMFCS 1, 18,2% (n=63) GMFCS 2, 16,5% (n=57) GMFCS 3, 10,4% (n=36) GMFCS 4 und 19,1% (n=66) GMFCS 5.

3.1 Komorbiditäten

Von den Komorbiditäten war die Sehbehinderung mit 49% (n=188) die häufigste, gefolgt von Epilepsie (29,9%; n=115), Skoliose (21,4%; n=82), Hüftdislokation (14,6%; n=56), Schluckstörungen (14,3%; n=55), Hüftdysplasie (13,3%; n=51), Hörstörungen (8,9%; n=34), Osteoporose (1,8%; n=7) und pathologischen Frakturen (1,6%; n=6).

3.2 Ursachen

In 77,1% der Fälle (n=296) konnte eine Ursache für die vorliegende CP gefunden werden. In 13% der Fälle (n=50) konnten Auffälligkeiten während der Schwangerschaft oder Geburt festgestellt werden. In nur 9,9% (n=38) der Fälle lag eine blande klinische Historie vor. Häufigste Ursache war mit 33,6% (n=129) die PVL. In 32% der Fälle lag eine ICB vor (n= 123), in 24,2% ein Hydrocephalus (n=93) und in 20,3% eine HIE (n=78). 23,9 % der CP-Fälle resultierten aus einer Infektion (n=92), 11,2% aus einer cerebralen Malformation (n=43) und 7,6% aus einem neonatalen Schlaganfall (n=29). Zu den sehr seltenen Ursachen zählten Chromosomenaberrationen mit 2,3% (n=9), und der Kernikterus in einem Fall (0,3%).

3.3 Auffälligkeiten in Schwangerschaft und/oder Perinatalperiode

Auffälligkeiten in der Schwangerschaft und/oder der Perinatalperiode wurden in absteigender Häufigkeit wie folgt erfasst: Frühgeburtlichkeit n=207 (53,9%), Mehrlingsgeburt n=68 (17,7%), pathologisches CTG n=43 (11,2%), Konsanguinität der Eltern n=37 (9,6%), Gerinnungsstörung n=23 (6%), Hypoglykämie n=23 (6%), künstliche Befruchtung n=18 (4,7%), hypertensive Schwangerschaftserkrankung der Mutter n=15 (3,9%), Nabelschnurumschlingung n=13 (3,4), Nikotinkonsum in der Schwangerschaft n=11 (2,9%), fetofetales Transfusionssyndrom n=10 (2,6%), Herzinfarkt n=10 (2,6%), Azidose n=8 (2,1%), intrauterine Wachstumsverzögerung n=6 (1,6%), Drogenkonsum in der Schwangerschaft n=4 (1%), Transposition der großen Arterien n=2 (0,5%).

3.4 Signifikante Assoziationen

In Tabelle 1 finden sich zusammengefasst die gefundenen signifikanten Assoziationen in Klinik, Risikofaktoren und Komorbiditäten bezogen auf die jeweilige Ursache.

Hier zeigten sich in der klinischen Beschreibung hochsignifikant ein höherer GMFCS ($p < 0,01$) und Epilepsien ($p < 0,01$) bei Patient/innen mit der CP-Ursache Chromosomenaberration.

Bei Patient/innen mit der CP-Ursache cerebrale Malformation fand sich als perinataler Risikofaktor signifikant häufiger ein niedriges Geburtsgewicht ($p = 0,02$) und hochsignifikant seltener waren diese Patient/innen frühgeboren ($p < 0,01$). In der klinischen Beschreibung fielen hochsignifikant häufiger ein höherer GMFCS ($p < 0,01$), die Komorbiditäten Epilepsie ($p < 0,01$), Schluckstörungen ($p < 0,01$), Hörstörungen ($p < 0,01$), Hüftdislokation ($p < 0,01$), Skoliose ($p < 0,01$) und Osteoporose ($p < 0,01$) auf. Die dyskinetische CP ($p = 0,03$) und pathologische Frakturen ($p = 0,02$) wurden signifikant häufiger gefunden und signifikant seltener eine unilateral spastische CP ($p = 0,01$).

Für Patient/innen mit einer HIE wurden hochsignifikante Korrelationen zu den Risikofaktoren pathologisches CTG ($p < 0,01$), Herzinfarkt ($p < 0,01$), Notsectio ($p < 0,01$) und Anpassungsstörung ($p < 0,01$) gefunden. Signifikant seltener war die Spontangeburt ($p = 0,01$). Klinisch präsentierten sich diese Patient/innen hochsignifikant häufiger mit einem höheren GMFCS ($p < 0,01$) und Schluckstörungen ($p < 0,01$), signifikant häufiger mit dyskinetischer CP ($p = 0,01$), Epilepsie ($p = 0,03$), Hüftdislokation ($p = 0,04$) und Hüfdysplasie ($p = 0,01$).

Bei Patient/innen mit einer PVL lag hochsignifikant häufiger eine Frühgeburt ($p < 0,01$) vor, signifikant häufiger ein maternaler Nikotinkonsum ($p = 0,04$) und ein höheres maternales Alter bei Geburt ($p = 0,02$). Zudem erhielten sie hochsignifikant früher ihre CP-Diagnose ($p < 0,01$) und die Hüftdislokation ($p = 0,02$) trat signifikant häufiger auf.

Spontangeburt ($p = 0,02$) und Vakuumextraktion ($p < 0,01$) als Geburtsmodi waren bei Patient/innen mit neonatalem Schlaganfall signifikant bzw. sogar hochsignifikant häufiger zu verzeichnen. Hochsignifikant seltener wurden die Risikofaktoren Mehrlingsgeburt ($p < 0,01$), Frühgeburtlichkeit ($p < 0,01$), primäre Sectio ($p < 0,01$) und Anpassungsstörung ($p < 0,01$) gefunden. Die CP Diagnose wurde signifikant früher gestellt ($p = 0,02$) und die unilateral spastische CP trat hochsignifikant häufiger auf ($p < 0,01$). Hochsignifikant seltener war der höhere GMFCS ($p < 0,01$), die bilateral spastische CP ($p < 0,01$) und die Skoliose ($p < 0,01$). Sehstörungen ($p = 0,01$) traten in dieser Gruppe signifikant seltener auf.

Bei Patient/innen mit ICB ergab sich eine hochsignifikante Häufung der Risikofaktoren Mehrlingsgeburt ($p < 0,01$), Frühgeburtlichkeit ($p < 0,01$), Anpassungsstörung ($p < 0,01$) und Gerinnungsstörung ($p < 0,01$), signifikant seltener waren konsanguine Eltern ($p = 0,03$) und die Vakuumextraktion ($p = 0,02$). Klinisch präsentierten sich die Patient/innen hochsignifikant häufiger mit unilateral spastischer CP ($p < 0,01$), seltener mit bilateral spastischer CP ($p < 0,01$) und signifikant seltener mit einem höheren GMFCS ($p = 0,03$).

Die Risikofaktoren Mehrlingsgeburt ($p < 0,01$), Frühgeburtlichkeit ($p < 0,01$) und Anpassungsstörung ($p < 0,01$) lagen bei Patient/innen mit Hydrocephalus hochsignifikant häufiger vor. Zudem hatten diese Patient/innen signifikant häufiger eine Epilepsie ($p = 0,03$), eine Schluckstörung ($p = 0,02$), eine Sehstörung ($p < 0,01$), und eine Hüftdislokation ($p = 0,03$).

Die Ursache Infektion hatte eine hochsignifikante Assoziation zu den Risikofaktoren Frühgeburtlichkeit ($p < 0,01$), Anpassungsstörung ($p < 0,01$) und Gerinnungsstörung ($p < 0,01$). Signifikant häufiger war die Azidose ($p = 0,02$) und in der klinischen Präsentation hatten diese Patient/innen hochsignifikant häufiger eine bilateral spastische CP ($p < 0,01$). Sie erhielten zudem ihre CP-Diagnose signifikant früher ($p = 0,04$) und litten signifikant häufiger unter Sehstörungen ($p = 0,01$). Die unilateral spastische CP trat hingegen signifikant seltener auf ($p = 0,03$).

Tabelle 1: Klinischer Phänotyp von CP-Patient/innen in Abhängigkeit von der Ursache. Negative Assoziationen sind mit * markiert, alle anderen Assoziationen sind positive Assoziationen. Abkürzungen: CP = infantile Cerebralparese, HIE = hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, PVL = periventrikuläre Leukomalazie, GMFCS = Gross Motor Classification Scale, CTG = Cardiotokografie, P = Perzentile (Chi²-Test, Fisher's Exact Test, Mann-Whitney U Test) modifiziert nach Metz et al., 2022(40)

	Chromosomen-aberration	cerebrale Malformation	HIE	PVL	neo-nataler Schlag-anfall	intracerebrale Blutung	Hydrocephalus	Infektion
klinische Beschreibung								
frühe CP Diagnose				p<0.01	p=0.02			p=0.04
höherer GMFCS	p<0.01	p<0.01	p<0.01		p<0.01*	p=0.03*		
unilateral spastische CP		p=0.01*	p=0.02*		p<0.01	p<0.01		p=0.03*
bilateral spastische CP					p<0.01*	p<0.01*		p<0.01
dyskinetische CP		p=0.03	p=0.01					
Risikofaktoren								
Konsanguinität						p=0.03*		
höheres maternales Alter				p=0.02				
Mehrlingsgeburt					p<0.01*	p<0.01	p<0.01	
maternales Rauchen				p=0.04				
pathologisches CTG			p<0.01					
Herzinfarkt			p<0.01					
Frühgeburtlichkeit		p<0.01*		p<0.01	p<0.01*	p<0.01	p<0.01	p<0.01
Spontangeburt			p=0.01*		p=0.02			
Vakuumextraktion					p<0.01	p=0.02*		
primäre Sectio					p=0.01*			
Notsectio			p<0.01					
Anpassungsstörung			p<0.01		p<0.01*	p<0.01	p<0.01	p<0.01
niedriges Geburtsgewicht (P)		p=0.02						
Gerinnungsstörung						p<0.01		p<0.01
Azidose								p=0.02
Komorbiditäten								
Epilepsie	p<0.01	p<0.01	p=0.03				p=0.03	
Schluckstörung		p<0.01	p<0.01				p=0.02	
Sehstörung					p=0.01*		p<0.01	p=0.01
Hörstörung		p<0.01						
Hüftdislokation		p<0.01	p=0.04	p=0.02			p=0.03	
Hüftdysplasie			p=0.01					
Skoliose		p<0.01			p<0.01*			
Osteoporose		p<0.01						
pathologische Fraktur		p=0.02						

■ höheres Signifikanzlevel p≤0.01

■ niedrigeres Signifikanzlevel p>0,01

□ keine signifikante Assoziation * negative Assoziation

4. Diskussion

Mit einer Geschlechterverteilung von 63% männlichen und 37% weiblichen Patient/innen, einem Vorkommen hauptsächlich spastischer CP (96%) und selten dyskinetischer (3%) und ataktischer (1%) CP, stimmen die Verteilungen in der untersuchten Kohorte weitgehend mit bestehender Literatur überein.(41) Dies gilt ebenso für die GMFCS-Verteilung der Patient/innen(41), sodass die untersuchte Kohorte als repräsentativ gewertet werden kann.

4.1 Das klinische Erscheinungsbild hängt von der CP-Ursache ab

Die Ergebnisse unserer veröffentlichten Studie zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Ursache der CP und dem klinischen Phänotyp. Dies beinhaltet sowohl die Art und Schwere der motorischen Beeinträchtigung als auch Komorbiditäten und vorangegangene Auffälligkeiten in Schwangerschaft und/oder Perinatalperiode.

Kinder mit Chromosomenaberrationen hatten häufiger einen hohen GMFCS und leiden häufiger unter Epilepsie.

Patient/innen mit einer CP in Folge einer cerebralen Malformation haben bei Geburt häufiger ein niedriges Geburtsgewicht, werden aber seltener zu früh geboren. Bei den Komorbiditäten fand sich eine Häufung von Schluckstörungen, Hüftdislokationen, Skoliose, Osteoprose und das Vorkommen pathologischer Frakturen. Zudem treten Hörstörungen und Epilepsie gehäuft auf, wie auch schon Jystat et al. 2017 beschrieben(42) und Patient/innen mit cerebralen Malformationen haben einen höheren GMFCS, wie auch andere aktuelle Publikationen zeigen.(31, 42)

Ebenso scheinen Patient/innen mit HIE umfangreicher betroffen zu sein. In der Perinatalperiode finden sich vermehrt pathologische CTG, Herzstillstände, Notsectios und neonatale Anpassungsstörungen. Dies ist nicht verwunderlich, da diese Faktoren Ausdruck und Folge der HIE sein können. Seltener ist im Rahmen der HIE die Spontangeburt. Klinisch haben die betroffenen Kinder häufiger eine dyskinetische CP und einen höheren GMFCS, bei seltenerem Vorkommen von unilateral spastischer CP. Zusätzlich treten gehäuft Epilepsien, Schluckstörungen, Hüftdislokationen und Hüftdysplasie auf. Bei einer HIE sind Schädigungen sowohl in der weißen als auch in der grauen Sub-

stanz möglich.(43, 44) Besonders anfällig für hypoxische Schädigungen sind hierbei die Basalganglien und der Thalamus.(44) Als elementare Koordinationsstelle motorischer Prozesse können Läsionen in diesem Bereich des Gehirns großen Einfluss auf motorische Fähigkeiten mit der Ausbildung dyskinetischer Bewegungsstörungen haben(45) und in Folge dessen den GMFCS der Patient/innen beeinflussen. Ein hoher GMFCS wiederum ist ein Risikofaktor für Hüftveränderungen.(46)

Übereinstimmend mit bestehender Literatur, haben auch wir eine starke Assoziation zwischen der PVL und Frühgeburtlichkeit gefunden.(47) Die Korrelation von maternalem Nikotinkonsum und maternalem Alter mit der PVL lässt sich erklären, da diese wiederum nachgewiesene Risikofaktoren für eine Frühgeburt darstellen.(48, 49) Die PVL wird häufig mit einer starken motorischen Beeinträchtigung assoziiert, mit besonders schwerer Ausprägung in der unteren Extremität.(44) Auch wenn diese Assoziation in unserem Datensatz nicht signifikant war, könnte sie die signifikante Häufung von Hüftdislokationen bei Patient/innen mit PVL erklären.

Insgesamt scheint bei Kindern mit neonatalem Schlaganfall eine mildere Ausprägung der CP vorzuherrschen.(50) Auch in unserer Kohorte ist ein hoher GMFCS signifikant seltener, genauso das Vorkommen von bilateral spastischer CP. Unilateral spastische CP ist hier häufiger, und die Diagnose kann früher gestellt werden. Auch fanden wir keine signifikanten Häufungen von Komorbiditäten.

In unserem Datensatz war die intracerebrale Blutung signifikant mit Frühgeburtlichkeit assoziiert. Dieser Zusammenhang ist vorbeschrieben, unter anderem von Heuchan et al.(51) Die signifikante Häufung der Mehrlingsgravidität bei ICB könnte mit dem Zusammenhang von Frühgeburtlichkeit und Mehrlingsgravidität erklärt werden.(52) Die Assoziation zwischen ICB (in dem Fall intraventrikuläre Blutung) und postnataler Adaptationsstörung ist ebenso belegt.(53) Auch das vermehrte Vorkommen von Gerinnungsstörungen bei Patient/innen mit ICB ist schlüssig. Die meist einseitige und lokalisierte Schädigung bei ICB könnte die eher milde Ausprägung der CP in unserer Kohorte erklären (seltener höherer GMFCS und bilateral spastische CP, häufiger unilateral spastische CP). Dies passt zu den Resultaten von Himmelmann et al., die einen niedrigeren GMFCS bei CP-Patient/innen mit Läsionen in der weißen Substanz feststellten.(31)

Patient/innen mit Hydrocephalus waren ebenfalls häufiger frühgeboren, Teil von Mehrlingsgeburten und hatten postnatale Anpassungsstörungen. Hierbei muss man beachten, dass wir nicht zwischen erworbenem und angeborenem Hydrocephalus unterschieden haben. Erworbene Hydrocephali können beispielsweise als Folge einer

ICB(54) oder Infektion auftreten(55). Da wir bei Mehrfachnennung mehrere Ursachen pro Patient/in erfasst haben, können klinische Ausprägungen überlappen. So fällt auf, dass die Besonderheiten in Schwangerschaft und/oder Perinatalperiode, denen der Patient/innen mit ICB ähneln. Deutlich häufiger sind jedoch die Komorbiditäten. Epilepsien, Hüftdislokationen, Schluck- und Sehstörungen kamen bei Kindern mit Hydrocephalus in unserer Kohorte signifikant häufiger vor.

Frühgeburtlichkeit, postnatale Anpassungsstörung, Azidose und Gerinnungsstörungen sind bei Patient/innen mit Infektionen gehäuft. Die CP-Diagnose wurde bei ihnen im Schnitt früher gestellt und die bilateral spastische CP tritt hier gehäuft auf. Zudem leiden die Kinder häufiger unter Sehstörungen.

4.2 Kenntnisstand der Ursache eröffnet Screening- und Therapiemöglichkeiten

Da in der Vergangenheit die Diagnose der CP vor allem auf Grundlage der klinischen Präsentation der Patient/innen gestellt wurde und sich die Klinik der CP in den ersten Lebensjahren noch verändern kann, wurde die abschließende Diagnosestellung teils erst ab dem Alter von 5 Jahren empfohlen.(22, 56) Nun rücken zunehmend wieder die Ursachen der CP in den Fokus der Diagnosestellung. Nach neuesten Erkenntnissen kann durch ein strukturiertes Vorgehen unter Berücksichtigung der Ursache (genaue Geburts- und Familienanamnese, Bildgebung des Kopfes) und spezielle klinische Untersuchungen (Hammersmith Infant Neurological Examination und Prechtl Qualitative Assessment of General Movements) schon vor dem Alter von 6 Monaten zuverlässig eine CP-Diagnose gestellt werden.(30) Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass bestimmte Ursachen stärker oder schwächer mit motorischen Problemen assoziiert sind, was die Chance angepasster und früher Therapien eröffnet. In ihrer 2017 veröffentlichten Übersichtsarbeit zu früher Diagnosestellung und frühen Interventionen der CP, betonen Novak et al. die Wichtigkeit der frühen spezifischen Therapien.(30) Zunehmend zeigen Studien der letzten Jahre positive Einflüsse auf die motorischen Fähigkeiten bei frühen Interventionen(35, 37-39), und Patient/innen mit Zugang zu Therapien scheinen ein besseres Outcome zu haben als jene ohne diese Möglichkeit(57). Eine Erklärung dafür könnte die Stimulation der Neuroplastizität des sich entwickelnden Gehirns durch frühe Therapien sein.(34) Auch in einer aktuellen Übersichtsarbeit zu neuen Erkennt-

nissen in der Therapie der CP sehen Novak et al. diesen positiven Effekt, der durch weitere Studien mit größeren Kohorten untermauert werden muss.(3)

Aber nicht nur im Bereich der motorischen Fähigkeiten der Patient/innen könnten durch die Rückbesinnung auf die Ursache der CP klinische Verbesserungen erreicht werden. Die Lebensqualität von Patient/innen mit CP hängt entscheidend von dem Vorhandensein von Komorbiditäten ab.(28) Die Kenntnis der Assoziationen zwischen CP-Ursache und Komorbiditäten ermöglicht ein gezielteres Screening, präventive Maßnahmen und frühere Therapien. Konkret könnten beispielsweise mit einem frühen regelmäßigem Screening auf Hüftprobleme bei Patient/innen mit cerebralen Malformationen, HIE, PVL und Hydrocephalus Komplikationen verringert werden. Durch die Aufnahme von Hochrisikopatient/innen in Hüftdislokations-Überwachungsprogramme bei CP-Diagnose können regelmäßige Kontrollen bereits früh beginnen, nachgewiesene effektive Therapien zur Reduktion des Muskeltonus (Diazepam oral, intrathekale Baclofen-Therapie, Botulinumtoxin-Injektionen oder selektive dorsale Rhizotomie)(3) bei Bedarf zeitnah eingeleitet, und die Rate an Hüftdislokationen gesenkt werden. Elkamil et al. postulieren zudem, dass die Teilnahme an solchen Überwachungsprogrammen zu früheren chirurgischen Eingriffen und zu einer reduzierten Zahl an Hüftdislokationen führt.(58)

Bei Kindern mit Chromosomenaberrationen, cerebralen Malformationen, HIE und Hydrocephalus sollte ein besonderes Augenmerk auf die mögliche Entwicklung einer Epilepsie gelegt werden, sodass eine medikamentöse Therapie frühzeitig eingeleitet werden kann. Mögliche Schluckstörungen bei Patient/innen mit cerebralen Malformationen, HIE, und Hydrocephalus könnten ebenfalls schneller erkannt und behandelt werden. Dadurch kann schweren Komplikationen vorgebeugt und das klinische Outcome verbessert werden.(59) Auf Hörstörungen sollte besonders bei Kindern mit cerebralen Malformationen geachtet werden. Frühe Therapien verbessern auch hier erwiesenermaßen die sprachliche Entwicklung der Kinder.(33)

4.3 Die ungenaue Diagnose CP

Die eine CP gibt es nicht. Dass der Begriff eine Gruppe von motorischen Erkrankungen beschreibt, erkennen viele Autor/innen an.(5, 16, 17, 60) Auch wir konnten bestätigen, dass der klinische Phänotyp der CP nicht auf Zufall beruht, sondern je nach Ursache ein klinisches Krankheitsbild nach sich zieht, wobei es Überschneidungen in der Klinik

gibt. Sollte man diese Krankheitsbilder aber weiterhin unter einem Begriff zusammenfassen? Freud lenkte durch seine Aussagen 1893 den Fokus lange anhaltend auf die klinische Beschreibung der CP, und die Ursachenforschung rückte in den Hintergrund.(6) Seither haben wissenschaftliche Entwicklungen zu einem deutlich besseren Verständnis der CP beigetragen. Schon 1998 stellten Badawi et al. infolgedessen fest, dass die CP im Prinzip ein veralteter Begriff ist.(61) Mit wachsenden Möglichkeiten im diagnostischen Bereich, konnten pathologische Zusammenhänge nachvollzogen und neue Faktoren, wie genetische Komponenten, aufgedeckt werden. In unserer Kohorte konnte rein retrospektiv in 77% der Fälle eine Ursache gefunden werden. In radiologischen Studien konnte in mehr als 80% der Fälle eine cerebrale Pathologie festgestellt werden, die das Ausmaß der Klinik bestimmt.(47) Genetische Veränderungen können teils bei über 50% der CP-Patient/innen ohne Auffälligkeiten in der Anamnese oder Radiologie festgestellt werden.(21) Dies findet, wie schon beschrieben, immer mehr Anwendung in der Diagnosestellung. Doch mit der Diagnose CP liegt der Fokus weiterhin auf motorischen Defiziten. Auch wenn die Diagnosestellung heutzutage deutlich früher möglich ist, wird auf Komorbiditäten der CP im Leitfaden von Novak et al. erst nach dem Festlegen der Verdachtsdiagnose gescreent.(30) Auch dadurch können wichtige frühe Interventionen verzögert werden, die andernfalls Komorbiditäten verhindern oder deren Ausprägung abschwächen könnten. Würde die CP als Diagnose weggelassen, könnte auf Grundlage der Hirnschädigung direkt und gezielt nach Auffälligkeiten in allen Bereichen gesucht, und ein individuell angepasster Therapieplan erstellt werden. Auch die bestehenden Unsicherheiten und den uneinheitlichen Umgang mit der Definition der CP(8-10), könnte man so umgehen. Die Diskussion um die Existenzberechtigung der Diagnose CP ist nicht neu. In dem Konsenspapier von 2007 betonen Rosenbaum et al., dass der Begriff CP unter anderem zur Verwendung in der Forschung, Gesundheitspolitik und für diagnostische Zwecke erhalten bleiben sollte.(5) Badawi et al. erkannten schon 1998 die wichtige Rolle der CP-Diagnose zur Überwachung und Datensammlung in CP-Registern(61), und Pham et al. argumentieren, dass durch die Diagnose CP gesundheitspolitisch der Zugang zu finanziellen und therapeutischen Mitteln erleichtert würde und die Beeinträchtigungen der Kinder in der Öffentlichkeit besser verstanden würden(8). Natürlich hat eine so gut etablierte Diagnose ein gewisses Gewicht und erleichtert die Kommunikation zwischen Akteuren des Gesundheitssystems. Auch in der Forschung sind Überwachungsprogramme und Krankheitsregister ein wichtiges Instrument. Seit Jahren bestehende Datenbanken sollten nur nach reichlicher Überlegung

aufgegeben werde. Ein kürzlich gemachter Vorschlag sieht daher vor, die Diagnose CP zu „CP Spektrum Störung“ zu ändern, angelehnt an andere variable Erkrankungen wie die Autismus Spektrum Störung.(60) Ein solcher Ansatz wäre ein wichtiger Schritt für die Anerkennung der Diversität der Beeinträchtigungen, nimmt jedoch nicht den Fokus von der motorischen Komponente. Aufgrund unserer Ergebnisse befürworten wir die Beschreibung der Erkrankung anhand der Ätiologie. Ein Überbegriff für die Erkrankungen wie „Frühkindliche Hirnschädigung“ könnte erhalten bleiben und die CP neben Sehstörungen, Hörstörungen, Schluckstörungen, Krampfanfällen etc. als klinische Komponente beschrieben werden. Dieser Ansatz böte eine genauere Beschreibung der Erkrankung und umginge die Unsicherheiten der CP-Diagnose. Damit würde der etablierte Begriff CP nicht verloren gehen und dennoch könnte eine frühere Diagnose gewährleistet, und im Ergebnis eine individuellere und frühere Therapie für den/die einzelne/n Patient/in ermöglicht werden.

4.4 Stärken und Schwächen der Studie

4.4.1 Interne Validität:

Durch das Vorgehen in der oben genannten Studie ergibt sich ein hohes Maß an Objektivität. Die Datenerfassung erfolgte standardisiert durch zwei Personen, die keinen Bezug zu den Patient/innen, und keinen Einfluss auf die erhobenen Daten hatten (bspw. Schweregradeinteilung, Diagnosestellung, Anamnese). Dennoch birgt die retrospektive Datenerhebung anhand der Akten in einigen Bereichen das erhöhte Risiko eines Informationsbias'. Die erhobenen Daten wurden von den medizinischen Berichten der behandelnden Ärzt/innen übernommen. Hier gab es keine rückwirkende Kontrolle der primären Datenerhebung (Anamnesen, Festlegung des Schweregrades der Erkrankung). Um diesen Bias so gering wie möglich zu halten, wurde bei der Erstellung des standardisierten Erhebungsbogens darauf geachtet, gut etablierte und einfach anzuwendende Testsysteme (bspw. GMFCS zur Schweregradeinteilung) einzubeziehen und die Zuordnung zu einer Variable einfach zu gestalten (bspw. Hirnblutung = ja/nein).

Durch die Vielzahl von Variablen und die dadurch multiplen Korrelationsanalysen besteht die Möglichkeit, dass einige gefundene signifikante Korrelationen zufällig aufgetreten sind. Um dieser Verzerrung entgegenzuwirken, wurden zwei Signifikanzniveaus festgelegt. Als hochsignifikant galten P-Werte von $<0,01$, als signifikant P-Werte $<0,05$.

Ziel der Studie war es explizit nicht, Kausalzusammenhänge aufzuzeigen, sondern eine Übersicht über mögliche Zusammenhänge von ursächlichen Ereignissen und klinischer Ausprägung der Erkrankung zu geben. Dennoch bleibt eine Restverzerrung, die sich in den Limitationen der Studie widerspiegelt.

Zum Aufzeigen kausaler Zusammenhänge zwischen ursächlichen Faktoren und klinischem Phänotyp der CP-Patient/innen hätten ein anderes Studiendesign gewählt und detaillierte Parameter erfasst werden müssen. Für die vorliegende Fragestellung eignen sich die erhobenen Parameter jedoch gut und das Studiendesign gab uns die Möglichkeit, in kurzer Zeit eine große Kohorte zu erfassen. Daraus ergibt sich, dass das Studiendesign sowohl die größte Limitation der Studie als auch die größte Stärke darstellt. Die interne Validität ist gegeben.

4.4.2 Externe Validität

Der relevanteste Grund für die gute externe Validität der Studie ist die Repräsentativität der gewählten Stichprobe. Aufgrund des retrospektiven Designs der Studie wurden alle CP-Patient/innen eingeschlossen, die zwischen Juni 2015 und Juni 2017 in Behandlung im Sozialpädiatrischen Zentrum der Charité Berlin waren und in deren Akten ausreichend Grundinformationen dokumentiert waren. Eine Selektion nach Geschlecht, Herkunft oder Ähnlichem wurde zu keinem Zeitpunkt vorgenommen. Zudem stammen die Patient/innen des Sozialpädiatrischen Zentrums der Charité Berlin aus einem großen Einzugsgebiet, weswegen sich dort auch Kinder, die nicht an der Charité geboren sind, in dauerhafter Behandlung befinden. Der Selektionsbias ist in der vorliegenden Studie somit gering. Die Studie ist repräsentativ für den Großraum Berlin. Zudem erfolgte die primäre Datenerhebung/Dokumentation im klinischen Alltag der Patient/innen und nicht im Rahmen einer Studie, die die Eltern der Patient/innen beeinflusst haben könnte. Die Repräsentativität spiegelt sich auch darin wieder, dass unsere Kohorten-Merkmale (Geschlechtsverteilung, CP-Arten und -Schweregrade) mit denen aus anderen einkommensstarken Ländern übereinstimmt. Dennoch besteht weiterhin die Limitation, dass Korrelationen nicht mit kausalen Zusammenhängen gleichzusetzen sind. Es ist wahrscheinlich, dass ähnliche Korrelationen auch in anderen Stichproben zu finden sind. Entscheidend wäre jetzt jedoch, im nächsten Schritt gefundene Korrelationen durch andere Studiendesigns zu belegen oder zu widerlegen. Hier besteht weiter ein hoher Forschungsbedarf.

4.5 Implikationen für Praxis und zukünftige Forschung

Durch die hier dargestellten Forschungsergebnisse wird klar, wie wichtig die ätiologische Zuordnung für Patient/innen mit frühkindlicher Hirnschädigung ist. Der klinische Phänotyp hängt signifikant vom ursächlichen Ereignis ab. Daher sollte das Bewusstsein für Ursachen-assoziierte Komorbiditäten und das ebenfalls Ursachen-assoziierte Ausmaß der motorischen Beeinträchtigung geschärft werden. Patient/innen mit frühkindlichem Hirnschaden oder Risikofaktoren hierfür sollten genauestens untersucht und gescreent werden, um durch frühe, individuelle und effektive Therapien ein optimales Outcome für jede/n Einzelne/n zu erreichen.

In der Forschung sollte der Schwerpunkt weiter und verstärkt darin bestehen, pathologische Mechanismen und Kausalzusammenhänge der frühkindlichen Hirnschädigungen zu erforschen und zu belegen, was in unserem retrospektiven Studiendesign nicht möglich war. Auch hier könnte eine Fokusverlagerung von der überwiegend motorisch definierten Diagnose CP, auf die Hirnschädigung selbst - mit der Berücksichtigung aller klinischer Ausprägungen - eine Chance darstellen, diese Gruppe von Krankheitsbildern akkurater und umfassender zu verstehen und behandeln zu können.

5. Schlussfolgerungen

Die infantile Cerebralparese ist ein historisch geprägter Begriff für eine ganze Gruppe von Erkrankungen, die in Ausprägung, Komorbiditäten und Beeinträchtigung im Alltag hoch variabel ist. Die CP ist umfassend erforscht und zu Teilen dennoch nicht verstanden. In den letzten Jahren haben in der Forschung vor allem die Aspekte der ätiologischen Zuordnung und der Therapie viel Aufmerksamkeit erhalten. Auch seit der Durchführung unserer Forschungsarbeit und dem Verfassen des Artikels, gab es zahlreiche Publikationen zu diesem Feld. Dabei ist das Bewusstsein dafür gewachsen, dass eine frühe Diagnose eine bedeutende Rolle für Therapieerfolge spielt. Bei so viel teils hochspezialisierter Forschung und Einzelergebnissen ist es wichtig, das Gesamtbild nicht aus den Augen zu verlieren. Der klinische Phänotyp der CP entsteht nicht zufällig und besteht aus mehr als nur den motorischen Defiziten. Die Entscheidung, dass ein historischer Begriff eine Gruppe von Krankheitsbildern repräsentieren soll - obwohl er diese nicht korrekt beschreibt - sollte weiterhin kritisch hinterfragt werden. Die wichtigste Erkenntnis aus den hier dargestellten Daten bleibt jedoch, dass CP-Patient/innen im klinischen Alltag mit mehr Bewusstsein für das ursächliche Ereignis ihrer Beeinträchtigungen begegnet werden sollte, um assoziierten Komorbiditäten und Folgeschäden individueller vorbeugen zu können und Therapieregime frühzeitig anpassen zu können.

Literaturverzeichnis

1. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(6):509-519.
2. McIntyre S, Goldsmith S, Webb A, Ehlinger V, Hollung SJ, McConnell K, Arnaud C, Smithers-Sheedy H, Oskoui M, Khandaker G, Himmelmann K, Global CPPG. Global prevalence of cerebral palsy: A systematic analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2022;00:1-13.
3. Novak I, Morgan C, Fahey M, Finch-Edmondson M, Galea C, Hines A, Langdon K, Namara MM, Paton MC, Popat H, Shore B, Khamis A, Stanton E, Finemore OP, Tricks A, Te Velde A, Dark L, Morton N, Badawi N. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20(2):3.
4. MacLennan AH, Thompson SC, Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(6):779-788.
5. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, Dan B, Jacobsson B. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007;109:8-14.
6. Morris C. Definition and classification of cerebral palsy: a historical perspective. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007;109:3-7.
7. Smithers-Sheedy H, Badawi N, Blair E, Cans C, Himmelmann K, Krageloh-Mann I, McIntyre S, Slee J, Uldall P, Watson L, Wilson M. What constitutes cerebral palsy in the twenty-first century? *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(4):323-328.
8. Pham R, Mol BW, Gecz J, MacLennan AH, MacLennan SC, Corbett MA, van Eyk CL, Webber DL, Palmer LJ, Berry JG. Definition and diagnosis of cerebral palsy in genetic studies: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(9):1024-1030.
9. Aravamuthan BR, Fehlings D, Shetty S, Fahey M, Gilbert L, Tilton A, Krueer MC. Variability in Cerebral Palsy Diagnosis. *Pediatrics*. 2021;147(2):1-11.

10. Goldsmith S, McIntyre S, Smithers-Sheedy H, Blair E, Cans C, Watson L, Yeargin-Allsopp M, Australian Cerebral Palsy Register G. An international survey of cerebral palsy registers and surveillance systems. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58 Suppl 2:11-17.
11. Blair E. Epidemiology of the cerebral palsies. *Orthop Clin North Am.* 2010;41(4):441-455.
12. Reddihough DS, Collins KJ. The epidemiology and causes of cerebral palsy. *Aust J Physiother.* 2003;49(1):7-12.
13. Jacobsson B, Hagberg G. Antenatal risk factors for cerebral palsy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(3):425-436.
14. Marret S, Vanhulle C, Laquerriere A. Pathophysiology of cerebral palsy. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:169-176.
15. Korzeniewski SJ, Slaughter J, Lenski M, Haak P, Paneth N. The complex aetiology of cerebral palsy. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(9):528-543.
16. Sadowska M, Sarecka-Hujar B, Kopyta I. Cerebral Palsy: Current Opinions on Definition, Epidemiology, Risk Factors, Classification and Treatment Options. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020;16:1505-1518.
17. Paul S, Nahar A, Bhagawati M, Kunwar AJ. A Review on Recent Advances of Cerebral Palsy. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:2622310.
18. Tollanes MC, Wilcox AJ, Lie RT, Moster D. Familial risk of cerebral palsy: population based cohort study. *BMJ.* 2014;349:g4294.
19. Oskoui M, Gazzellone MJ, Thiruvahindrapuram B, Zarrei M, Andersen J, Wei J, Wang Z, Wintle RF, Marshall CR, Cohn RD, Weksberg R, Stavropoulos DJ, Fehlings D, Shevell MI, Scherer SW. Clinically relevant copy number variations detected in cerebral palsy. *Nat Commun.* 2015;6:7949.
20. Fahey MC, Maclennan AH, Kretzschmar D, Gecz J, Kruer MC. The genetic basis of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(5):462-469.
21. Takezawa Y, Kikuchi A, Haginoya K, Niihori T, Numata-Uematsu Y, Inui T, Yamamura-Suzuki S, Miyabayashi T, Anzai M, Suzuki-Muromoto S, Okubo Y, Endo W, Togashi N, Kobayashi Y, Onuma A, Funayama R, Shirota M, Nakayama K, Aoki Y, Ku-

- re S. Genomic analysis identifies masqueraders of full-term cerebral palsy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5(5):538-551.
22. Christine C, Dolk H, Platt MJ, Colver A, Prasauskiene A, Krageloh-Mann I, Group SC. Recommendations from the SCPE collaborative group for defining and classifying cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 2007;109:35-38.
23. Eliasson AC, Krumlinde-Sundholm L, Rosblad B, Beckung E, Arner M, Ohrvall AM, Rosenbaum P. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(7):549-554.
24. 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):214-223.
25. Palisano RJ, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston MH. Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(10):744-750.
26. Venkateswaran S, Shevell MI. Comorbidities and clinical determinants of outcome in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(3):216-222.
27. Graham D, Paget SP, Wimalasundera N. Current thinking in the health care management of children with cerebral palsy. *Med J Aust.* 2019;210(3):129-135.
28. Tessier DW, Hefner JL, Newmeyer A. Factors related to psychosocial quality of life for children with cerebral palsy. *Int J Pediatr.* 2014;2014:204386.
29. Morgan C, Fahey M, Roy B, Novak I. Diagnosing cerebral palsy in full-term infants. *J Paediatr Child Health.* 2018;54(10):1159-1164.
30. Novak I, Morgan C, Adde L, Blackman J, Boyd RN, Brunstrom-Hernandez J, Cioni G, Damiano D, Darrah J, Eliasson AC, de Vries LS, Einspieler C, Fahey M, Fehlings D, Ferriero DM, Fethers L, Fiori S, Forssberg H, Gordon AM, Greaves S, Guzzetta A, Hadders-Algra M, Harbourne R, Kakooza-Mwesige A, Karlsson P, Krumlinde-Sundholm L, Latal B, Loughran-Fowlds A, Maitre N, McIntyre S, Noritz G, Pennington L, Romeo DM, Shepherd R, Spittle AJ, Thornton M, Valentine J, Walker K, White R,

- Badawi N. Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Pediatr.* 2017;171(9):897-907.
31. Himmelmann K, Uvebrant P. Function and neuroimaging in cerebral palsy: a population-based study. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(6):516-521.
32. Kiasatdolatabadi A, Lotfibakhshaiesh N, Yazdankhah M, Ebrahimi-Barough S, Jafarabadi M, Ai A, Sadroddiny E, Ai J. The Role of Stem Cells in the Treatment of Cerebral Palsy: a Review. *Mol Neurobiol.* 2017;54(7):4963-4972.
33. Moeller MP. Early intervention and language development in children who are deaf and hard of hearing. *Pediatrics.* 2000;106(3):E43.
34. Martin JH, Chakrabarty S, Friel KM. Harnessing activity-dependent plasticity to repair the damaged corticospinal tract in an animal model of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53 Suppl 4:9-13.
35. Eliasson AC, Holmefur M. The influence of early modified constraint-induced movement therapy training on the longitudinal development of hand function in children with unilateral cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(1):89-94.
36. Morgan C, Darrah J, Gordon AM, Harbourne R, Spittle A, Johnson R, Fetters L. Effectiveness of motor interventions in infants with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(9):900-909.
37. Morgan C, Novak I, Dale RC, Guzzetta A, Badawi N. Single blind randomised controlled trial of GAME (Goals - Activity - Motor Enrichment) in infants at high risk of cerebral palsy. *Res Dev Disabil.* 2016;55:256-267.
38. Eliasson AC, Nordstrand L, Ek L, Lennartsson F, Sjostrand L, Tedroff K, Krumlind-Sundholm L. The effectiveness of Baby-CIMT in infants younger than 12 months with clinical signs of unilateral-cerebral palsy; an explorative study with randomized design. *Res Dev Disabil.* 2018;72:191-201.
39. Holmstrom L, Eliasson AC, Almeida R, Furmark C, Weiland AL, Tedroff K, Lowing K. Efficacy of the Small Step Program in a Randomized Controlled Trial for Infants under 12 Months Old at Risk of Cerebral Palsy (CP) and Other Neurological Disorders. *J Clin Med.* 2019;8(7).

40. Metz C, Jaster M, Walch E, Sarpong-Bengelsdorf A, Kaindl AM, Schneider J. Clinical Phenotype of Cerebral Palsy Depends on the Cause: Is It Really Cerebral Palsy? A Retrospective Study. *J Child Neurol.* 2022;37(2):112-118.
41. Report of the Australian Cerebral Palsy Register Birth years 1995-2012. 2018.
42. Jystad KP, Strand KM, Bjellmo S, Lydersen S, Klungsoyr K, Stoknes M, Skranes J, Andersen GL, Vik T. Congenital anomalies and the severity of impairments for cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(11):1174-1180.
43. Rutherford M, Ramenghi LA, Edwards AD, Brocklehurst P, Halliday H, Levene M, Strohm B, Thoresen M, Whitelaw A, Azzopardi D. Assessment of brain tissue injury after moderate hypothermia in neonates with hypoxic–ischaemic encephalopathy: a nested substudy of a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology.* 2010;9(1):39-45.
44. Novak CM, Ozen M, Burd I. Perinatal Brain Injury: Mechanisms, Prevention, and Outcomes. *Clin Perinatol.* 2018;45(2):357-375.
45. Herrero MT, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst.* 2002;18(8):386-404.
46. Larnert P, Risto O, Hagglund G, Wagner P. Hip displacement in relation to age and gross motor function in children with cerebral palsy. *J Child Orthop.* 2014;8(2):129-134.
47. Krageloh-Mann I, Cans C. Cerebral palsy update. *Brain Dev.* 2009;31(7):537-544.
48. Carolan M. Maternal age ≥ 45 years and maternal and perinatal outcomes: a review of the evidence. *Midwifery.* 2013;29(5):479-489.
49. Gunther V, Alkatout I, Stein A, Maass N, Strauss A, Voigt M. Impact of smoking and fetal gender on preterm delivery. *J Dev Orig Health Dis.* 2021;12(4):632-637.
50. Martinez-Biarge M, Ferriero DM, Cowan FM. Perinatal arterial ischemic stroke. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:239-266.
51. Heuchan AM, Evans N, Henderson Smart DJ, Simpson JM. Perinatal risk factors for major intraventricular haemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network, 1995-97. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;86(2):F86-90.

52. Heino A, Gissler M, Hindori-Mohangoo AD, Blondel B, Klungsoyr K, Verdenik I, Mierzejewska E, Velebil P, Sol Olafsdottir H, Macfarlane A, Zeitlin J, Euro-Peristat Scientific C. Variations in Multiple Birth Rates and Impact on Perinatal Outcomes in Europe. *PLoS One*. 2016;11(3):e0149252.
53. Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;82(3):F188-194.
54. Christian EA, Jin DL, Attenello F, Wen T, Cen S, Mack WJ, Krieger MD, McComb JG. Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000-2010. *J Neurosurg Pediatr*. 2016;17(3):260-269.
55. Oliveira CR, Morriss MC, Mistrot JG, Cantey JB, Doern CD, Sanchez PJ. Brain magnetic resonance imaging of infants with bacterial meningitis. *J Pediatr*. 2014;165(1):134-139.
56. Cans C, Surman G, McManus V, Coghlan D, Hensey O, Johnson A. Cerebral palsy registries. *Semin Pediatr Neurol*. 2004;11(1):18-23.
57. Benfer KA, Jordan R, Bandaranayake S, Finn C, Ware RS, Boyd RN. Motor severity in children with cerebral palsy studied in a high-resource and low-resource country. *Pediatrics*. 2014;134(6):e1594-1602.
58. Elkamil AI, Andersen GL, Hagglund G, Lamvik T, Skranes J, Vik T. Prevalence of hip dislocation among children with cerebral palsy in regions with and without a surveillance programme: a cross sectional study in Sweden and Norway. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:284.
59. Asgarshirazi M, Farokhzadeh-Soltani M, Keihanidost Z, Shariat M. Evaluation of Feeding Disorders Including Gastro-Esophageal Reflux and Oropharyngeal Dysfunction in Children With Cerebral Palsy. *J Family Reprod Health*. 2017;11(4):197-201.
60. Shevell M. Cerebral palsy to cerebral palsy spectrum disorder: Time for a name change? *Neurology*. 2019;92:1-3.
61. Badawi NW, L; Petterson, B; Blair, E; Slee, J; Haan, E; Stanley, F. What constitutes cerebral palsy? *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1998;40:520-527.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Charlotte Maria Metz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss der ursächlichen Hirnschädigung auf den klinischen Phänotyp von Patient/innen mit infantiler Cerebralparese“ / „The impact of the underlying brain damage on the clinical phenotype of patients with cerebral palsy“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Charlotte Maria Metz hatte folgenden Anteil an folgender Publikation:

Publikation 1: Charlotte Metz, Monika Jaster, Elisabeth Walch, Akosua Sarpong-Bengelsdorf, Angela M. Kaindl and Joanna Schneider; Clinical Phenotype of Cerebral Palsy Depends on the Cause: Is It Really Cerebral Palsy? A Retrospective Study; Journal of Child Neurology; 2022;37:112-118.

Beitrag im Einzelnen:

In Zusammenarbeit mit Frau Jaster, Frau Dr. Walch, Frau Dr. Sarpong-Bengelsdorf, Frau Dr. Schneider und Frau Prof. Dr. Kaindl erarbeitete Frau Metz in der Anfangsphase den standardisierten Fragebogen zur Datenerhebung und führte gemeinsam mit Frau Jaster die retrospektive Datenerhebung in Form des Aktenstudiums durch. Die Einbettung und Anonymisierung der gewonnenen Daten in einen Datensatz nahm Frau Metz gemeinsam mit Frau Jaster vor. Die weitere Datenauswertung und statistische Analyse führte Frau Metz mit Hilfe von Frau Dr. Schneider selbstständig durch. Aus den Ergebnissen ihrer statistischen Auswertung erstellte Frau Metz die Abbildungen 1 und 2, sowie die Tabellen 1 und 2. Frau Metz verfasste zudem den Erstentwurf der Publikation und überarbeitete diesen in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. Kaindl und Frau Dr. Schneider. Gemeinsam mit Frau Dr. Schneider und Frau Prof. Dr. Kaindl informierte Frau Metz sich über ein geeignetes Journal und übernahm das Einreichen des Artikels in Fachzeitschriften. Die Korrektur des Artikels nach Anmerkungen von Reviewern erfolgte durch Frau Metz in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. Kaindl und Frau Dr. Schneider.

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"PEDIATRICS"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 128 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JAMA Pediatrics	9,795	13.946	0.045070
2	Lancet Child & Adolescent Health	979	8.543	0.004850
3	JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY	19,831	6.936	0.017840
4	Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition	4,868	5.436	0.009820
5	PEDIATRICS	79,434	5.359	0.096780
6	PEDIATRIC ALLERGY AND IMMUNOLOGY	4,456	4.699	0.005920
7	DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY	13,007	4.406	0.012730
8	EUROPEAN CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRY	5,422	3.941	0.009450
9	JOURNAL OF ADOLESCENT HEALTH	16,287	3.900	0.026420
10	JOURNAL OF PEDIATRICS	31,902	3.700	0.041880
11	Seminars in Fetal & Neonatal Medicine	2,583	3.540	0.004770
12	CLINICS IN PERINATOLOGY	2,557	3.519	0.003710
13	Pediatric Obesity	2,306	3.429	0.005900
14	SEMINARS IN PERINATOLOGY	3,400	3.231	0.005410
15	PEDIATRIC DIABETES	4,017	3.052	0.009180
16	ARCHIVES OF DISEASE IN CHILDHOOD	16,291	3.041	0.013580
17	JOURNAL OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY AND NUTRITION	12,405	2.937	0.016740
18	PAEDIATRIC AND PERINATAL EPIDEMIOLOGY	3,398	2.917	0.004690
19	PEDIATRIC NEUROLOGY	5,578	2.890	0.008460
20	Pediatric Critical Care Medicine	6,573	2.854	0.011400
21	Academic Pediatrics	2,947	2.810	0.009570
22	Seminars in Pediatric Surgery	1,805	2.807	0.003030
23	Maternal and Child Nutrition	3,382	2.789	0.007810
24	PEDIATRIC RESEARCH	13,816	2.747	0.013390
25	Neonatology	2,856	2.742	0.005390
26	Paediatric Respiratory Reviews	1,714	2.716	0.002700
27	BIRTH-ISSUES IN PERINATAL CARE	2,440	2.705	0.002500
28	PEDIATRIC NEPHROLOGY	9,325	2.676	0.009770
29	Frontiers in Pediatrics	2,922	2.634	0.009360
30	Pediatric Rheumatology	1,385	2.595	0.003840
31	Childhood Obesity	1,385	2.548	0.003930
32	International Breastfeeding Journal	1,079	2.545	0.001760
33	PEDIATRIC PULMONOLOGY	6,764	2.534	0.009060
34	PEDIATRIC DRUGS	1,258	2.519	0.002150

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
35	EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY	2,834	2.510	0.005740
36	PEDIATRIC BLOOD & CANCER	11,805	2.355	0.023440
37	PEDIATRIC ANESTHESIA	5,196	2.311	0.005730
38	EUROPEAN JOURNAL OF PEDIATRICS	7,810	2.305	0.008800
39	Translational Pediatrics	473	2.286	0.001280
40	Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society	1,270	2.212	0.005450
41	JOURNAL OF HUMAN LACTATION	2,176	2.205	0.002870
42	JOURNAL OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHOPHARMACOLOGY	2,693	2.195	0.004480
43	Italian Journal of Pediatrics	1,714	2.185	0.003210
44	Hormone Research in Paediatrics	2,146	2.174	0.004580
45	PEDIATRIC RADIOLOGY	6,323	2.169	0.007210
46	PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASE JOURNAL	11,778	2.126	0.018310
47	Journal of Neurosurgery-Pediatrics	4,414	2.117	0.008420
48	CURRENT OPINION IN PEDIATRICS	3,449	2.114	0.005390
49	ACTA PAEDIATRICA	13,189	2.111	0.013080
50	Children-Basel	811	2.078	0.002260
51	Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health	1,266	2.061	0.002170
52	JOURNAL OF DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PEDIATRICS	4,100	2.056	0.005070
53	PEDIATRIC CLINICS OF NORTH AMERICA	3,508	2.042	0.003980
54	Jornal de Pediatria	2,217	2.029	0.002920
55	International Journal of Paediatric Dentistry	2,164	1.993	0.001720
56	EARLY HUMAN DEVELOPMENT	6,245	1.969	0.007010
57	Journal of Perinatology	6,761	1.967	0.011420
58	JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY	16,683	1.919	0.014190
59	BMC Pediatrics	6,356	1.909	0.013140
59	JOURNAL OF PEDIATRIC ORTHOPAEDICS	7,895	1.909	0.006830
61	CHILD CARE HEALTH AND DEVELOPMENT	3,996	1.828	0.004810
62	Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology	1,026	1.803	0.001830
63	Pediatrics and Neonatology	1,344	1.773	0.002510
64	Child and Adolescent Mental Health	1,016	1.770	0.001370
65	CONGENITAL ANOMALIES	577	1.761	0.000730
66	Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology	2,250	1.753	0.004160

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
67	JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY	5,955	1.713	0.007180
68	Breastfeeding Medicine	2,047	1.710	0.005200
68	JOURNAL OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH	4,513	1.710	0.005650
70	Developmental Neurorehabilitation	1,036	1.707	0.001650
71	EUROPEAN JOURNAL OF PEDIATRIC SURGERY	1,719	1.703	0.002390
72	Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care	766	1.677	0.001360
73	PEDIATRIC SURGERY INTERNATIONAL	4,237	1.668	0.004780
74	JOURNAL OF PERINATAL MEDICINE	2,702	1.614	0.003350
75	Paediatrics and International Child Health	633	1.604	0.001840
76	PEDIATRIC DENTISTRY	2,590	1.594	0.002010
77	Journal of Pediatric Urology	3,040	1.578	0.005580
78	PEDIATRIC CARDIOLOGY	4,344	1.564	0.006710
79	NEUROPEDIATRICS	1,646	1.549	0.002050
80	INDIAN JOURNAL OF PEDIATRICS	3,066	1.508	0.002810
81	Paediatrics & Child Health	1,722	1.507	0.002240
82	European Journal of Paediatric Dentistry	896	1.500	0.000680
83	Journal of Pediatric Nursing-Nursing Care of Children & Families	2,351	1.495	0.003410
84	Journal of Pediatric Health Care	1,336	1.490	0.001950
85	PEDIATRIC EXERCISE SCIENCE	1,987	1.489	0.002220
86	PHYSICAL & OCCUPATIONAL THERAPY IN PEDIATRICS	908	1.487	0.001010
87	AMERICAN JOURNAL OF PERINATOLOGY	3,788	1.474	0.007380
88	World Journal of Pediatrics	993	1.437	0.001700
89	PEDIATRIC TRANSPLANTATION	3,229	1.425	0.004450
90	Archives of Disease in Childhood-Education and Practice Edition	568	1.407	0.001340
91	Journal of Child Health Care	838	1.368	0.001210
92	JOURNAL OF AAPOS	2,930	1.339	0.003530
93	ANALES DE PEDIATRIA	1,166	1.313	0.001190
94	CHILDS NERVOUS SYSTEM	5,893	1.298	0.005960
95	Seminars in Pediatric Neurology	1,086	1.281	0.001360
96	JOURNAL OF PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY & METABOLISM	2,985	1.278	0.003710
97	INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY	8,247	1.241	0.010180

Druckexemplar der Publikation

Original Article

Clinical Phenotype of Cerebral Palsy Depends on the Cause: Is It Really Cerebral Palsy? A Retrospective Study

Charlotte Metz^{1,2} , Monika Jaster^{1,2} , Elisabeth Walch, MD^{1,2}, Akosua Sarpong-Bengelsdorf, MD^{1,2}, Angela M. Kaindl, MD^{1,2,3,4}, and Joanna Schneider, MD^{1,2,3}

Journal of Child Neurology
2022, Vol. 37(2) 112-118
© The Author(s) 2021



Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/08830738211059686
journals.sagepub.com/home/jcn



Abstract

Cerebral palsy is the most common motor disability in childhood. Still, the precise definition in terms of causes and timing of the brain damage remains controversial. Several studies examine the clinical phenotype of cerebral palsy types. The aim of our study was to determine to what extent the clinical phenotype of cerebral palsy patients depends on the underlying cause. We retrospectively evaluated the clinical phenotype, abnormalities during pregnancy, and cerebral palsy cause of 384 patients, treated at Charité-Medicine University, between 2015 and 2017. The cause of cerebral palsy was identified in 79.9% of cases. Causes prior to the perinatal period were, compared to perinatal brain damage, associated significantly with different comorbidities. The term *cerebral palsy* does not describe a single disease but is an umbrella term covering many different diseases. Depending on the cause, a varying clinical phenotype can be found, which offers great potential in terms of individual treatment and preventing comorbidities.

Keywords

cerebral palsy, clinical phenotype, disease cause

Date received April 26, 2021; revised September 10, 2021; accepted October 24, 2021.

Introduction

Cerebral palsy is the most common motor disability in childhood, with a prevalence of about 2:1000 live-births and up to about 112:1000 in preterm births born before 28 weeks of gestation.¹ The term *cerebral palsy* has been loosely defined as “a group of permanent disorders of the development of movement and posture, causing activity limitation, that are attributed to nonprogressive disturbances that occurred in the developing fetal or infant brain.”² Disease outcome depends on early diagnosis and therapy,³⁻⁵ and the quality of life of children with cerebral palsy is strongly associated with the presence of comorbidities.^{6,7}

Although first described using the term *cerebral paralysis* in 1843 by the English orthopedic surgeon William Little,⁸ there is still a huge disunity in defining cerebral palsy. Since the first description, the definition and classification of cerebral palsy has been discussed extensively, with the consensus that cerebral palsy is an umbrella term that includes a variety of clinical and etiologic aspects.² Nevertheless, several surveillance programs use more than 1 cerebral palsy definition,⁹ and there is discord concerning inclusion and exclusion criteria.¹⁰ In addition, the surge of next-generation techniques has led to the identification of genetic causes in individuals with the official diagnosis “cerebral palsy.” This underlines the fact that 165 years after

its first description there is still an uncertainty when it comes to defining cerebral palsy. Therefore, our aim was to determine to what extent the clinical phenotype of cerebral palsy patients depends on the underlying cause and discuss if *cerebral palsy* is still the proper umbrella term to cover them.

Materials and Methods

Study type and study group: For this retrospective study, we evaluated the medical records of 384 children with cerebral palsy. These children were treated at the Center for Chronically Sick Children at Charité University Medicine Berlin, Germany, between June 2015 and June 2017. Our cohort is representative of the Berlin metropolitan area.

¹ Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

² Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

³ Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

⁴ Charité-Universitätsmedizin Berlin, Institute of Cell and Neurobiology, Berlin, Germany

Corresponding Author:

Joanna Schneider, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

Email: joanna.schneider@charite.de

Data Collection and Definitions

We used a standardized data sheet to collect data on demographic background (origin of the parents, consanguinity and affected relatives), social background of the family, pregnancy, birth, and birth complications (asphyxia, neonatal seizures, neonatal sepsis, resuscitation, etc). Information on possible relevant abnormalities during pregnancy, birth, and the neonatal period were also retrospectively collected (alcohol, nicotine, and drug consumption during pregnancy, twin-to-twin transfusion, hypoglycemia, premature birth, multiple pregnancy, intrauterine growth restriction, [pre]eclampsia, and in vitro fertilization). Furthermore, we collected information on comorbidities and results of intellectual tests, the age at cerebral palsy diagnosis, and the cerebral palsy type (unilateral spastic, bilateral spastic, ataxic and dyskinetic). The diagnosis of cerebral palsy was made by the attending neuropediatric physician. Possible causes of cerebral palsy were defined as an event that can lead to brain damage and/or proof of brain damage in addition to matching motor disabilities. Data on cMRI was available in 308 cases, genetic testing (array-CGH or chromosomal analysis) were conspicuous in 9 cases. Abnormal genetic findings associated with another known disease not associated with movement disorder (eg Klinefelter syndrome) have been excluded. Possible causes were chromosomal aberrations, brain malformations, periventricular leukomalacia, intracerebral hemorrhage, hydrocephalus, hypoxic-ischemic encephalopathy, neonatal stroke, infections, and kernicterus. Causes were not mutually exclusive. In case of patients with several causes, every cause was included into data. Patients with cerebral palsy disability but without a clear incident and/or proof of brain damage such as a pathologic cMRI were defined as cerebral palsy of unknown origin.

Patients with brain damage occurring more than 28 days following birth were excluded from this study. Patients from whom we could not find all the necessary information in the medical records were also excluded from the study (n = 6).

To categorize the level of cerebral palsy, we used the Gross Motor Function Classification System (GMFCS), which classifies the motor impairments of the lower limb in 5 levels. It spans from GMFCS 1 (patients can walk and run with limitations in balance and speed) to GMFCS 5 (an independent mobility is not possible) and is used with adaptations for age.¹¹

Statistical Analysis

All the results below refer to the whole cohort of 384 patients. The collected data were analyzed using IBM-SPSS statistics (version 24). We used the chi-square test and the Fisher exact test for categorical variables. Other variables were evaluated by using the Mann-Whitney *U* test. *P* values <.05 were considered statistically significant. We note that owing to the large number of tests based on the same data set, there is the risk that a few of the found associations, especially those with the smaller significance (*P* > .01), occur just by chance. The study was approved by the local ethics committee (no. EA2/091/16) and data security commission (AZ379/16).

Results

The study cohort comprised 384 patients with a mean age of 10.62 years (SD 5.0, range 10 months–33 years) (Figure 1A) and a predominance of the male sex (63.3% male, n = 189; 36.7% female, n = 102). The median age at the time of cerebral palsy diagnosis was 3.76 years (SD 2.95, range 0–15 years). Most patients had bilateral spastic cerebral palsy (62.3%, n = 220), followed by unilateral spastic cerebral palsy (33.7%, n = 119). The dyskinetic (3.4%, n = 12) and ataxic cerebral palsy (0.6%, n = 2) subtypes were rare (Figure 1B). About a third of the patients were classified as GMFCS 1 (35.8%, n = 124); 18.2% were classified as GMFCS 2 (n = 63), 16.5% as GMFCS 3 (n = 57), 10.4% as GMFCS 4 (n = 36), and 19.1% as GMFCS 5 (n = 66) (Figure 1C).

Visual impairment was the most common comorbidity in patients with cerebral palsy (49%, n = 188). Other comorbidities identified were epilepsy (29.9%, n = 115), scoliosis (21.4%, n = 82), hip dislocation (14.6%, n = 56), swallowing disorder (14.3%, n = 55), hip dysplasia (13.3%, n = 51), hearing impairment (8.9%, n = 34), osteoporosis (1.8%, n = 7) and pathological fractures (1.6%, n = 6).

Cerebral Palsy Causes

We identified a possible cause for cerebral palsy in 77.1% (n = 296) of the cases. In 13% (n = 50), we could not identify a specific cause, but abnormalities were reported during conception, pregnancy, and/or delivery. This leaves only 9.9% (n = 38) with a negative medical history (uneventful conception, pregnancy, and delivery).

The most common cause of cerebral palsy was periventricular leukomalacia (33.6%, n = 129) in children born prematurely, followed by intracerebral hemorrhage (32%, n = 123) and hydrocephalus (24.2%, n = 93). Other causes were hypoxic-ischemic encephalopathy (20.3%, n = 78), infection (23.9%, n = 92), brain malformations (11.2%, n = 43), neonatal stroke (7.6%, n = 29), chromosomal aberrations (2.3%, n = 9), and 1 case of kernicterus (.3%) (Figure 2). Chromosomal aberrations included microdeletions 17p13.3, 20p13, 1p36, and 3p22.1 as well as microduplications 1q32.1.

Abnormalities During Conception, Pregnancy, and/or Delivery

We detected various abnormalities during conception, pregnancy, and/or delivery in patients with cerebral palsy (Table 1). The majority of patients were born preterm (53.9%, n = 207), and 17.7% were multiple births (n = 68). In 43 cases (11.2%), the cardiocytography result had been pathologic before or during delivery. Moreover, 9.6% (n = 37) of the children's parents were consanguine, a coagulation disorder was identified in 6% (n = 23) of the cases, 6% had been hypoglycemic, and in 4.7% (n = 18) the pregnancy was achieved through in vitro fertilization / intracytoplasmic sperm injection. In 3.9% of the cases (n = 15) the mother had a hypertensive disease of pregnancy,

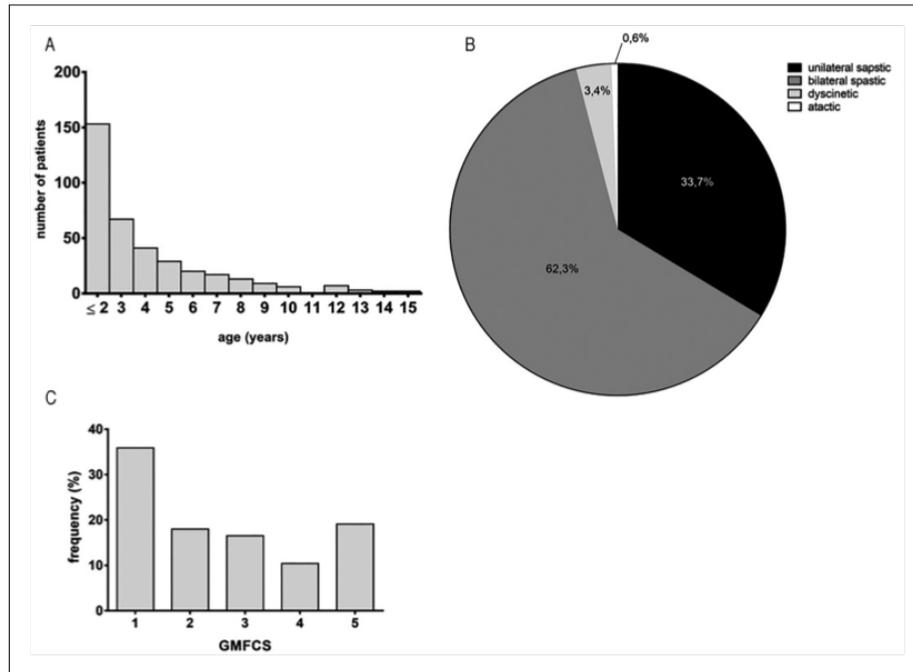


Figure 1. Cohort overview. (A) Age at time of cerebral palsy diagnosis (n = 384). (B) Distribution of cerebral palsy type in percentage (n = 384). (C) Distribution of GMFCS in percentage (n = 384). Abbreviations: CP, cerebral palsy; GMFCS, Gross Motor Function Classification Scale.

and 3.4% (n = 13) of the cases had a history of umbilical cord entanglement. Other abnormalities were use of nicotine during pregnancy (2.9%, n = 11), twin-to-twin-transfusion (2.6%, n = 10), cardiac arrest (2.6%, n = 10), acidosis (2.1%, n = 8), intrauterine growth restriction (1.6%, n = 6), drug use during pregnancy (1.0%, n = 4), transposition of great arteries (.5%, n = 2).

Associations Between Cause and Clinical Phenotype

We further correlated the clinical phenotype, abnormalities during pregnancy, and delivery with the cause of cerebral

palsy (Table 2 / Supplemental Table 1). We found that children with cerebral palsy due to a genetic cause had higher GMFCS levels (P = .004) and more often presented with epilepsy (P = .04). Patients with cerebral palsy due to brain

Table 1. Abnormalities During Conception, Pregnancy, and/or Delivery.

	n	% of cases
Premature birth	20	53.9
Part of multiple birth	68	17.7
Pathologic CTG	43	11.2
Consanguinity	37	9.6
Coagulation disorder	23	6.0
Hypoglycemia	23	6.0
IVF/ICSI	18	4.7
HDP	15	3.9
Umbilical cord entanglement	13	3.4
Nicotin	11	2.9
TTTS	10	2.6
Cardiac arrest	10	2.6
Acidosis	8	2.1
IUGR	6	1.6
Drugs	4	1.0
TGA	2	0.5

Abbreviations: CTG, cardiotocography; HDP, hypertensive disease of pregnancy; ICSI, intracytoplasmic sperm injection; IUGR, intrauterine growth restriction; IVF, in vitro fertilization; TGA, transposition of great arteries; TTTS, twin-to-twin transfusion.

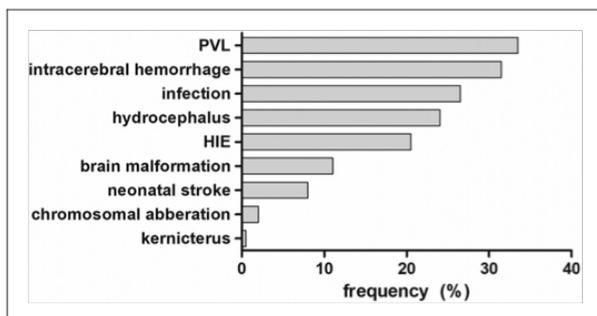


Figure 2. Causes of CP. Distribution of cerebral palsy causes in percentage. Abbreviations: CP, cerebral palsy; HIE, hypoxic ischemic encephalopathy; PVL, periventricular leukomalacia.

malformation had higher GMFCS levels significantly more often ($P < .001$), a dyskinetic cerebral palsy subtype ($P = .03$), lower birth weight percentiles ($P = .02$), epilepsy ($P = .001$), swallowing disorders ($P = .002$), hearing impairment ($P = .007$), hip dislocation ($P = .009$), scoliosis ($P < .001$), osteoporosis ($P = .004$), and pathological fractures ($P = .02$). In this subgroup of patients, unilateral spastic cerebral palsy ($P = .01$) and premature birth ($P = .003$) occurred less frequently. In children with hypoxic-ischemic encephalopathy, we noted a higher GMFCS ($P < .001$), a larger proportion of children with dyskinetic cerebral palsy ($P = .01$), pathologic cardiotocography ($P = .003$), cardiac arrest ($P = .006$), emergency cesarean section ($P < .001$), fetal-to-neonatal maladaptation ($P < .001$), epilepsy ($P = .03$), swallowing disorders ($P < .001$), hip dislocation ($P = .04$), and hip dysplasia ($P = .01$). Rarer on the other hand were unilateral spastic cerebral palsy ($P = .02$) and spontaneous birth ($P = .01$). In patients with periventricular leukomalacia, cerebral palsy was diagnosed significantly earlier ($P = .001$) and the maternal age at delivery was higher ($P = .02$). Additionally, periventricular leukomalacia correlated with a higher number of cases with maternal smoking during pregnancy ($P = .04$), premature birth ($P = .001$), and hip dislocation ($P = .02$). Neonatal stroke was associated with early cerebral palsy diagnosis ($P = .02$), unilateral spastic cerebral palsy ($P < .001$), spontaneous birth ($P = .02$), and vacuum extraction ($P = .001$), whereas fewer cases were found with a higher GMFCS ($P = .03$), bilateral spastic cerebral palsy ($P < .001$), multiple birth ($P = .009$), premature birth ($P < .001$), primary cesarean section ($P = .01$), fetal-to-neonatal maladaptation ($P < .001$), visual defects ($P = .01$), and scoliosis ($P = .004$). In patients with intracerebral hemorrhage, unilateral spastic cerebral palsy ($P < .001$), multiple birth ($P = .008$), premature birth ($P < .001$), fetal-to-neonatal maladaptation ($P = .001$), and coagulation disorders ($P = .002$) were significantly more frequent. On the other hand, they less often had a high GMFCS ($P = .03$), bilateral spastic cerebral palsy ($P = .006$), consanguineous parents ($P = .03$), and vacuum extractions ($P = .02$). Children with hydrocephalus were more often part of multiple birth ($P = .003$), born prematurely ($P < .001$), had fetal-to-neonatal maladaptation ($P < .001$), epilepsy ($P = .03$), swallowing disorders ($P = .02$), visual defects ($P < .001$), and hip dislocations ($P = .03$). In the group of children with infections, bilateral spastic cerebral palsy ($P < .01$), premature birth ($P < .001$), fetal-to-neonatal maladaptation ($P < .001$), coagulation disorders ($P = .001$), acidosis ($P = .02$), and visual defects ($P = .001$) occurred more often.

Discussion

The aim of this retrospective study was to identify the differences in clinical phenotype, in children with cerebral palsy depending on the etiology. Our results demonstrate that the cerebral palsy cause is a major determinant for the clinical phenotype in terms of perinatal factors, comorbidities, cerebral palsy types, and severity.

Looking at the differences in detail, one can see that a higher GMFCS is more common in children with chromosomal aberration, brain malformation, and hypoxic-ischemic encephalopathy and less common in children with neonatal stroke and cerebral hemorrhage. For children with brain malformation, this has already been described by Jystad et al.¹²

The results are also very explicit in terms of comorbidities. They clearly show that children with cerebral palsy due to chromosomal aberration, brain malformation, hypoxic-ischemic encephalopathy, and hydrocephalus are more likely to develop epilepsy. An accumulation of swallowing disorders was found in children with hypoxic-ischemic encephalopathy, brain malformations, and hydrocephalus. Visual defects, however, were found more frequently in children with hydrocephalus, and infections. Finally, hearing impairment is more common in children with brain malformations.

Early Treatment of Motor Impairment

The question that occurs is, Should all these different “versions” of cerebral palsy still be labeled with the same term although each of them shows an individual clinical phenotype? The main argument against the term cerebral palsy comes with the possibility of improved medical support and individualized therapy depending on cause and known associated problems. Chromosomal aberration and brain malformation affect a larger part of the brain, which explains the higher GMFCS there. The main damage in patients with hypoxic-ischemic encephalopathy is located in the deep gray matter, especially in the thalamic and basal ganglia region.¹³ Although this is a circumscribed region, lesions in this part of the brain as a central coordination point of motor function can have a huge impact on motor function like extrapyramidal and dyskinetic disabilities and therefore can affect the GMFCS.¹⁴ On the other hand, there are neonatal strokes and intracerebral hemorrhage, which mostly affect one specific part of the brain and often occur unilaterally. This may explain why they are associated with a lower GMFCS. Thus, the cause of the cerebral palsy leads to the characteristics and severity of the motor disabilities. The treatment regarding motor abilities is diverse, including physiotherapy and occupational therapy, orthosis, walking aids or wheelchairs, surgical intervention,¹⁵ hippotherapy,^{16,17} power training,¹⁸ and botulinum toxin sessions.¹⁹ Treatment influences the motoric outcome of the children positively.²⁰ The knowledge of the fact that the GMFCS and therefore the motor abilities of a child are linked to the cerebral palsy cause provides the opportunity to identify children who would benefit most and to initiate individual therapy at an early stage. Especially, children with milder cerebral palsy seem to benefit from early motor training.⁶

Early Treatment of Comorbidities

Comorbidities of cerebral palsy patients in general are strongly associated with their quality of life^{21,7} and they therefore play a central role in the medical care of the patients. Novak et al⁵ state

Table 2. Clinical Phenotype of Patients With Cerebral Palsy Depends on the Cerebral Palsy Cause.

	chromo- somal abarrat-ion	brain malforma- tion	HIE	PVL	neonatal stroke	cerebral hemor- rhage	hydroce- phalus	infection
Clinical Description								
early CP-diagnosis				p<0.01	p=0.02			p=0.04
higher GMFCS	p<0.01	p<0.01	p<0.01		p<0.01*	p=0.03*		
unilateral spastic CP		p=0.01*	p=0.02*		p<0.01	p<0.01		p=0.03*
bilateral spastic CP					p<0.01*	p<0.01*		p<0.01
dyskinetic CP		p=0.03	p=0.01					
Risk Factors								
consanguinity						p=0.03*		
higher maternal age				p=0.02				
part of multiple birth					p<0.01*	p<0.01	p<0.01	
maternal smoking				p=0.04				
pathologic CTG			p<0.01					
cardiac arrest			p<0.01					
premature birth	p<0.01*			p<0.01	p<0.01*	p<0.01	p<0.01	p<0.01
spontaneous birth			p=0.01*		p=0.02			
vacuum-extraction					p<0.01	p=0.02*		
primary c-section					p=0.01*			
emergency c-section			p<0.01					
fetal-to-neonatal maladaptation			p<0.01		p<0.01*	p<0.01	p<0.01	p<0.01
low birthweight (P)		p=0.02						
coagulation disorders						p<0.01		p<0.01
acidosis								p=0.02
Comorbidities								
epilepsy	p<0.01	p<0.01	p=0.03					p=0.03
swallowing disorder		p<0.01	p<0.01					p=0.02
visual defect					p=0.01*		p<0.01	p=0.01
hearing impairment		p<0.01						
hip dislocation		p<0.01	p=0.04	p=0.02			p=0.03	
hip dysplasia			p=0.01					
scoliosis		p<0.01			p<0.01*			
osteoporosis		p<0.01						
pathologic fracture		p=0.02						

■ higher level of significance p≤0.01 ■ lower level of significance p>0.01 □ no significant association * negative association

Abbreviations: CP, cerebral palsy; c-section, cesarean section; CTG, cardiotocography; GMFCS, Gross Motor Function Classification Scale; HIE, hypoxic ischemic encephalopathy; PVL, periventricular leukomalacia; P, centiles (chi-square test, Fisher exact test, Mann-Whitney U test).

that screening for disabilities in orthopedics, neurologic fields, urinary tract, sleep, aural care, ophthalmologic issues, feeding issues, and aural fields could prevent secondary impairments and optimize outcomes. For example, if we know the cerebral palsy causes where epilepsy occurs more frequently, affected children could be monitored more accurately on symptoms associated with epilepsy. The accumulation of swallowing disorders in children with hypoxic-ischemic encephalopathy, brain malformations, and hydrocephalus reveals the possibility of early treatment as well. Early intervention can improve outcomes and reduce complications of swallowing disorders, as Asgarshirazi et al state in their article from 2017.²² Visual defects should be monitored in cerebral palsy patients with hydrocephalus and infections. Untreated hearing impairment can lead to severe impairment in communication²³ and should therefore be treated as early as possible. Morgan et al therefore suggest in their study from 2017 that it would be necessary to manage comorbidities in order to optimize outcomes and prevent secondary impairments.⁶ Therefore, focusing on the cause of cerebral palsy instead of focusing on the cerebral palsy diagnosis could provide an improved medical care for the individual patient.

Cerebral Palsy as a Vague Definition

Another argument against the cerebral palsy diagnosis is the still vague definition of the disease. Since the first description

of the term *cerebral paralysis* by William Little in 1843,⁸ the definition of cerebral palsy has often been discussed. Today, the inclusion and exclusion criteria are still not clearly defined.¹⁰ For instance, there is no consensus on whether or not to include neurologic syndromes that have spastics as a symptom²⁴ or on an upper age limit for post-neonatal cerebral palsy.² The uncertainty regarding the definition of the cerebral palsy diagnosis often leads to delayed diagnosis, which itself can lead to delayed intervention.⁶ In the past, early diagnosis of cerebral palsy was not recommended. Cans et al²⁵ even defined the age of 5 years as the optimal age to confirm diagnosis. Recently, there has been a rise in the demand for early diagnosis of cerebral palsy, and diagnostic schemes have been developed to ensure that. Nevertheless, magnetic resonance imaging (MRI; as a tool to discover the cause) is still of great importance in combination with clinical motor assessments like, for example, Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) and Precht Qualitative Assessment of General Movements (GMs).⁵ This can be an important development toward early treatment, although these assessments focus primarily on motor impairment. Screening for comorbidities is only recommended later on,⁵ which makes a multidisciplinary approach difficult.

In 1998 already, Badawi et al had recognized cerebral palsy as an outdated term in consideration of the growing knowledge and improved diagnostic technologies.²⁴ Smithers-Sheedy et al¹⁰ state in their article from 2014 that the term *cerebral*

palsy resulted from the limited knowledge of etiology and pathology. With years of research, our knowledge on cerebral palsy has expanded greatly. In our cohort, we identified a cause for cerebral palsy in the majority of cases, and every cerebral palsy cause presented itself with a different clinical phenotype. Although the term *cerebral palsy* is recognized and established in pediatric neurology, as Badawi et al give as an argument in favor of the term *cerebral palsy*,²⁴ this is not reason enough to hold on to an outdated diagnosis, especially if its reconsideration could improve the outcome of cerebral palsy. We state that using the causes as the diagnosis and describe paralysis, epilepsy, hearing disorders etc as a symptom or complication of the disease would be more accurate than using the umbrella term *cerebral palsy*. Detecting pathologic pathways combined with a thorough clinical assessment could improve individual treatment and intervention and thus the outcome of the patient. This would be much more accurate, and additionally avoid the uncertainty about the diagnosis of cerebral palsy and therefore prevent delayed diagnosis and treatment. Nevertheless, we are aware that *cerebral palsy* is an internationally used term that will continue to be used in international medicine that simplifies communication between health care providers. The awareness among members of the health care system should be raised that cerebral palsy is much more complex than it may seem.

Limitations

Owing to the retrospective study design, it was not possible to demonstrate pathologic pathways or prove causation. This should be the goal of additional prospective studies, which would be an important and interesting addition to our findings. Additionally, further studies with larger cohorts must be carried out to confirm our findings.

Conclusion

Cerebral palsy cause is a major determinant for the clinical phenotype regarding perinatal factors, comorbidities, cerebral palsy types, and severity. Our findings indicate the importance of treating children with motor disability more individually, depending on the underlying cause of their condition and their clinical phenotype.

Author Contributions

AMK, JS, EW and ASB were responsible for the project conception, conceptualized and designed the study. CM, JS and AMK wrote the manuscript. CM, MJ collected patient data and incorporated them into a database. CM and JS analyzed the data. All authors read, revised, and approved the final manuscript.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship and/or publication of this article.

ORCID iDs

Charlotte Metz  <https://orcid.org/0000-0002-9701-9845>
Monika Jaster  <https://orcid.org/0000-0003-1915-7369>

Supplemental Material

Supplemental material for this article is available online.

References

- Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(6):509-519. doi:10.1111/dmcn.12080
- Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007;109:8-14.
- Elkamil AI, Andersen GL, Hagglund G, Lamvik T, Skranes J, Vik T. Prevalence of hip dislocation among children with cerebral palsy in regions with and without a surveillance programme: a cross sectional study in Sweden and Norway. *BMC Musculoskelet Disord*. 16 2011;12:284.
- Morgan C, Darrah J, Gordon AM, et al. Effectiveness of motor interventions in infants with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58(9):900-909. doi:10.1111/dmcn.13105
- 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. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.1689
- Morgan C, Fahey M, Roy B, Novak I. Diagnosing cerebral palsy in full-term infants. *J Paediatr Child Health*. 2018;54(10):1159-1164. doi:10.1111/jpc.14177
- Tessier DW, Hefner JL, Newmeyer A. Factors related to psychosocial quality of life for children with cerebral palsy. *Int J Pediatr*. 2014;2014:204386. doi:10.1155/2014/204386
- Morris C. Definition and classification of cerebral palsy: a historical perspective. *Dev Med Child Neurol Suppl*. 2007;109(Suppl):3-7.
- Goldsmith S, McIntyre S, Smithers-Sheedy H, et al. An international survey of cerebral palsy registers and surveillance systems. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58(2):11-17. doi:10.1111/dmcn.12999
- Smithers-Sheedy H, Badawi N, Blair E, et al. What constitutes cerebral palsy in the twenty-first century? *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(4):323-328. doi:10.1111/dmcn.12262
- 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*. Apr 1997;39(4):214-223.
- Jystad KP, Strand KM, Bjellmo S, et al. Congenital anomalies and the severity of impairments for cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(11):1-8. doi:10.1111/dmcn.13552

13. Novak CM, Ozen M, Burd I. Perinatal brain injury: mechanisms, prevention, and outcomes. *Clin Perinatol*. 2018;45(2):1-18. doi:10.1016/j.clp.2018.01.015
14. Herrero MT, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst*. 2002;18(8):386-404. doi:10.1007/s00381-002-0604-1
15. Skoutelis VC, Kanellopoulos A, Vrettos S, Gkrimas G, Kontogeorgakos V. Improving gait and lower-limb muscle strength in children with cerebral palsy following selective percutaneous myofascial lengthening and functional physiotherapy. *NeuroRehabilitation*. 2018;43(4):361-368. doi:10.3233/NRE-182468
16. Lucena-Anton D, Rosety-Rodriguez I, Moral-Munoz JA. Effects of a hippotherapy intervention on muscle spasticity in children with cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2018;31:188-192. doi:10.1016/j.ctcp.2018.02.013
17. Deutz U, Heussen N, Weigt-Usinger K, et al. Impact of hippotherapy on gross motor function and quality of life in children with bilateral cerebral palsy: a randomized open-label crossover study. *Neuropediatrics*. 2018;49(03):185-192. doi:10.1055/s-0038-1635121
18. van Vulpen LF, de Groot S, Rameckers EA, Becher JG, Dallmeijer AJ. Improved parent-reported mobility and achievement of individual goals on activity and participation level after functional power-training in young children with cerebral palsy: a double-baseline controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018;54(5):730-737. doi:10.23736/S1973-9087.18.04921-3
19. Mirska A, Kulak W, Okurowska-Zawada B, Dmitruk E. Effectiveness of multiple botulinum toxin sessions and the duration of effects in spasticity therapy in children with cerebral palsy. *Childs Nerv Syst*. 2019;35(1):141-147. doi:10.1007/s00381-018-3923-6
20. Benfer KA, Jordan R, Bandaranayake S, Finn C, Ware RS, Boyd RN. Motor severity in children with cerebral palsy studied in a high-resource and low-resource country. *Pediatrics*. 2014;134(6):1594-1602. doi:10.1542/peds.2014-1926
21. Venkateswaran S, Shevell MI. Comorbidities and clinical determinants of outcome in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(3):216-222. doi:10.1111/j.1469-8749.2008.02033.x
22. Asgarshirazi M, Farokhzadeh-Soltani M, Keihanidost Z, Shariat M. Evaluation of feeding disorders including gastro-esophageal reflux and oropharyngeal dysfunction in children with cerebral palsy. *J Family Reprod Health*. 2017;11(4):197-201.
23. Dufresne D, Dagenais L, Shevell MI, Consortium R. Epidemiology of severe hearing impairment in a population-based cerebral palsy cohort. *Pediatr Neurol*. 2014;51(5):641-644. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2014.07.005
24. Badawi N, Watson L, Petterson B, et al. What constitutes cerebral palsy? *Dev Med Child Neurol*. 1998;40:520-527.
25. Cans C, Dolk H, Platt MJ, et al. Recommendations from the SCPE collaborative group for defining and classifying cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49:35-38. doi:DOI 10.1111/j.1469-8749.2007.tb12626

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Veröffentlichungen in Fachzeitschriften:

Charlotte Metz, Monika Jaster, Elisabeth Walch, Akosua Sarpong-Bengelsdorf, Angela M. Kaindl and Joanna Schneider; Clinical Phenotype of Cerebral Palsy Depends on the Cause: Is It Really Cerebral Palsy? A Retrospective Study; Journal of Child Neurology; Feb 2022;37(2):112-118.

Monika Jaster, Joanna Schneider, **Charlotte Metz**, Elisabeth Walch and Angela M. Kaindl; Relationship between cerebral palsy severity and cognition, aids and education. Minerva Pediatr (Torino); 2022 .

Posterbeiträge:

Charlotte Metz, Monika Jaster, Joanna Schneider, Elisabeth Walch, Akosua Sarpong-Bengelsdorf and Angela M. Kaindl; P 468. Clinical Phenotype of Cerebral Palsy Depending on the Cause; Neuropediatrics 2018; 49(S02):1-69.

Monika Jaster, **Charlotte Metz**, Elisabeth Walch, Akosua Sarpong-Bengelsdorf und Kaindl, A. M. (2018) P0035 Lebenskontext und Kognitionen bei Infantiler Cerebralparese. Zeitschrift für Neuropsychologie. 29(3):168-209.

Danksagung

Zunächst möchte ich Frau Prof. Dr. Kaindl danken. Durch sie habe ich den Zugang zu wissenschaftlicher Arbeit und wissenschaftlichem Austausch gefunden. Ihre verlässliche Beratung, konstruktive Kritik und Expertise konnte diese Publikationspromotion erst zu einem Abschluss kommen lassen.

Besonders möchte ich Frau Dr. Joanna Schneider danken, die mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand und meine Arbeit von Anfang an mitbetreute. Sie vermochte es stets, auf alle Fragen eine Antwort zu finden, immer ein offenes Ohr zu haben und Anregungen und Motivation zu schaffen. Ich danke ihr von Herzen für ihre Ratschläge und ihre Begleitung bei jedem Schritt.

Des weiteren möchte ich meiner Mitdotorandin Frau Monika Jaster für die gegenseitigen Anregungen, den Austausch und die vielen gemeinsamen Stunden der Datenerfassung danken. Frau Dr. Elisabeth Walch und Frau Dr. Akosua Sarpong-Bengelsdorf schulde ich Dank für die Einführung in die Thematik und Begleitung, gerade in den Anfängen der Studie. Durch die klinischen Eindrücke, die ich in ihren Sprechstunden sammeln durfte, ist zudem mein Interesse für und die Freude an der Neuropädiatrie geweckt worden.

Zum Schluss möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, all den Personen, die mich privat in den letzten Jahren begleitet und mit Verständnis und Empathie meinen Arbeitsprozess unterstützt haben.