

Aus der Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Plastische Chirurgie  
(Prof. Dr. med. W. Lehmann)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Morphometrische  
Wirbelkörperveränderungen bei Kindern  
mit spinaler Muskelatrophie und  
bilateralen vertikal-expandierbaren  
Wirbelsäulenimplantaten**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Antonia Grages**

aus

Hannover

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

### **Betreuungsausschuss**

Betreuerin: Prof. Dr. med. A.-K. Hell

Ko-Betreuer: PD Dr. med. H. C. Bock

### **Prüfungskommission**

Referentin: Prof. Dr. med. A.-K. Hell

Ko-Referent/in: PD Dr. med. H. C. Bock

Drittreferent/in: Prof. Dr. Thomas Meyer

Datum der mündlichen Prüfung: 8. Dezember 2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Morphometrische Wirbelkörperveränderungen bei Kindern mit spinaler Muskelatrophie und bilateralen vertikal-expandierbaren Wirbelsäulenimplantaten" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den .....  
.....  
(Unterschrift)

Teile der Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden publiziert:

Hensel N, Brickwedde H, Tsaknakis K, **Grages A**, Braunschweig L, Lüders KA, Lorenz HM, Lippross S, Walter LM, Tavassol F, Lienenklaus S, Neunaber C, Claus P, Hell AK (2020): Altered bone development with impaired cartilage formation precedes neuromuscular symptoms in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 29, 2662-73

Lippross S\*, **Grages A\***, Lüders KA, Braunschweig L, Austein F, Tsaknakis K, Lorenz HM, Hell AK (2021): Vertebral body changes after continuous spinal distraction in scoliotic children. *Eur Spine J* 30, 1928-34; *\*both authors contributed equally*

Die Arbeit „Vertebral body changes after continuous spinal distraction in scoliotic children“ von Lippross, Grages (*equally contributed*) et al. wurde mit dem Publikationspreis 2021 der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie e.V. ausgezeichnet.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Die spinale Muskelatrophie .....	1
1.1.1 Genetik.....	1
1.1.2 Pathophysiologie .....	1
1.1.3 Einteilung der SMA .....	2
1.1.4 Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten.....	3
1.2 Die neuromuskuläre Skoliose.....	3
1.3 Die Behandlung der neuromuskulären Skoliose im Kindes- und Jugendalter .....	4
1.3.1 Konservative Behandlung.....	5
1.3.2 <i>Growth-friendly spinal implants</i> .....	5
1.3.3 Wirbelsäulenversteifende Operation .....	8
1.4 Die kindliche Wirbelsäule .....	9
1.4.1 Die prä- und postnatale Wirbelsäulenentwicklung.....	9
1.4.2 Wachstumsphasen.....	9
1.4.3 Wachstumsstörungen.....	10
1.4.4 Pathophysiologie der Entstehung von Wirbelsäulendeformitäten.....	11
1.4.5 Folgen für die Behandlung von Skoliosen mit wachstumsfreundlichen Implantaten... 11	
1.5 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit .....	12
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>13</b>
2.1 Ethikkommission .....	13
2.2 Studiendesign .....	13
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Studiengruppen.....	13
2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der gesunden Vergleichsgruppen.....	14
2.3 Patientenkollektiv .....	15
2.3.1 Behandlungsablauf bei Patient*innen mit GFSI .....	15
2.3.2 Behandlungsablauf bei dorsaler Spondylodese.....	16
2.3.3 Bildgebung der Skoliosen.....	16
2.4 Datenerhebung .....	19
2.4.1 Dokumentation der klinischen Daten.....	19
2.4.2 Radiologische Datenerfassung .....	19
2.4.3 Bestimmung der Morphometrie der Wirbelkörper.....	20
2.4.4 Bestimmung der Wirbelkörpervolumina .....	21
2.4.5 Bestimmung der Pedikeldurchmesser .....	23
2.5 Statistische Auswertung.....	23
2.5.1 Datendokumentation .....	23

2.5.2	Statistische Auswertung.....	23
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>25</b>
3.1	Patientenspezifische Daten.....	25
3.1.1	Studiengruppen mit SMA.....	25
3.1.2	Gesunde Vergleichsgruppe.....	27
3.2	Wirbelkörper .....	27
3.2.1	Morphometrie in Abhängigkeit zur Behandlungsmethode .....	27
3.2.2	Morphometrie in Abhängigkeit zur Tragedauer der GFSI .....	31
3.2.3	Morphometrie in Abhängigkeit zur SMA-Erkrankung .....	35
3.2.4	Altersabhängige Morphometrie bei SMA-Erkrankung .....	41
3.2.5	Volumen .....	45
3.3	Pedikel.....	46
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>48</b>
4.1	Hintergrund.....	48
4.2	Diskussion des Messinstrumentes .....	48
4.3	Methodische Einschränkungen.....	50
4.4	Höhe der Wirbelkörper .....	51
4.4.1	Höhe der Wirbelkörper unter Distraktions-basierten GFSI .....	51
4.4.2	Wachstumsraten .....	52
4.4.3	Einflussgröße Behandlungsdauer .....	54
4.4.4	Einflussgröße <i>early-onset scoliosis</i> .....	55
4.5	Tiefe der Wirbelkörper unter Distraktions-basierten GFSI .....	56
4.5.1	Tiefe der Wirbelkörper bei <i>early-onset scoliosis</i> .....	57
4.5.2	Korrelation der Höhe/Tiefe der Wirbelkörper .....	57
4.6	Volumen .....	58
4.7	Pedikel.....	59
4.7.1	Pedikeldurchmesser bei <i>early-onset scoliosis</i> .....	59
4.7.2	Dysplastische Pedikel.....	60
4.8	Limitationen der Untersuchung .....	61
4.9	Schlussfolgerungen und Ausblick .....	62
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>64</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>66</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Demonstration eines implantierten Hybrid-GFSI aus MAGEC®-Teleskopstäben in Kombination mit dem VEPTR™-Verankerungssystem als Eiffelturm-Konstruktion am erwachsenen Skelettmodell.....	8
Abbildung 2 A.p. Röntgenaufnahmen eines Kindes mit SMA und Skoliose im Behandlungsverlauf. ....	17
Abbildung 3 Stuhl mit einer, für Röntgenstrahlen durchlässigen, Rückenlehne und Armlehnen. Spezialanfertigung der Firma Movimento GmbH in Kassel. ....	17
Abbildung 4 A.p.-Röntgenbild einer 14-jährigen SMA-Patientin mit links-konvexer thorakolumbaler Skoliose. ....	18
Abbildung 5 Die Messpunkte am Wirbelkörper im sagittalen Profil anhand eines schematischen Wirbels. ....	20
Abbildung 6 Volumenbestimmung der Wirbelkörper.....	21
Abbildung 7 Dreidimensionale Rekonstruktion der Wirbelkörper BWK 1 – LWK 5 mithilfe des Programms Philips intellispace 2015© im Bearbeitungsmodus.....	22
Abbildung 8 Computertomographie in axialer Einstellung eines 13-jährigen Patienten mit SMA. ....	23
Abbildung 9 Vergleich der Höhe der Wirbelkörpervorderkante (WKH) von SMA-Kindern mit GFSI und ohne GFSI. ....	28
Abbildung 10 Vergleich der Höhe der Wirbelkörpermitte (WKHm) von SMA-Kindern mit GFSI und ohne GFSI. ....	28
Abbildung 11 Vergleich der Wirbelkörpertiefe der oberen Endplatte (WKT) von SMA-Kindern mit GFSI und ohne GFSI. ....	29
Abbildung 12 Vergleich der Wirbelkörpertiefe medial (WKTm) von SMA-Kindern mit GFSI und ohne GFSI. ....	30
Abbildung 13 Korrelation der Höhe der Wirbelkörpervorderkante zur Tiefe der oberen Endplatte (WKH/WKT) von SMA-Kindern mit GFSI und ohne GFSI. ....	31
Abbildung 14 Korrelation der Wirbelkörperhöhe medial und der Tiefe medial (WKHm /WKTm) von SMA-Kindern mit GFSI und ohne GFSI. ....	31
Abbildung 15 Die Höhe Wirbelkörpervorderkante (WKH) im Zeitverlauf bei GFSI-Trägern zu den Zeitpunkten der Implantation, nach zwei Jahren und nach vier Jahren Behandlungsdauer.....	33
Abbildung 16 Die Wirbelkörperhöhe medial (WKHm) im Zeitverlauf bei GFSI-Trägern zu den Zeitpunkten der Implantation, nach zwei Jahren und nach vier Jahren Behandlungsdauer.....	33
Abbildung 17 Die Wirbelkörpertiefe an der oberen Endplatte (WKT) im Zeitverlauf bei GFSI-Trägern zu den Zeitpunkten der Implantation, nach zwei Jahren und nach vier Jahren Behandlungsdauer.....	34
Abbildung 18 Die Wirbelkörpertiefe medial (WKTm) im Zeitverlauf bei GFSI-Trägern zu den Zeitpunkten der Implantation, nach zwei Jahren und nach vier Jahren Behandlungsdauer.....	35
Abbildung 19 Höhe der Wirbelkörpervorderkante (WKH) von SMA-Kindern und gesunden Kindern unter elf Jahren.....	36
Abbildung 20 Höhe der Wirbelkörper medial (WKHm) von SMA-Kindern und gesunden Kindern unter elf Jahren.....	36
Abbildung 21 Tiefe der Wirbelkörper an der oberen Endplatte (WKT) von SMA-Kindern und gesunden Kindern unter elf Jahren.....	37

Abbildung 22 Tiefe der Wirbelkörper medial (WKT <sub>m</sub> ) von SMA-Kindern und gesunden Kindern unter elf Jahren.....	38
Abbildung 23 Höhe der Wirbelkörper vorderkante (WKH) von SMA-Kindern und gesunden Kindern zwischen elf und 15 Jahren.....	39
Abbildung 24 Höhe der Wirbelkörper medial (WKH <sub>m</sub> ) von SMA-Kindern und gesunden Kindern zwischen elf und 15 Jahren.....	39
Abbildung 25 Tiefe der Wirbelkörper an der oberen Endplatte (WKT) von SMA-Kindern und gesunden Kindern zwischen elf und 15 Jahren.....	40
Abbildung 26 Tiefe Wirbelkörper medial (WKT <sub>m</sub> ) von SMA-Kindern und gesunden Kindern zwischen elf und 15 Jahren. ....	41
Abbildung 27 Höhe der Wirbelkörper vorderkante (WKH) bei SMA-Kindern im Durchschnittsalter von acht Jahren (zum Zeitpunkt der GFSI Implantation) und im Alter von 13 Jahren ohne GFSI-Behandlung.....	42
Abbildung 28 Höhe der Wirbelkörper medial (WKH <sub>m</sub> ) bei SMA-Kindern im Durchschnittsalter von acht Jahren (zum Zeitpunkt der GFSI Implantation) und im Alter von 13 Jahren ohne GFSI-Behandlung.....	42
Abbildung 29 Tiefe der Wirbelkörper an der oberen Endplatte (WKT) bei SMA-Kindern im Durchschnittsalter von acht Jahren (zum Zeitpunkt der GFSI Implantation) und im Alter von 13 Jahren ohne GFSI-Behandlung.....	43
Abbildung 30 Tiefe der Wirbelkörper medial (WKT <sub>m</sub> ) bei SMA-Kindern im Durchschnittsalter von acht Jahren (zum Zeitpunkt der GFSI Implantation) und im Alter von 13 Jahren ohne GFSI-Behandlung.....	43
Abbildung 31 Verhältnis der Höhe der Wirbelkörper vorderkante zur Wirbelkörper tiefe an der oberen Endplatte (WKH/WKT) von SMA-Kindern im Alter von acht Jahren und 13 Jahren.....	44
Abbildung 32 Korrelation der Wirbelkörperhöhe medial und der Tiefe medial (WKH <sub>m</sub> /WKT <sub>m</sub> ) von SMA-Kindern im Alter von acht Jahren und 13 Jahren.....	44
Abbildung 33 Vergleich des Volumens der Wirbelkörper von SMA-Kindern mit GFSI-Behandlung und ohne GFSI-Behandlung. ....	46
Abbildung 34 Vergleich des Pedikeldurchmessers von Kindern mit GFSI (n = 14) und ohne GFSI (n = 13).....	47

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Wachstumsraten im T1 – S1-Segment während der Lebensabschnitte nach Dimeglio .....	10
Tabelle 2 Studienkollektiv der Kinder mit SMA nach Alter und Geschlecht, Behandlung und Wirbelsäulenverkrümmung in den Studiengruppen und Untergruppen.....	26

## Abkürzungsverzeichnis

a.p.	<i>Anterior-posterior</i>
AIS	Adoleszente idiopathische Skoliose
BWK	Brustwirbelkörper
BWS	Brustwirbelsäule
CT	Computertomographie
EOS	<i>Early-onset scoliosis</i>
ERC	<i>External remote controler</i>
GFSI	<i>Growth-friendly spinal implant</i>
GR	<i>Growing rods</i>
H.-V.	Hueter-Volkman
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
MAGEC	<i>Magnetic expansion control</i>
MCGR	<i>Magnetically controlled growing rods</i>
mRNA	<i>Messenger ribonucleid acid</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NMS	Neuromuskuläre Skoliose
SMA	Spinale Muskelatrophie
SMN	<i>Survival motor neuron</i>
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
VEPTR	<i>Vertical expandable prosthetic titanium rib</i>
WKH	Wirbelkörperhöhe Vorderkante
WKHm	Wirbelkörperhöhe medial
WKT	Wirbelkörpertiefe obere Endplatte
WKTm	Wirbelkörpertiefe medial

# 1 Einleitung

## 1.1 Die spinale Muskelatrophie

Die proximale spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine monogen vererbte Erkrankung mit heterogener klinischer Ausprägung, die durch Degeneration der zweiten alpha-Motoneurone im Vorderhorn des Rückenmarks zu Muskelschwäche und -atrophie bei den Betroffenen führt (Prior et al. 2020). Mit dem Auftreten der SMA in ungefähr einer von 11.000 Geburten zählt diese zu einer der häufigsten schwer verlaufenden hereditären Erkrankungen und gilt als häufigste genetische Todesursache im Säuglingsalter nach der zystischen Fibrose (D'Amico et al. 2011; Sugarman et al. 2012).

### 1.1.1 Genetik

Die Vererbung der Erkrankung erfolgt autosomal-rezessiv und wird durch eine homozygote Deletion, Genkonversion oder seltener intragenetische Mutationen des Genabschnitts für das Survival-Motorneuron-Gen (*SMN1*) mit entsprechendem Verlust des funktionsfähigen SMN-Proteins ausgelöst (Lorson et al. 1999; Sugarman et al. 2012). In Anbetracht der unterschiedlichen Phänotypen der Erkrankung konnte die Arbeitsgruppe von Lefebvre et al. (1995) die Region des Chromosomenbandes 5q13 erstmalig genauer beschreiben und dort mit dem *SMN2*-Gen ein, bis auf wenige abweichende Basenpaare, nahezu identisches zweites Gen identifizieren, welches mit einer variablen Anzahl an Kopien in diesem Abschnitt im Erbgut auftritt und invers mit der Schwere der Erkrankung in Zusammenhang steht (Lorson und Androphy 2000; Wood et al. 2017). Durch alternatives *Splicen* der *messenger ribonucleid acid* (mRNA) des *SMN2*-Genabschnittes wird zum einen bevorzugt das verkürzte und funktionell instabile Protein SMN $\Delta$ 7 gebildet, andererseits zu einem geringen Grad auch das vollständige SMN-Protein, welches zwar dem SMN-Mangel bei homozygotem *SMN1*-Genverlust entgegenwirkt, ihn jedoch nicht vollständig ausgleichen kann (Lefebvre et al. 1997; Butchbach 2016; Vill et al. 2017).

### 1.1.2 Pathophysiologie

In Folge des SMN-Proteinmangels degenerieren die Zellen der zweiten Motoneurone im Hirnstamm und Rückenmark, wobei die Umstände der besonderen Vulnerabilität dieser Zellen, die genauen Funktionen des SMN-Proteins und mögliche Wirkung auf periphere

Nerven und Organe bisher unzureichend verstanden sind (Ramos et al. 2019). Auf der Grundlage von tierexperimentellen Studien finden sich Hinweise bezüglich einer erhöhten Empfindlichkeit der Zellen auf oxidativen Stress mit Defekten des Zytoskeletts und den Abläufen in der Zellhomöostase (Araki et al. 2003; Giavazzi et al. 2006; Chaytow et al. 2018). Ferner wird eine Rolle in der embryonalen Motoneuronentwicklung vermutet (Shababi et al. 2014). Die verminderte Ansteuerung der Muskeln führt zu einer allgemeinen Muskelschwäche und -atrophie mit Betonung proximal und an der unteren Extremität mit der späteren Ausbildung von Gelenkkontrakturen (Kolb und Kissel 2015).

### 1.1.3 Einteilung der SMA

Die Klassifikation teilt die SMA nach ihrem Erscheinungsbild in vier Typen ein (Rudnik-Schöneborn und Zerres 2017). Die hierfür im Konsens klinisch angewandten Kriterien sind das Alter bei Erkrankungsbeginn und das Erreichen motorischer Meilensteine (Wang et al. 2007; D'Amico et al. 2011).

Der auch als Werdnig-Hoffman-Krankheit bezeichnete Typ 1 der SMA bildet mit einem Anteil von 60% den häufigsten Typus der SMA und stellt gleichzeitig mit einem Erkrankungsbeginn bereits vor dem siebten Lebensmonat und einer meist deutlich reduzierten Lebenserwartung von ungefähr 2 – 3 Jahren die schwerste Form dar (Fujak et al. 2013; Vill et al. 2017). Eine chronische Verlaufsform des Typ 1 mit deutlich längerem Überleben ist ebenfalls möglich und beschrieben worden (Rudnik-Schöneborn und Zerres 2017). Der als intermediär bezeichnete Typ 2 der SMA ist durch einen Erkrankungsbeginn vor dem 18. Lebensmonat gekennzeichnet und geht mit einer reduzierten Lebenserwartung einher (Fujak et al. 2013). Die milde Form der SMA, auch Kugelberg-Welander-Krankheit oder Typ 3 genannt, ist mit einem späteren Auftreten und einer besseren Prognose mit nur leicht eingeschränkter durchschnittlicher Lebenserwartung verbunden, bei der anders als beim Typ 2 das Laufen in der Regel erlernt wird (Chung et al. 2004; D'Amico et al. 2011). Durch Unterscheidung des Erkrankungsbeginnes vor oder nach dem dritten Lebensjahr kann diese Form zusätzlich in die Subtypen 3a und 3b unterteilt werden (Chaytow et al. 2018). Auch hier kommt es zu einem Stillstand der motorischen Entwicklung und erlernte motorische Fähigkeiten können wieder verlernt werden. Der Verlust der Gehfähigkeit trat in einer chinesischen Studie mit 35 Patient\*innen beim Typ 3a durchschnittlich  $15,0 \pm 10,9$  Jahre und beim Typ 3b  $21,2 \pm 11,7$  Jahre nach Diagnosestellung ein (Chung et al. 2004). Unklar ist, ob der zunehmende Abbau der Muskelleistung im Alter als Ausdruck eines Fortschreitens der Erkrankung oder vielmehr im Zusammenhang einer relativen Leistungsabnahme aufgrund der Gewichts- und Größenzunahme im Wachstum zu werten

ist (Piepers et al. 2008; Sproule et al. 2009; Montes et al. 2010). Der Typ 4 repräsentiert die adulte Form der SMA, welche erst im Erwachsenenalter auffällig wird und in der Regel mit einem milden Verlauf und einer normalen Lebenserwartung einhergeht (Kolb und Kissel 2015).

#### 1.1.4 Medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

Mit den Zulassungen der Arzneimittel Nusinersen (Handelsname: Spinraza®, Ionis Pharmaceuticals und Biogen GmbH, Carlsbad, Kalifornien und Cambridge, Massachusetts, Vereinigte Staaten) im Juni 2017, Onasemnogene abeparvovec (Handelsname Zolgensma® (AveXis (Novartis), Bannockburn, Illinois, Vereinigte Staaten) im Mai 2020 und Risdiplam (Handelsname Evrysdi™, Roche-PTC Therapeutics Inc, Basel, Schweiz und South Plainfield, New Jersey, Vereinigte Staaten) im März 2021 stehen in Deutschland aktuell drei krankheitsspezifische medikamentöse Therapien der SMA zur Verfügung (Wood et al. 2017; European Medicines Agency 2020; Vu-Han et al. 2021).

Spinraza® und Evrysdi™ führen über Modulation des mRNA-*Splicings* zu höheren SMN-Protein-Leveln, mit einer in Studien nachgewiesener Verbesserung der Muskelfunktion und längeren Überlebensraten der Kinder aller SMA-Typen (Finkel et al. 2017; Mercuri et al. 2018b; Darras et al. 2019; Dhillon 2020; Baranello et al. 2021). Spinraza® ist ein Antisense Oligonucleotid und wird intrathekal, mit einem Therapieschema von vier Aufsättigungsdosen in den ersten zwei Monaten und einer Erhaltung alle vier Monate verabreicht (Lorenz et al. 2018; Ludolph und Wurster 2019). Evrysdi™ zählt zu den niedermolekularen Arzneistoffen (sog. *small molecules*) und wird ab dem zweiten Lebensmonat täglich oral gegeben (Ratni et al. 2018; Baranello et al. 2021).

Zolgensma® stellt eine rekombinante Adenovirus-assoziierte Gentherapie zur Behandlung der SMA dar, welche nur einmalig intravenös appliziert wird und über proteincodierende Sequenzen in Form von doppelsträngiger Desoxyribonukleinsäure den SMN1-Verlust korrigiert (Mendell et al. 2017; Deutsches Ärzteblatt 2020).

## 1.2 Die neuromuskuläre Skoliose

Der Begriff neuromuskuläre Skoliose beschreibt eine dreidimensionale, pathologische Wirbelsäulenfehlstellung, welche in Zusammenhang mit einer neuromuskulären Erkrankung auftritt (Matussek 2013; Simons et al. 2019). Unter dem Begriff *early-onset scoliosis* (EOS) werden, unabhängig von der Ursache, diejenigen Skoliosen zusammengefasst, welche vor dem zehnten Lebensjahr auftreten und durch die noch unreife und sich im Wachstum

befindliche Wirbelsäule häufig mit einer raschen Krümmungszunahme und charakteristischen Lungenproblemen verbunden sind (Cunin 2015; Hefti 2015).

Im Rahmen neuromuskulärer Erkrankungen besteht, abhängig von der Grunderkrankung, ein hohes Risiko der Ausbildung einer Skoliose im frühen Kindesalter mit einem Risiko von 100% bei frühkindlichen Rückenmarksläsionen, 67% bei SMA und 25% bei Zerebralpareesen. Die *Scoliosis Research Society* (SRS) unterteilt die neuromuskulären Skoliosen (NMS) nach ihrer Grunderkrankung in neurogene schlaffe, neurogene spastische und myogene Skoliosen (Vialle et al. 2013). Im Vergleich zu anderen Skolioseformen gelten die neurogenen schlaffen Kurven bei SMA als flexibel und treten zu 98% mit dem Verlust der Gehfähigkeit auf, mit früh resultierender Immobilisation, Rollstuhlabhängigkeit und Bettlägerigkeit (Granata et al. 1989; Simons et al. 2019). Sie sind mit der Ausbildung eines Rippenbuckels, Beckenschiefstand und Rumpfüberhang über dem Körperschwerpunkt verbunden (Vialle et al. 2013). Ursächlich führen ein Zusammenspiel aus muskulärer Instabilität, asymmetrischen Gelenkkontrakturen und Spastik zu einer Imbalance des Halteapparats und progredientem Voranschreiten der Wirbelsäulenkrümmung auch nach abgeschlossenem Skelettwachstum (Vialle et al. 2013; Simons et al. 2019).

In der deutlichsten Ausprägung kann es zum Bild der kollabierenden Wirbelsäule kommen, bei der die Rippen auf dem Beckenkamm zu liegen kommen, wodurch Schmerzen verursacht werden können (Hefti 2015). Beim als Windschlag bezeichneten Mechanismus wird aufgrund der rotatorischen Komponente der Skoliose mit einer Verwindung in der Transversalebene das Brustkorbvolumen sowohl auf der konkaven Seite als auch auf der konvexen Seite der Wirbelsäulendeformität herabgesetzt und die Wirbelkörper dem Sternum angenähert (Canavese und Dimeglio 2013). Campbell und Smith (2007) beschrieben zudem ein Kollabieren der Rippen, ähnlich den Speichen eines zusammenklappenden Schirmes. Infolgedessen verlieren die Rippen ihre Funktion, den Thorax aufzuspannen. Als Ursache hierfür vermuten Livingston et al. (2015) ein relatives Überwiegen des Zwerchfellszuges bei Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen, im Vergleich zu den geschwächten Interkostalmuskeln und einer daraus resultierenden eingeschränkten Rippenbeweglichkeit mit einer einhergehenden sekundären respiratorischen Insuffizienz (Livingston et al. 2015).

### **1.3 Die Behandlung der neuromuskulären Skoliose im Kindes- und Jugendalter**

Das Aufhalten der Kurvenprogression, welche mit der Beeinträchtigung der Herz- und Lungenentwicklung durch ein vermindertes Brustkorbwachstum und einer gesteigerten

Mortalität einhergeht, steht im Vordergrund bei der Behandlung der neuromuskulären Skoliosen (Cunin 2015). Das Aufrichten der Wirbelsäule erhöht zudem die Lebensqualität und das Selbstbewusstsein der Kinder und führt zu einer Verbesserung der Sitzstabilität und zur Schmerzreduktion (Larsson et al. 2005; Chua et al. 2016).

### 1.3.1 Konservative Behandlung

Neben allgemeinen Maßnahmen wie Krankengymnastik und dem Anfertigen von Sitzschalen kann eine äußerliche Aufrichtung der Wirbelsäule mittels Korsett oder Gips versucht werden (Park et al. 2017; Hughes et al. 2020). Obwohl die als flexibel geltenden Kurven bei SMA in der Theorie gut korrigierbar wären, geht das Tragen eines solchen Korsetts mit einer Verschlechterung der bereits eingeschränkten Thoraxbeweglichkeit einher und kann bei Kindern mit einer neurogenen oder myogenen Grunderkrankung zu einer Zunahme der Atemproblematik führen, zumal bei dieser Art der Skoliose kein Aufhalten der Kurvenprogression durch das Korsett beobachtet werden konnte (Granata et al. 1989; Tangsrud et al. 2001; Pfeil 2002). Aus diesen Gründen wird ein Korsett häufig nur zur Überbrückung bis zur operativen Therapie oder bei nicht-Operabilität eingesetzt (Rodillo et al. 1989; Mercuri et al. 2018a).

### 1.3.2 *Growth-friendly spinal implants*

Angesichts der raschen Progression der Wirbelsäulenkrümmung und damit assoziierten Komplikationen bei neuromuskulären Skoliosen werden diese häufig bereits im Kindesalter operativ versorgt (Rodillo et al. 1989; Reames et al. 2011). Das Lebenszeitrisiko einer Wirbelsäulenoperation lag in einer dänischen Studie mit 283 SMA-Patient\*innen beim Typ 2 bei 84% und war bei mildereren Krankheitsverläufen der SMA-Typen 3a und b sowohl mit einer geringeren Operationsrate von 40% bzw. 2% als auch mit einem späteren Operationszeitpunkt verbunden (Wijngaarde et al. 2019).

Zur quantitativen Beurteilung wird im frontalen Röntgenbild der Cobb-Winkel zwischen den Verlängerungslinien der Deck- und Grundplatten der Wirbel am oberen und unteren Wendepunkt der Wirbelsäulenkrümmung angelegt (Kim et al. 2010; Matussek 2013). Bereits ab einem Cobb-Winkel von 20° oder bei einem raschen Voranschreiten der Kurve von  $\geq 10^\circ$  pro Jahr wird eine Operation durchgeführt, um eine bessere Korrektur der noch formbaren Wirbelsäulendeformität in jüngerem Alter zu erzielen (Haaker und Fujak 2013; Mercuri et al. 2018a). Das noch anhaltende Wachstumspotenzial stellt dabei eine Herausforderung in der operativen Versorgung dar und wird durch den Einsatz von mitwachsenden Systemen, den sogenannten *growth-friendly spinal implants* (GFSI) als Übergangsverfahren vor einer meist

erforderlichen definitiven Wirbelsäulenoperation gelöst (Cunin 2015; Lorenz et al. 2019b). Unterteilt werden die GFSI in die drei Gruppen der Kompressions-basierten Systeme, der passiv-wachstumslenkenden Systeme und der Disktraktions-basierten Systeme (Akbarnia et al. 2011).

#### 1.3.2.1 *Growing Rods*

Als erster Vertreter der Distraktions-basierten Systeme wurden die *growing rods* (GR) im Jahr 1961 durch Harrington angewandt (Harrington 1962; Klemme et al. 1997). Hierbei handelt es sich um einen Teleskopstab welcher über Haken oder im Pedikel platzierter Schrauben an der Wirbelsäule verankert ist (Thompson und Son-Hing 2011). Diese Form der inneren Schienung der Wirbelsäule findet an der Konkavseite der Krümmung oder beidseitig Anwendung und gilt als Goldstandard in der Behandlung der NMS im Kindesalter mit bewiesener primärer Korrektur der Deformität und Aufhalten des Kurvenprogress während des Wachstums (Akbarnia et al. 2008).

#### 1.3.2.2 *Vertical expandable prosthetic titanium rib™*

Das *vertical expandable prosthetic titanium rib* (VEPTR™; DePuy Synthes als Tochterunternehmen der Johnson & Johnson Medical GmbH, Raynham, MA, Vereinigte Staaten) wurde 1989 erstmalig durch Campbell et al. (2013) angewandt. Es wurde ursprünglich als ein Rippe-zu-Rippe aufspannendes Implantat zur Aufweitung des Brustkorbes bei kongenitalen Rippenfehlbildungen eingesetzt, erhielt aber durch Weiterentwicklung und Modularisierung mit verschiedenartiger kaudaler Verankerungssysteme für Wirbelsäule und Becken die Anwendungsmöglichkeit bei anderweitig dekompenzierten infantilen Skoliosen (Hell et al. 2004; Putzier et al. 2016). Im Anschluss an die Implantation erfolgt die regelmäßige Expansion über den Stabauszug im Rahmen von wiederholten Operationen (Campbell 2013). Hell et al. beschrieben eine Überlegenheit der Rippen-basierten Systeme gegenüber klassisch an der Wirbelsäule verankerten *growing rods*, da sie die Wirbelsäule vor direkter Manipulation schützten und somit das Risiko für Ossifikation und Autofusion mit nachteiligen Erfolgen und herabgesetzter Wirbelsäulenbeweglichkeit senken würden (Hell et al. 2004; Quick et al. 2015).

Durch beidseitige Anwendung, den sogenannten *Dual Rods*, konnte eine bessere Winkelkorrektur der Deformität und des Beckenschiefstandes sowie der Wachstumsrate initial und im Verlauf erreicht werden (Smith 2011; Lorenz et al. 2017). Sie gelten als stabiler und werden bei älteren Patient\*innen und höherem *Body-Mass-Index* bevorzugt (Thompson et al. 2005; Dannawi et al. 2013). Im Spezialfall der sogenannten Eiffelturm-Konstruktion

werden die VEPTR™-Stäbe bilateral zwischen Rippe und Beckenkamm implantiert (Abol Oyoum und Stuecker 2013). Diese Konstruktion sollten jedoch nur bei nicht-laufenden Kindern angewendet werden, da unter ihnen eine Häufung von Fehlhaltungen und Gangstörungen beobachtet werden konnte (Smith 2011).

### 1.3.2.3 *Magnetic Expansion Control*®

Das *magnetic expansion control* (MAGEC®, NuVasive, Ellipse Technologies, San Diego, CA, Vereinigte Staaten) bezeichnet einen perkutan magnetisch-expandierbaren Teleskopstab, welcher erstmalig durch Cheung et al. im Jahr 2009 als *magnetically controlled growing rods* (MCGR) mit gewählter Fixierung an der Wirbelsäule im Menschen angewandt wurde (Cheung et al. 2012; Lorenz et al. 2017). Der Stab weist einen magnetisch induzierbaren Antrieb auf, welcher über einen *external remote controller* (ERC) angesteuert wird und den Distraktionsmechanismus um insgesamt 48 mm ausfahren kann, bevor ein Stabaustausch erfolgt (Hell et al. 2018; Cheung et al. 2020b). Die anschließende ambulante Verlängerung um 3 – 6 mm pro Sitzung unter Röntgen- oder Ultraschall-Kontrolle ist für die Kinder schmerzlos und dauert nur etwa 30 Sekunden (Bye et al. 2020). Mit der Wahl kürzerer Distraktionsintervalle als beim VEPTR™-Implantat wird mitunter versucht, ein physiologisches Wachstum nachzuempfinden (Cheung et al. 2012; Tsirikos und Roberts 2020).

Um die Nachteile der, mit VEPTR™-Behandlung verbundenen Risiken der wiederholten Allgemeinanästhesien im Rahmen der operativen Verlängerungen und damit verbundenen Krankenhausaufenthalten zu umgehen, wurde 2011 an der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) erstmalig die VEPTR™-Fixation mit Teleskopstäben vom MAGEC®-Typ kombiniert (Cheung et al. 2012; Hell et al. 2018). In dieser Studie wurde vornehmlich dieses Hybrid-Modell in Form des Eiffelturm-Konstruktes, wie in Abbildung 1 dargestellt, untersucht.



Abbildung 1 Demonstration eines implantierten Hybrid-GFSI aus MAGEC®-Teleskopstäben in Kombination mit dem VEPTR™-Verankerungssystem als Eiffelturm-Konstruktion am erwachsenen Skelettmodell. (Modell der Arbeitsgruppe Kinderorthopädie der UMG. Eigene Abbildung)

### 1.3.3 Wirbelsäulenversteifende Operation

Der Begriff Spondylodese bezeichnet die operative Aufrichtung und Stabilisierung der Wirbelsäule durch Versteifung von Wirbelkörpern (Simons et al. 2019). Bei der dorsalen Schrauben-Stab-Rahmenkonstruktion nach Cotrel und Dubousset wird die dreidimensionale Korrektur der Wirbelsäulendeformität über im anterioren Wirbelkörper endenden Pedikelschrauben ermöglicht (Cotrel et al. 1988; Börm und Meyer 2009; Trobisch et al. 2010). Die häufig mehrbogigen oder langbogigen Kurven bei neuromuskulären Skoliosen werden langstreckig von End- zu Endwirbel instrumentiert, um das Risiko einer Anschlussdekompensation zu minimieren (Gau et al. 1991; Börm und Meyer 2009; Chua et al. 2016). Die posteriore Fusion von im Wachstum befindlichen Wirbelkörpersegmenten bei erhaltenem anterioren Wachstum führt zum Crankshaftphänomen, mit einer seitlichen Abweichung und Zunahme der Lordose (Dubousset et al. 1989). Aus diesen Gründen wird die Fusion vornehmlich erst ab einem Alter von zehn bis zwölf Jahren bzw. bei 80% der erwarteten Körpergröße durchgeführt (Chua et al. 2016).

## 1.4 Die kindliche Wirbelsäule

### 1.4.1 Die prä- und postnatale Wirbelsäulenentwicklung

Die embryonale Wirbelsäulenentwicklung findet im Kontext der Achsendifferenzierung und morphogenetischen Organisation des Embryos statt und verläuft über die drei Phasen des Blastemstadiums, der Verknorpelung und anschließenden Verknöcherung über primäre Ossifikationszentren (Bess und Varma 2011). In der knorpeligen Wirbelkörperanlage bilden sich zum Ende des zweiten Embryonalmonats, ein primärer Knochenkern sowie zwei weitere im Bereich des rechten und linken Wirbelbogens (Moore et al. 2013). Bei Geburt sind die Wirbelkörper noch ovoid geformt und lediglich zu 30% ossifiziert (Brossmann 2001; Matussek 2013).

Das Wirbelkörperwachstum auf histologischer Ebene ähnelt dem der Extremitäten und unterteilt sich in das enchondrale Höhenwachstum an den Wachstumsfugen sowie das periostale Dickenwachstum durch die direkte Apposition von Knochensubstanz (Hefti 2015). Anders als beim Wachstum langer Röhrenknochen verfügen die Wirbelkörper jedoch über keine knöcherne Epiphysenplatte sondern über knorpelige kraniale und kaudale Wirbelkörperabschlussplatten, welche mit den Bandscheiben in Verbindung stehen (Brossmann 2001). Der Aufbau der Wachstumsfugen gliedert sich in drei Zonen mit exzentrisch beginnender Proliferation von Knorpelzellen, säulenartiger Anordnung dieser Zellen und einem hypertrophieren in Richtung Metaphyse. Über das Gefäßsystem eingewanderte Osteoblasten führen zur Mineralisation, Verkalkung und Ossifikation des Knorpels (Matussek 2013; Hefti 2015). Die Aktivitätsphasen an den Wachstumsfugen werden durch körpereigene Hormone, wie zum Beispiel Somatotropin, Testosteron, Östrogen und Thyroxin gesteuert (Simons et al. 2019). Während der Proliferationstendenz herrscht ein Gleichgewicht mit Knochenneubildung, welches durch eine Ruhephase abgelöst wird und anschließend in den exzentrisch beginnenden Fugenschluss übergeht (von Laer 2006; Simons et al. 2019). Periostales Dickenwachstum findet sich vor allem an der Vorderkante der Wirbelkörper (Oestreich 2008).

### 1.4.2 Wachstumsphasen

Das makroskopische Skelettwachstum erfolgt nicht-linear und variiert in den verschiedenen Körperabschnitten, so dass sich die Proportionen im Wachstumsalter verschieben (Roaf 1960). Über regelmäßige Längenmessungen kann die Wachstumsgeschwindigkeit bestimmt werden, wobei die Intervalle der Körpergrößenbestimmung mindestens sechs Monate betragen und stets unter gleichen Bedingungen erfolgen sollten (Sanders 2007). Die

knöchernen Wachstumsphasen werden typischerweise vereinfacht in die Altersabschnitte vor dem fünften Lebensjahr, vor der Pubertät und nach der Pubertät eingeteilt (Dimeglio et al. 2011).

Die ersten fünf Lebensjahre stellen nach Dimeglio (1992) eine Phase außerordentlichen Wirbelsäulenwachstums dar, welches besonders im ersten Lebensjahr mit hoher Wachstumsgeschwindigkeit stattfindet und in den nachfolgenden Lebensjahren stark verlangsamt. Im Alter zwischen fünf Jahren und dem Eintritt in die Pubertät ereignet sich etwa ein Drittel der gesamten Größenzunahme durch ein annähernd lineares Wirbelsäulenwachstum und zwei Drittel über das Wachstum der unteren Extremität (Dimeglio 2001). Die Beschleunigung der Wachstumsgeschwindigkeit charakterisiert schließlich am besten den Beginn der Pubertät und tritt bei Mädchen etwa mit dem elften Lebensjahr und bei Jungen mit dem 13. Lebensjahr nach Knochenalter ein (Dimeglio et al. 2011). In dieser Zeit kehren sich die Verhältnisse um und es kommt zu einem vermehrten Wachstum der Wirbelsäule bis zum Abschluss des Körperwachstums (Dimeglio und Canavese 2012). Im Röntgenbild wird bevorzugt das T1 – S1-Segment als Distanz zwischen dem ersten thorakalen und dem ersten sakralen Wirbelkörper zur Bestimmung von Wachstumsprozessen an der Wirbelsäule herangezogen. Bei Geburt beträgt dieser Abstand circa 19 cm und nach Wachstumsabschluss beim Mann 45 cm und bei der Frau 42 – 43 cm (Dimeglio et al. 2011). Die dazugehörigen Wachstumsraten des T1 – S1-Segments während den einzelnen Lebensabschnitten finden sich in Tabelle 1.

Tabelle 1 Wachstumsraten im T1 – S1-Segment während der Lebensabschnitte nach Dimeglio (Canavese und Dimeglio 2013)

<b>Wachstumsphase</b>	<b>Jährliches Wachstum im T1 – S1 Segment</b>
0 – 5 Jahre	2,2 cm
5 Jahre – Eintritt in die Pubertät	1 cm
Pubertät – Wachstumsabschluss	1,8 cm

### 1.4.3 Wachstumsstörungen

Pfeil (2002) beschreibt die Wirbelsäule funktionell als eine Gliederkette, bei der kompensatorische Wachstumsveränderungen nach lokalisierten Störungen eines Abschnittes stets nachweisbar seien. Osteomyelitis, Tumoren oder Frakturheilungen können das Knochenwachstum durch eine vermehrte Durchblutung oder Kallusbildung stimulieren,

andererseits Hypoxie zu einem relativen Osteoklastenüberschuss und Knochenabbau führen (Bronner et al. 2010). Knochenneubildung und Umbauprozesse finden nach dem Wolff'schen Gesetz ein Leben lang statt (Frost 1990). Unter dem Begriff *Bone Remodeling* werden metabolische Anpassungsprozesse des Knochens zusammengefasst bei welchen dynamische Druckkräfte zu Knochenaufbau und Entlastung zu Knochenabbau führen (Bronner et al. 2010; Feng und McDonald 2011).

#### **1.4.4 Pathophysiologie der Entstehung von Wirbelsäulendeformitäten**

Physiologisch ist die die kindliche Wirbelsäule einer kontinuierlichen axialen Druckbelastung ausgesetzt. Ein verminderter Druck, zum Beispiel bei einem Periosttriss oder durch Zugkräfte an der Wirbelsäule können zur Epiphysiolyse mit Verschluss der Fuge führen (Simons et al. 2019). Nach dem Säulenmodell von Pauwels (1948) übt die einseitige Kompression am Wirbelkörper durch Biegebeanspruchung kontralateral Zugkräfte aus. Untersuchungen am Tiermodell unterstützen die bereits im Jahr 1862 aufgestellte Hypothese des Hueter-Volkman (H.-V.)-Prinzips wonach mechanische Kräfte das longitudinale Wachstum von Röhrenknochen beeinflussen (Mau 1984; Stokes 2002). Nach dem H.-V.-Gesetz entstehen Wirbelkörperdeformitäten bei neuromuskulären Skoliosen sekundär (Mau 1984). Stokes et al. (1996) konnte anhand vom knöchernen Rattenschwanz zeigen, dass die Kompression eines Knochens zu reduziertem Wachstum führt, umgekehrt Distraktionskräfte lokal Wachstum stimulieren. Die Hypothese wird durch die Ergebnisse aus weiterführenden Versuchen an Wirbelkörpern von Ratte und Kalb und sowie den Schienbeinknochen von Schaf und Hase unterstützt (Stokes 2002). Ein ähnlicher Mechanismus wurde durch Meir et al. (2007) auch für Bandscheiben beschrieben, welche bei Skoliosen im gemeinsamen Zusammenspiel zu einer Krümmungszunahme, im Sinne eines Circulus vitiosus, führen. In Folge der Wirbelrotation wurde ferner eine knöcherne Deformierung der Pedikel mit einem Abdriften zur Konkavität hin beobachtet (Liljenqvist et al. 2000).

#### **1.4.5 Folgen für die Behandlung von Skoliosen mit wachstumsfreundlichen Implantaten**

Obgleich der Vielzahl an Behandlungsmöglichkeiten der NMS im Kindesalter fehlt weiterhin ein einheitliches Konzept (Hughes 2020). Studienlagen zu den Auswirkungen der GFSI auf das Wirbelsäulenwachstum untersuchen aufgrund der der seltenen Krankheitsbilder meist nur kleine, heterogene Gruppen und komplexe, ungleiche Behandlungsmethoden, bei gleichzeitig hohen Komplikationsraten der Behandlungen (Yang et al. 2016; Park et al. 2017).

Aus diesen Gründen wurde eine weitere Unterteilung im Rahmen einer Klassifikation der EOS unter Einbezug der Ätiologie, des Cobb-Winkels, der Kyphose und einer optionalen Progress-Variablen zur besseren Vergleichbarkeit notwendig (Park et al. 2017). Diese stellt eine Ergänzung der bei idiopathischen Skoliosen im Kindesalter geläufigen *Scoliotic risk evaluation* dar, bei welcher der aktuelle Winkel und das noch vorhandenen Wachstumspotential Berücksichtigung finden (Dimeglio et al. 2011).

## 1.5 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Ziel dieser Studie war die Untersuchung möglicher Auswirkungen der Langzeitbehandlung von GFSI auf die Morphometrie der Wirbelkörper und Pedikel bei Kindern mit spinaler Muskelatrophie.

Als Korrelation für die Veränderungen am Wirbelkörper wurden die Parameter der Wirbelkörperhöhe und -tiefe im sagittalen Profil, des Wirbelkörpervolumens und des Pedikeldurchmessers anhand der radiologischen Bildgebung, retrospektiv im Therapieverlauf erhoben.

In dieser Arbeit wird die folgende Frage untersucht und beantwortet:

Welche morphometrischen oder volumetrischen Wirbelkörperveränderungen gibt es unter Behandlung mit Distraktions-basierten GFSI bei Kindern mit SMA-Erkrankung?

Die sekundären Fragen dieser Arbeit waren:

Welche Wirbelkörperveränderungen treten im Langzeitverlauf einer Behandlung mit einem GFSI auf?

Wie unterscheiden sich die Wirbelkörper von Kindern mit SMA zu denen gesunder Kinder?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Ethikkommission

Das vorliegende Projektvorhaben wurde im Rahmen der beiden Studienprotokolle mit den Arbeitstiteln „Veränderung der Wirbelsäulendeformität bei Kindern mit VEPTR™-Behandlung – retrospektive Auswertung“ und „Die Behandlung der kindlichen Skoliose bei spinaler Muskelatrophie mit dem MAGEC® System“ durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen geprüft und am 05.12.2013 bzw. 17.08.2015 mit den Antragsnummern DOK\_125\_2013 bzw. DOK\_246\_2015 genehmigt.

### 2.2 Studiendesign

Die retrospektive Fall-Kontrollstudie erfolgte anhand eines Studienkollektivs ( $n = 73$ ) der Kinderorthopädie der Universitätsmedizin Göttingen.

Zur Studienpopulation gehörten 43 Patient\*innen mit SMA. Davon erhielten 24 ein GFSI vom Typ VEPTR™/MAGEC® (Fälle) und 19 Kinder eine primäre Wirbelsäulenversteifung (Kontrolle). Der Beobachtungszeitraum umfasste den Therapiebeginn mit der Implantation eines GFSI bis zum Therapieabschluss. Die Evaluierung der knöchernen Veränderungen unter Therapie mit einem GFSI erfolgte anhand der therapiebegleitenden radiologischen Bildgebungen und gliedert sich in die Unterpunkte Morphometrie und Volumen der Wirbelkörper und Durchmesser der Pedikel. Die Vergleichsgruppe umfasste 30 Kinder ohne SMA-Erkrankung.

#### 2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien der Studiengruppen

Aus den Patientenregistern der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) wurden diejenigen Kinder und Jugendlichen eingeschlossen, welche eine molekulargenetisch gesicherte SMA-Erkrankung und eine daraus folgende neuromuskuläre Skoliose aufwiesen und im Zeitraum zwischen 2009 und 2019 operativ in der Kinderorthopädie der UMG behandelt wurden.

Diese Kinder und Jugendlichen wurden entweder durch die Entscheidung zur Implantation eines GFSI oder einer primären dorsalen Spondylodese in zwei Studiengruppen eingeteilt. Die Einschlusskriterien der Studiengruppe „mit GFSI“ war die Implantation eines beidseitigen GFSI von Rippe bis Beckenkamm und die adhärente Einhaltung der Verlängerungstermine mit regelmäßigem halbjährlichen (VEPTR™-System) bzw.

vierteljährlichen (MAGEC®-System) Stabauszug und anschließender Röntgenkontrolle in einem rechtsanliegenden Röntgenbild im sagittalen Strahlengang.

Der Endpunkt war das Vorliegen von mindestens zwei Röntgenbildern mit einem Abstand von mindestens zwei Jahren, welcher als kleinstmögliche Tragedauer des GFSI vor der anschließender Wirbelsäulenversteifung oder bei noch andauernder Behandlung festgelegt wurde.

Einschlusskriterium der Studiengruppe „ohne GFSI“ war die konservative oder nicht-Behandlung der Wirbelsäule bis zur primären dorsalen Wirbelsäulenversteifung. Die Kinder erhielten ebenfalls eine Bildgebung vor und nach der Operation. Der Endpunkt war das Vorliegen eines seitlichen Röntgenbildes zum Termin der Intervention.

Ausgeschlossen wurden Kinder, bei denen eine andere Grunderkrankung als SMA der neuromuskulären Skoliose zugrunde lag, bei denen weder ein GFSI noch eine Spondylodese indiziert war oder bei denen die Endpunkte nicht erreicht wurden.

Weitere Ausschlusskriterien der beiden Studiengruppen waren eine starke Einschränkung der Auswertbarkeit und Qualität der Röntgenbilder durch z. B. eine starke Skoliose, Wirbelkörperdeformitäten, Adipositas, Osteoporose, Implantate oder Pedikelschrauben vor den Wirbelkörpern. Ausgeschlossen wurden außerdem seitliche Röntgenprojektionen mit linksanliegender Wirbelsäule, da bei diesem gelegentlichen Wechsel im Röntgenstandard keine Vergleichbarkeit mit Messungen der anderen Bilder gegeben war.

### **2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien der gesunden Vergleichsgruppen**

Zusätzlich zu den Kindern mit SMA-Erkrankung wurden für die Nebenfragestellung zwei Vergleichsgruppen gebildet. Altersadaptiert an die SMA-Studiengruppen wurden 30 Patient\*innen ausgewählt, bei denen im Jahr 2018 an der UMG eine radiologische Bildgebung der Wirbelsäule durchgeführt wurde. Aufgrund der Strahlenhygiene wurden bei primär rückengesunden Kindern im Röntgen nur die für die Fragestellung wichtigen Wirbelsäulenabschnitte abgebildet. Für die Auswertung standen nach Auswahl der Vergleichsgruppe eine variable Anzahl an thorakalen oder lumbalen Wirbelkörpern für die Messung und Auswertung zu Verfügung.

Die Vergleichsgruppe „Gesund 1“ bestand aus zehn Kindern, welche zum Zeitpunkt des Wirbelsäulenröntgens ein ähnliches Alter wie die Studiengruppe „mit GFSI“ zum Zeitpunkt der Implantation hatten. Die Kinder dieser Gruppe waren zwischen 8,0 und 9,8 Jahre alt.

In die Vergleichsgruppe „Gesund 2“ wurden 20 Kinder bzw. Jugendliche eingeschlossen, welche zum Zeitpunkt des Wirbelsäulenröntgens zwischen 12 und 14 Jahre alt waren und somit in einem Altersbereich lagen, in dem bei SMA-Kindern die Wirbelsäulenversteifung durchgeführt wurde. Ausschlusskriterien der Vergleichsgruppen waren Halbwirbelbildungen und andere Deformitäten oder Frakturen der Wirbelkörper und idiopathische Skoliosen.

## 2.3 Patientenkollektiv

### 2.3.1 Behandlungsablauf bei Patient\*innen mit GFSI

Die Kinder stellten sich zusammen mit ihren Eltern in der Ambulanz der Kinderorthopädie der UMG vor. Dort erfolgte neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung eine standardisierte Bildgebung der ganzen Wirbelsäule in zwei Ebenen im Sitzen. Nach Indikationsstellung für ein GFSI erfolgten die präoperativen Abklärungen und die Planung der Operation. Alle Kinder erhielten präoperativ eine Magnetresonanztomographie (MRT) der gesamten Wirbelsäule zum Ausschluss intraspinaler Pathologien.

Die Implantation des GFSI erfolgte in Intubationsnarkose und in Bauchlage auf einem Carbon-OP-Tisch minimal-invasiv über zwei vertikal geführte paravertebrale Hautschnitte und zwei weitere horizontale Schnitte knapp oberhalb der Beckenschaufeln. Um den kranialen Anker des Implantats zu platzieren wurde, an der konkaven Seite beginnend, über einen C-Bogen Bildwandler die vierte Rippe identifiziert und anschließend die paraspinale Muskeln zur Seite präpariert. Mit dem Rippenhaken wurden zwei Rippen knapp lateral des *Processus transversus* der Wirbelkörper umgriffen (meistens Höhe Rippen 2 bis 4) und der Rippenring fixiert. Durch den kaudalen Hautschnitt wurde eine Tasche in den Abduktormuskel präpariert und ein Dunn-McCarthy-Haken mit einem Verbindungsstück auf dem Beckenkamm liegend eingesetzt. Für die Platzierung des Teleskopstabes wurde ein subkutaner Tunnel von kranial nach kaudal präpariert und der Stab durch Kürzen und Biegen an das sagittale Profil der Wirbelsäule angepasst. Seine Funktionsfähigkeit wurde vor dem Einsetzen mittels ERC oder durch manuelle Distraction (bei Anwendung des VEPTR™-Systems) kontrolliert. Anschließend wurde der Teleskopstab kranial in den Rippenhaken und kaudal in das Verbindungsstück eingefädelt. Durch eine retrograde Aufspannung erfolgte eine gute Korrektur. Analog wurde der Stab auf der Gegenseite eingesetzt und aufgedehnt. Anschließend erfolgte der schichtweise Wundverschluss. Für Verlängerungsprozeduren des klassischen VEPTR™-Systems im sechsmonatigen Intervall wurde in Allgemeinanästhesie die Distractionssperre aufgesucht und entfernt, der Teleskopstab aufgedehnt und daraufhin

eine neue Sperre eingesetzt. Die Patient\*innen wurden postoperativ stationär überwacht und konnten ohne Korsett mobilisiert werden (Hell et al. 2018).

Beim MAGEC®-Implantat erfolgte die erste Verlängerung nach fünf Monaten. Anschließend stellten sich die Kinder alle drei Monate ambulant für die Distraction des Implantates vor. Durch Ertasten des Implantates unter der Haut und mithilfe eines Magneten wurde der Disktraktionsmechanismus in Bauchlage aufgesucht und mit dem ERC angesteuert. Der Stabauszug pro Seite betrug bei jeder Verlängerungsprozedur 5 mm. Hiervon wurde bei Auftreten von Komplikationen oder starken Schmerzen sowie bei einer deutlich unter oder über dem Durchschnitt liegenden Körpergröße in Einzelfällen individuell abgewichen. Im Anschluss an die Verlängerungsprozedur erfolgte bei jedem Termin eine Röntgenkontrolle.

### **2.3.2 Behandlungsablauf bei dorsaler Spondylodese**

Die Wirbelsäulenversteifung erfolgte entweder geplant in der Pubertät bzw. nach Wachstumsabschluss bei GFSI-Trägern oder primär bei Kindern ohne vorheriges GFSI. Um das Risiko einer Implantat-assoziierten Infektion zu senken, wurde die Versteifung der Wirbelsäule nach GFSI im zweizeitigen Verfahren mit circa einem halben Jahr zwischen Implantat-Entfernung und dorsaler Spondylodese durchgeführt (Wagner et al. 2017). Gründe dafür, dass Kinder mit SMA und neuromuskulärer Skoliose kein GFSI erhielten, waren eine späte ambulante Erstvorstellung z. B. bei Angst vor Operationen, Zuwanderung oder Flüchtlingsstatus oder vereinzelt eine verspätete Kurvenprogression. Hier erfolgte nach Indikationsstellung zur primären Wirbelsäulenversteifung die präoperative Evaluation analog zur Gruppe mit GFSI mit erweiterter Diagnostik. Regelmäßig wurde eine dorsale Spondylodese vom zweiten Brustwirbelkörper (BWK 2) bis fünften Lendenwirbelkörper (LWK 5) mit oder ohne Beckenfassung geplant.

### **2.3.3 Bildgebung der Skoliosen**

Röntgenbilder stellen standardisierte und regelmäßige Verlaufskontrollen des Behandlungserfolgs dar, welche mitunter asymptotische Komplikationen wie Stabbruch, Implantatmigration oder Frakturen detektieren können (Abbildung 2). Da die Kinder nicht selbständig geh- oder stehfähig waren, erfolgte das Röntgen im Sitzen. Hierfür wurde von der Firma Movimento Orthopädie & Rehathechnik GmbH (Kassel, Deutschland) ein Stuhl eigens als Spezialanfertigung für die Abteilung der Kinderorthopädie hergestellt. (Abbildung 3). Dieser ist strahlendurchlässig und ermöglicht durch Rücken-, Armlehnen und Gurte eine stabile Sitzposition der Patient\*innen während des Röntgenvorgangs. Hierdurch ließ sich

eine bessere Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit der Bilder als in der üblichen Bildgebung im Sitzen auf dem Hocker erreichen.

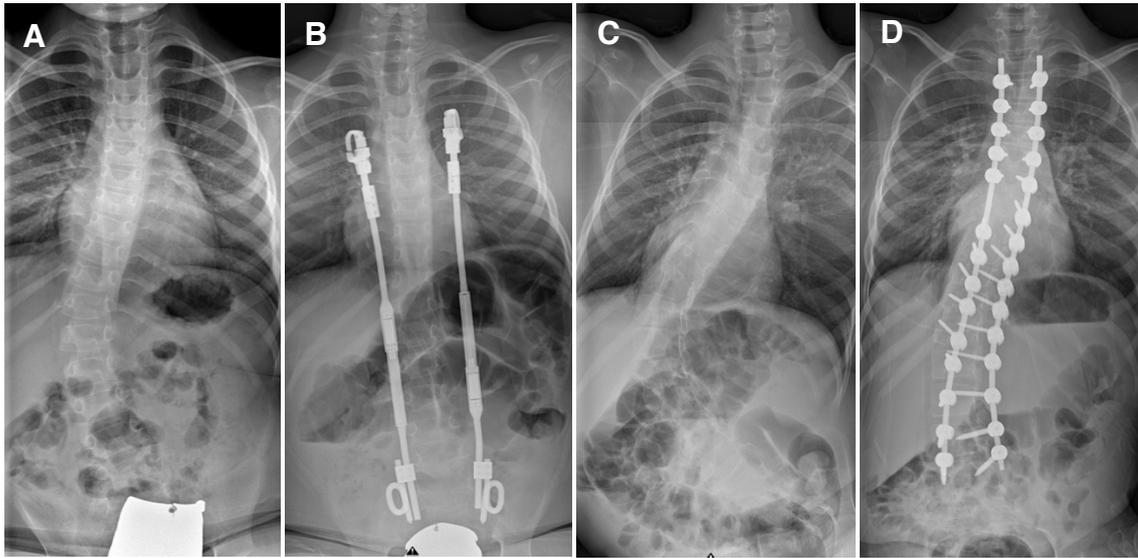


Abbildung 2 A.p. Röntgenaufnahmen eines Kindes mit SMA und Skoliose im Behandlungsverlauf. Zu sehen ist die Wirbelsäulendeformität im Alter von acht Jahren vor GFSI-Implantation (A) und danach (B), sowie nach fünfjähriger GFSI-Therapie, Metallentfernung (C) und dorsaler Wirbelsäulenversteifung von BWK 3 – LWK 5 (D).



Abbildung 3 Stuhl mit einer, für Röntgenstrahlen durchlässigen, Rückenlehne und Armlehnen. Spezialanfertigung der Firma Movimento GmbH in Kassel. (Eigene Abbildung)

Präoperativ wurden vier Röntgenaufnahmen angefertigt. Diese erfolgten in *anterior-posteriorer* (a.p.) Projektion im Sitzen und zusätzlich mit *Bending* nach rechts bzw. links sowie in lateraler rechtsanliegender Projektion. Die Aufnahmen der Kontroll-Röntgenbilder fanden nach den halbjährlichen (VEPTR™) bzw. vierteljährlichen (MAGEC®) Verlängerungsprozeduren der GFSI statt. Für die Verlaufskontrollen erhielten die Patient\*innen jeweils Röntgenaufnahmen in den Ebenen a.p. und seitlich. Im a.p.-Röntgenbild wurden die Scheitelwirbel sowie der Neutralwirbel der Hauptkrümmung sowie der Nebenkrümmungen der skoliotischen Wirbelsäulen bestimmt und die die Richtung der Konvexität der Skoliose für jeden Wirbelsäulenabschnitt festgehalten (Abbildung 4)

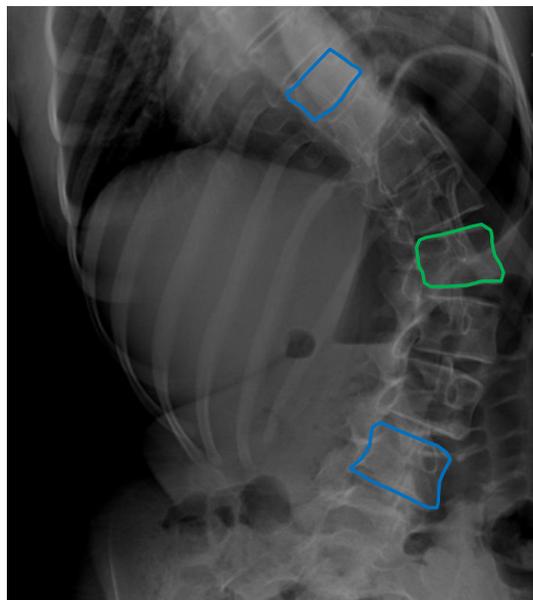


Abbildung 4 A.p.-Röntgenbild einer 14-jährigen SMA-Patientin mit links-konvexer thorakolumbaler Skoliose. Markierung des Scheitelwirbels LWK 1 (grün) und der Neutralwirbel BWK 9 und LWK 4 (blau).

Um eine Aussage zur Vergleichbarkeit der Wirbelsäulenverkrümmungen der Studiengruppen machen zu können, wurden die dokumentierten Cobb-Winkel des jeweiligen Untersuchungszeitraums der Patient\*innen verglichen. Als Standard wurde bei allen Patient\*innen ungefähr ein halbes Jahr vor der dorsalen Wirbelsäulenversteifung eine MRT- und Computertomographie(CT)-Untersuchung der gesamten Wirbelsäule durchgeführt. Letztere zum Einlesen für die intraoperative Navigation und um präoperativ die Länge und Durchmesser der Pedikel der Wirbel BWK 2 – LWK 5 beidseits zur Planung von Schraubenlänge und -durchmesser zu bestimmen.

## 2.4 Datenerhebung

### 2.4.1 Dokumentation der klinischen Daten

Patientenspezifische Daten wie das Geschlecht, das Geburtsdatum, der SMA-Typ, Medikationen und Begleittherapien wurden erhoben und pseudonymisiert in eine Excel-Tabelle eingetragen. Die Wirbelsäulendeformität wurde über die Bestimmung des Cobb-Winkels (Cobb 1948) der Hauptkrümmung, der Scheitel- und Neutralwirbel und der Richtung der Konvexität in den ausgewerteten Röntgenbildern erfasst. An der Lenke-Klassifikation (Lenke et al. 2001) orientierend, wurden die Skoliosen in C- oder S-förmige Wirbelsäulenkrümmungen eingeteilt. Dokumentiert wurde für jedes Kind die Anzahl der Wirbelkörper je Wirbelsäulenabschnitt und Anomalien der Wirbelsäule. Für den Behandlungsverlauf wurden die Art des GFSI-Systems und ein eventueller Wechsel des Systems dokumentiert sowie das Datum der GFSI-Erstimplantation, der GFSI-Entfernung und der Wirbelsäulenversteifung.

In der gesunden Vergleichsgruppe wurden pseudonymisiert Geschlecht, Geburtsdatum und die Gründe für die Durchführung des Wirbelsäulenröntgens zusammengetragen.

### 2.4.2 Radiologische Datenerfassung

Zur Bestimmung der Wirbelkörpermaße wurden die Röntgenbilder der Patient\*innen ausgewählt, welche den oben erläuterten Qualitätsansprüchen entsprachen und im Programm Centricity Enterprise Web Version 3.0 von GE Healthcare Medical Systems 2006© (Chicago, Vereinigte Staaten) auf dem PC OptiPlex 790 der Firma DELL Technologies Inc. (Round Rocks, Vereinigte Staaten) mit dem Bildschirm DELL P190S aufgerufen. Die Messungen erfolgten über die systemeigene Messfunktion, mit einem, auf das Bild abgestimmtem Maßstab (in 1,00 mm). Für die Studie wurden insgesamt 137 Röntgenbilder der gesamten Wirbelsäule der Studiengruppe „mit GFSI“ und 16 Röntgenbilder der Studiengruppe „ohne GFSI“ verwendet. Zusätzlich wurden 30 Röntgenbilder von Wirbelsäulenteilabschnitten der gesunden Vergleichsgruppe ausgewertet.

Die Durchmesser der Pedikel wurden aus 27 CTs anhand des gleichen Programms (Centricity Enterprise Web Version 3.0) von den jeweiligen behandelnden Ärzten zur Operationsplanung bestimmt und die Werte in einer Tabelle gesammelt und gespeichert.

Die Volumenberechnung der Wirbelkörper erfolgte anhand von 32 CTs, welche über SIEMENS SOMATOM Definition AS+ mit einer Schichtdicke von 0,6 mm, Aufnahmespannung 120 kV aufgenommen wurden, über das Programm Centricity

Enterprise Web V3.0 im Modus „B30s, WS weich für 3D“ aufgerufen und anschließend im DICOM-Format exportiert wurden. Diese Dateien wurden über das Programm IMPAX EE R20 XVII SV3 der Firma AGFA HealthCare importiert und in das Programm Philips intelligispace 2015© Koninklijke Philips N.V. (Amsterdam, Niederlande) übertragen und aufgerufen. Die Bestimmung der Wirbelkörpervolumina erfolgte über den PC der Kardiologie der Universitätsklinik Kiel (HP Workstation Z620 Xeon) und dem Bildschirm RadiForce RX340 Class Color LCD Monitor der Firma EIZO Nano Corporation (Hakusan, Japan) mit einem Bildschirmdurchmesser von 53,9 cm in der Einheit  $1,0 \text{ cm}^3$ .

### 2.4.3 Bestimmung der Morphometrie der Wirbelkörper

Die Ausmessung der Wirbelkörper der thorakalen und lumbalen Wirbelsäule (BWK 1 bis LWK 5) erfolgte an vier Stellen pro Wirbelkörper im seitlichen Röntgenbild. Kriterium war die klare seitliche Abbildung des Wirbelkörpers im Röntgenbild. Überlagerte, gedrehte oder gekippte Wirbelkörper wurden nicht vermessen. Die Art der Bestimmung der Messpunkte ist in Abbildung 5 schematisch dargestellt.

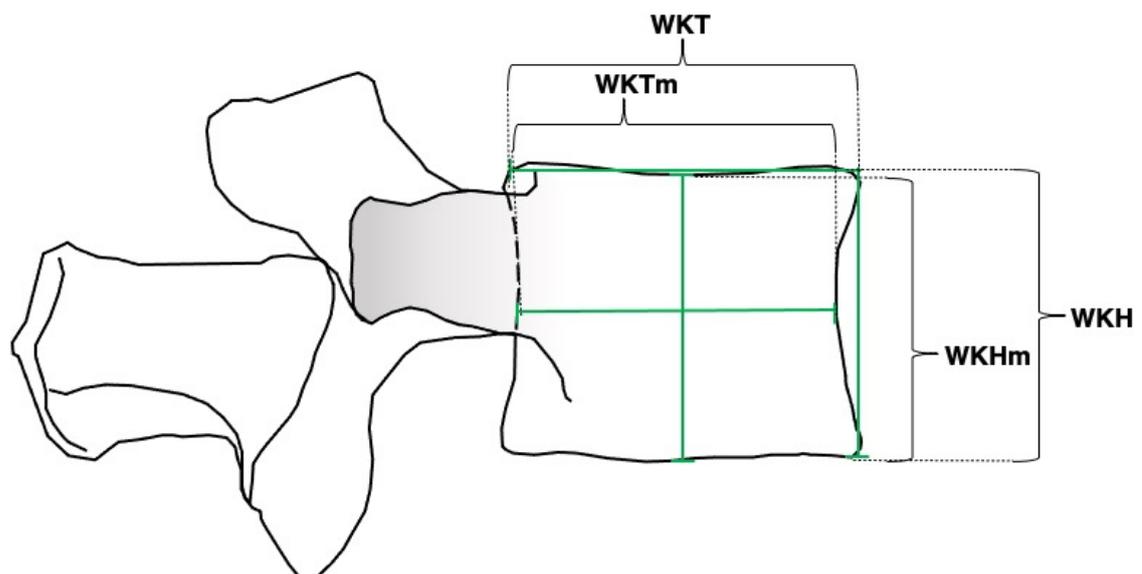


Abbildung 5 Die Messpunkte am Wirbelkörper im sagittalen Profil anhand eines schematischen Wirbels. Wirbelkörperhöhe der Vorderkante (WKH) und medial (WKHm). Wirbelkörpertiefe an der oberen Endplatte (WKT) und medial (WKTm). (Eigene Abbildung)

Die erste Messung erfolgte aus dem Röntgenbild zum Zeitpunkt vor oder unmittelbar nach der Implantation. Ein Röntgenbild nach GFSI Implantation wurde für die Messung gewählt, falls die präoperative Aufnahme zu viel Rotation und Skoliose aufwies. Anschließend wurde jeweils ein Röntgenbild im jährlichen Verlauf für die nachfolgenden Messungen gewählt. Das letzte ausgemessene Röntgenbild sollte den Zustand nach Abschluss des GFSI

repräsentieren. Hierfür wurde entweder das letzte Bild mit GFSI oder das erste Bild nach darauf erfolgter dorsaler Spondylodese gewählt.

Für die kraniokaudalen Maße wurde die Höhe an der Vorderkante des Wirbelkörpers entlang, von der oberen Endplatte bis zur unteren Endplatte, gemessen (WKH). Die Höhe des Wirbelkörpers wurde ein zweites Mal an der Mitte des Wirbelkörpers, ungefähr parallel zur Vorderkante verlaufend, gemessen (WKHm).

Die dorsoventrale Tiefe des Wirbelkörpers wurde senkrecht zur Wirbelkörperhöhe in der Mitte des Wirbelkörpers (WKTm) und ein zweites Mal entlang der oberen Endplatte (WKT) gemessen.

#### 2.4.4 Bestimmung der Wirbelkörpervolumina

Mithilfe des Programms Philips intellispace 2015© koninklijke der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie der UKSH Kiel wurden aus den CT-Untersuchungen die Volumina der Wirbelkörper erhoben. Hierfür wurden die die Wirbelkörper im „Volume Explorer“ mithilfe des Werkzeugs „Clip & 3D Segmentation“ über ein Regionen-basiertes Segmentierungsverfahren (ROI-Segmentation) interaktiv von Hand markiert. Die einzelnen Wirbelkörper der Brust- und Lendenwirbelsäule wurden daraufhin anhand der Markierungen vom Programm dreidimensional rekonstruiert. Die Markierung reichte an den äußeren Rand der Kortikalis eines Wirbelkörpers und endete dorsal am Pedikelansatz (Abbildung 6). Aus den Rekonstruktionen der Wirbelkörper ohne die Anteile des Wirbelbogens wurden anschließend die Volumina digital mithilfe des programmeigenen Volumenrechners einzeln bestimmt. Die Bildschirmansicht ist in Abbildung 7 dargestellt.

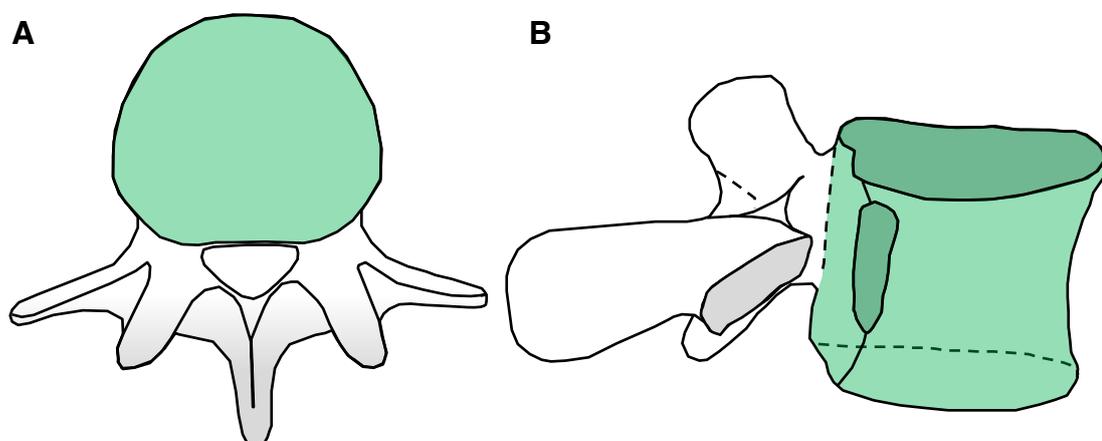


Abbildung 6 Volumenbestimmung der Wirbelkörper. Schematische Darstellung eines Lendenwirbels und des Auswahlbereichs für die Messungen (grün). Ansicht von oben (A) und schräg-seitlich mit Blick auf das Wirbelloch (B). (Eigene Abbildung)

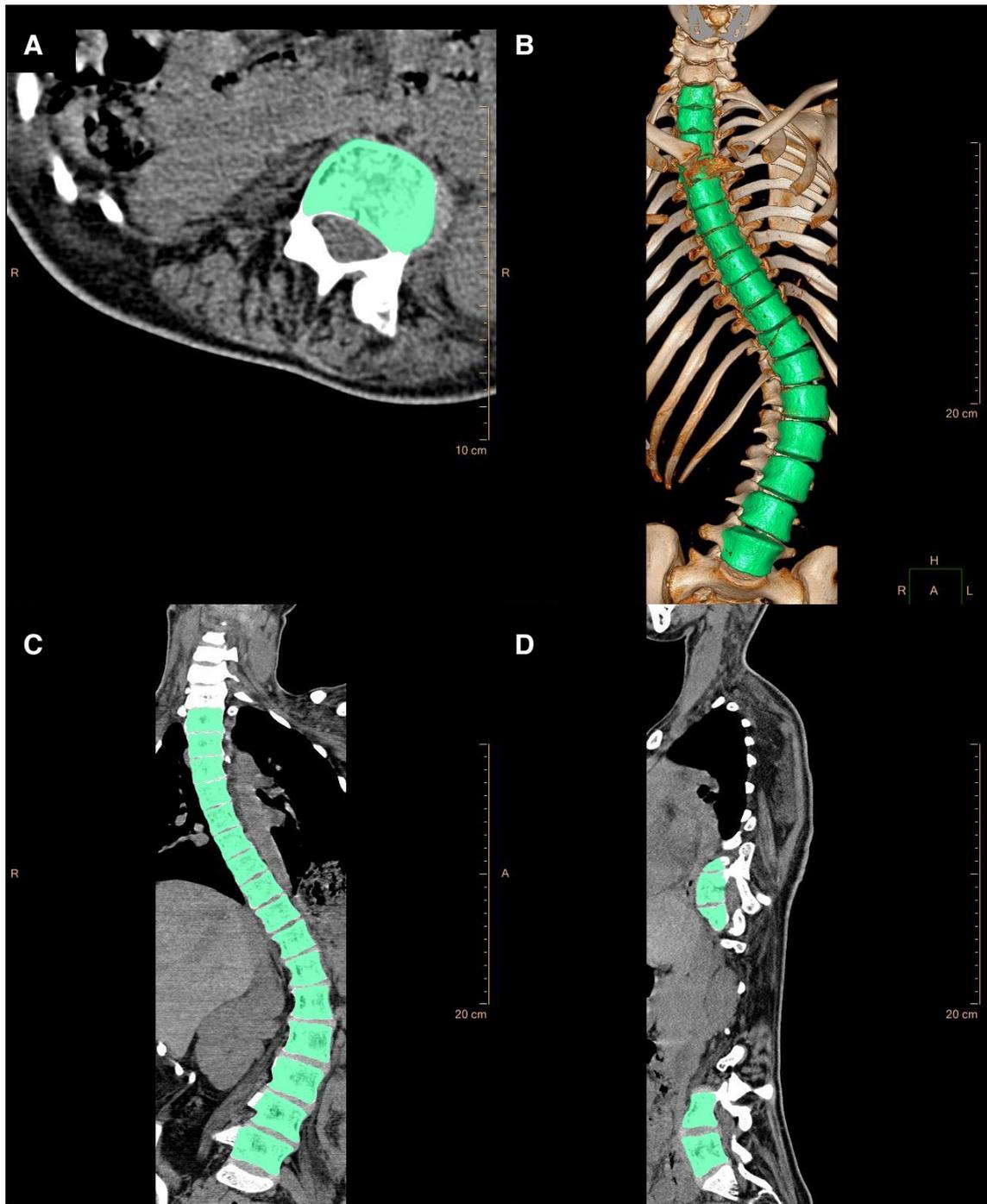


Abbildung 7 Dreidimensionale Rekonstruktion der Wirbelkörper BWK 1 – LWK 5 mithilfe des Programms Philips intellispace 2015© im Bearbeitungsmodus. A: transaxiale Schicht; B: 3D Rekonstruktion des knöchernen Skeletts; C: koronare Schicht; D: sagittale Schicht. Wirbelkörper (grün)

### 2.4.5 Bestimmung der Pedikeldurchmesser

Auf Grundlage der präoperativen Computertomographien der Wirbelsäule wurden für die Planung der dorsalen Spondylodese die Länge und der Durchmesser der Pedikel beginnend bei BWK 2 bis LWK 5 jeweils beidseits in der Einheit 1,00 Millimeter bestimmt. Die Wirbelkörper wurden für die Messung auf Höhe der Pedikel paraaxial im CT eingestellt. Die Messung erfolgte innerhalb der inneren Kortikalisgrenze auf mittlerer Länge des Pedikels rechtwinklig zu seiner Längsachse (s. Pfeile in Abbildung 8). Der Wert Null für den Pedikeldurchmesser ergab sich, wenn dort kein spongiöser Knochen im CT abgebildet wurde und die inneren Kortikalisgrenzen im Bild aneinander lagen (Abbildung 8-B). Verglichen wurden sowohl die Pedikel der unterschiedlichen Abschnitte der Wirbelsäule als auch die Richtung der Konvexität der Krümmung.

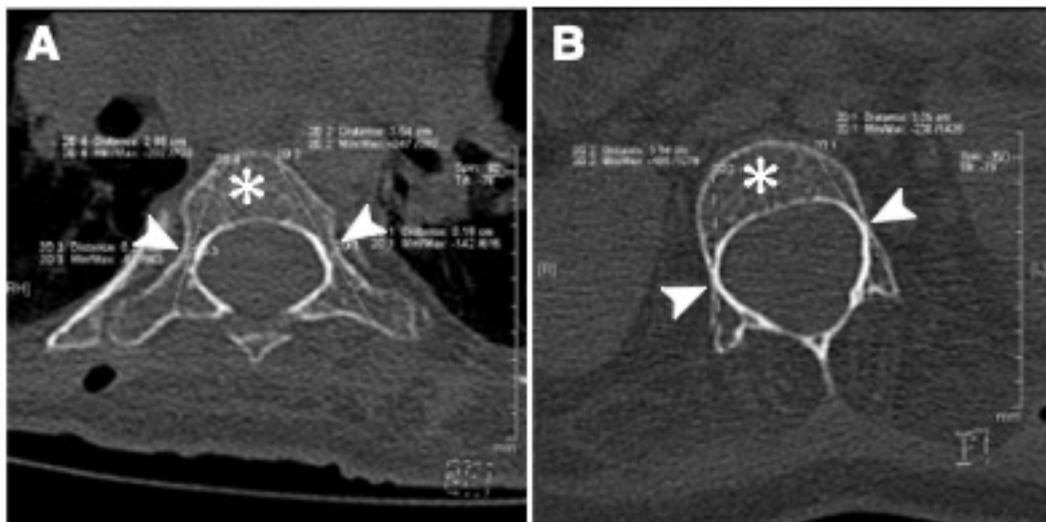


Abbildung 8 Computertomographie in axialer Einstellung eines 13-jährigen Patienten mit SMA. Zu sehen sind für die Erkrankung charakteristische kleine Wirbelkörper (\*) und schmale Pedikel (Pfeile) auf Höhe des siebten Brustwirbelkörpers (A) und des dritten Lendenwirbelkörpers (B).

## 2.5 Statistische Auswertung

### 2.5.1 Datendokumentation

Alle ermittelten Werte wurden in Tabellen in Excel 2019 Microsoft® Office Version 16.42 der Firma Microsoft Corporation (Redmond, Vereinigte Staaten) übertragen.

### 2.5.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und Darstellung erfolgte mit dem Programm GraphPad Prism 8.4.0 der Firma *GraphPad Software* ©2018 (San Diego, Vereinigte Staaten).

Der Vergleich der Morphometrie im Zeitverlauf bei Behandlung mit GFSI wurde über den Wilcoxon *matched paired test* für nicht-normalverteilte Daten mit einem 95% Konfidenzintervall ausgewertet.

Für den Vergleich der übrigen Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test für nicht-normalverteilte, ungepaarte Daten angewandt.

Das Signifikanzniveau der Unterschiede der Studien- und Kontrollgruppe wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt und mit \*  $< 0,05$ , \*\*  $< 0,01$  und \*\*\*  $< 0,001$  gekennzeichnet.

Zur Visualisierung wurden die Ergebnisse in Box-Whisker-Plot Diagrammen und Tabellen unter Angabe der oberen, unteren und medianen Quartile und der Minimal- und Maximalwerte dargestellt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenspezifische Daten

Die Analyse der drei Teilaspekte der Studie erfolgte aus einem Patientenkollektiv von 43 Patient\*innen mit SMA und neuromuskulärer Skoliose und 30 gesunden Kindern.

#### 3.1.1 Studiengruppen mit SMA

In der Studiengruppe hatten zwei Kinder eine SMA vom Typ 1, 39 vom Typ 2 und zwei eine Typ 3 Erkrankung. Es waren 24 (56%) weiblichen Geschlechts und 19 (44%) männlich, was einem Geschlechterverhältnis (männlich : weiblich) von 0,79 entspricht. Das Geschlecht divers war bei keinem Kind in der Studiengruppe oder der Vergleichsgruppe angegeben worden. Die Übersicht der Einteilung der Kohorten nach Fragestellung, Geschlecht, Altersverteilung und dem Cobb-Winkel als Parameter für die Deformität der Wirbelsäule ist in Tabelle 2 aufgeführt. Die Altersverteilung in den Kohorten für die unterschiedlichen Teilaspekte der Auswertung und die Analyse der einzelnen Wirbel wurde verglichen und geprüft. Sie wiesen an keiner Stelle Unterschiede von statistischer Signifikanz auf.

Bei der Erstimplantation eines mitwachsenden Systems erhielten fünf der 24 Patient\*innen zunächst ein GFSI vom Typ VEPTR™ und 19 Patient\*innen ein MAGEC®-System. Von den Patient\*innen mit einem VEPTR™-Implantat wurde bei vier Kindern im Therapieverlauf auf ein MAGEC®-System gewechselt. Zum letzten Zeitpunkt der Analyse der Daten war die Behandlung bei 15 Patient\*innen mit GFSI bereits abgeschlossen. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum der Implantate betrug zum letzten Zeitpunkt der Auswertung in der Studiengruppe durchschnittlich 4,5 Jahre, wobei der kürzeste Beobachtungszeitraum 1,9 Jahre und der längste 8,9 Jahre betrug. Bei einer Patientin erfolgte die Weiterbehandlung nach 2,3 Jahren mit GFSI in einem externen Haus.

Bei 19 Kindern des Studienkollektivs wurde aufgrund des Alters, des Deformitätenausmaßes und einer späten Erstvorstellung, primär die Indikation zur Wirbelsäulenversteifung gestellt. Diese wurden der Gruppe „ohne GFSI“ zugeordnet. Bei drei Kindern lagen lediglich präoperative Röntgenbilder, ohne eine CT-Bildgebung zur Auswertung vor. Die Daten dieser Patient\*innen konnten nur für den Teilaspekt der Morphometrie der Wirbelkörper eingeschlossen werden. Drei weitere Kinder erhielten vorrangig eine CT-Untersuchung ohne eine konventionelle Röntgenbildgebung in zwei Ebenen. Diese wurden lediglich in der Auswertung des Volumens in der Gruppe „ohne GFSI“ analysiert.

Angeborene Besonderheiten der Wirbelsäule waren bei zwei Patienten die Existenz eines sechsten lumbalen Wirbelkörpers, bei einem Patienten ein sakralisierter fünfter Lendenwirbelkörper, bei einem Patienten ein Keilwirbel bei LWK 1 und bei einer Patientin eine, drei Wirbelkörper betreffende Bogenschlussstörung.

Tabelle 2 Studienkollektiv der Kinder mit SMA nach Alter und Geschlecht, Behandlung und Wirbelsäulenverkrümmung in den Studiengruppen und Untergruppen.

	<b>Alter</b> <b>(Ø-Alter; ±)</b>	<b>Behandlung</b>	<b>Skoliosenausmaß</b> <b>(Cobb -Winkel in °)</b>
<i>Röntgenanalyse</i>			
Ohne GFSI (n = 19; 12w/7m)	13,2 ± 1,9	Konservativ oder keine Behandlung	94,4 ± 34,6 <sup>2</sup>
Mit GFSI <sup>1</sup> (n = 24; 12w/12m)	12,4 ± 3,0	GFSI; Ø-Alter bei Erstimplantation 7,9 ± 1,9 Jahre	43,4 ± 23,2 <sup>2</sup>
Untergruppen- analyse mit GFSI (n = 18; 8w/10m)	7,5 ± 1,6	Erstimplantation	65,6 ± 20,7
	9,5 ± 1,6	<i>Follow-up</i> für ~ 2 Jahre (1,9 ± 0,2)	31,8 ± 17,5
	11,8 ± 1,7	<i>Follow-up</i> für > 4 Jahre (4,2 ± 0,3)	44,5 ± 23,7
<i>CT Volumenanalyse</i>			
Ohne GFSI (n = 16; 11w/5m)	13,5 ± 1,5	Konservativ oder keine Behandlung	92,7 ± 33,14
Mit GFSI (n = 16; 7w/9m)	13,1 ± 0,9	Tragedauer des GFSI im Ø 4,5 ± 1,4 Jahre	59,9 ± 24,5

Ø = Durchschnitt; ± = Standardabweichung; n = Anzahl; w = weiblich, m = männlich; <sup>1</sup>Endauswertung; <sup>2</sup>vor Spondylodese

### 3.1.2 Gesunde Vergleichsgruppe

In der Vergleichsgruppe waren 11 (37%) Kinder weiblich und 19 (63%) Kinder männlich, was einem Geschlechterverhältnis (männlich : weiblich) von 1,73 entspricht. Für die Auswertung war auf 18 Röntgenbildern nur die Lendenwirbelsäule, auf acht nur die Brustwirbelsäule und auf fünf sowohl die Brust- als auch die Lendenwirbelsäule abgebildet. Die Gründe für die Durchführung einer Bildgebung waren bei 14 Kindern eine Prellung der Wirbelsäule, bei elf Kindern Lumbago, bei zwei Kindern eine Kontrolle nach vorangegangenen Wirbelsäulentrauma und bei jeweils einem Kind eine Spondylolysthesis vera, ein Limbus vertebrae und eine Arachnoidalzyste.

## 3.2 Wirbelkörper

Die vier Messungen der Morphometrie jeden Wirbelkörpers im seitlichen Röntgenbild sowie deren Korrelation wurden hinsichtlich der verschiedenen Subgruppen und Teilaspekte ausgewertet und analysiert.

Die Grafiken beinhalten die Auswertung der Auswirkungen in Abhängigkeit der Behandlung mit GFSI sowie deren Tragedauer und die Auswirkungen auf das Volumen. Zusätzlich aufgezeigt werden die Auswirkungen in Abhängigkeit der SMA-Erkrankung im Wachstumsalter und im Vergleich zu gesunden Kindern.

Die Anzahl der, pro Wirbelsäulenabschnitt in die Auswertung eingeflossenen Wirbel ist auf der Abszissenachse hinter der Wirbelbezeichnung in Klammern (ohne GFSI/mit GFSI) aufgeführt. Grund für die variable Anzahl der Messwerte je Wirbelsäulenabschnitt waren eine unterschiedlich hohe Anzahl an gemessenen und nicht gemessenen Wirbelkörpern im Röntgenbild. Wirbelkörper wurden im seitlichen Bild nicht gemessen, wenn die Sichtbarkeit im Röntgenbild bei Adipositas oder unscharfen Bildern eingeschränkt war, die Wirbel stark rotiert oder gekippt waren oder es Überlagerungen durch Implantate in der Röntgenprojektion gab.

### 3.2.1 Morphometrie in Abhängigkeit zur Behandlungsmethode

Verglichen wurden die Wirbel der Kinder mit GFSIs nach einer Tragedauer der Implantate von im Durchschnitt  $4,5 \pm 1,5$  Jahren mit Wirbeln der Kinder ohne vorheriges GFSI. In der Gruppe mit GFSI waren 24 Kinder. Das durchschnittliche Alter in Jahren betrug  $12,5 \pm 1,8$ . In der Gruppe ohne vorheriges GFSI waren 15 Kinder im Alter von durchschnittlich  $13,6 \pm 2,0$  Jahren.

Die Analyse der Höhe der Wirbelkörper in Abhängigkeit von der Behandlungsmethode der Skoliose ist in Abbildung 9 (anterior) und Abbildung 10 (medial) dargestellt. An der Vorderkante der Wirbelkörper wurden keine Unterschiede beider Gruppen festgestellt. Bei der medial gemessenen Höhe war einzig der oberste Brustwirbelkörper bei der Gruppe mit GFSI kleiner als bei der Gruppe ohne GFSI. Dieser Unterschied war mit  $p < 0,05$  signifikant, bei einer Anzahl von drei Messwerten der Gruppe ohne GFSI und zwölf mit GFSI, was kleinen Fallzahlen entspricht. Bei den übrigen Wirbelkörpern wiesen die beiden Gruppen bei dieser Messung (medial) ebenfalls keine Unterschiede auf.

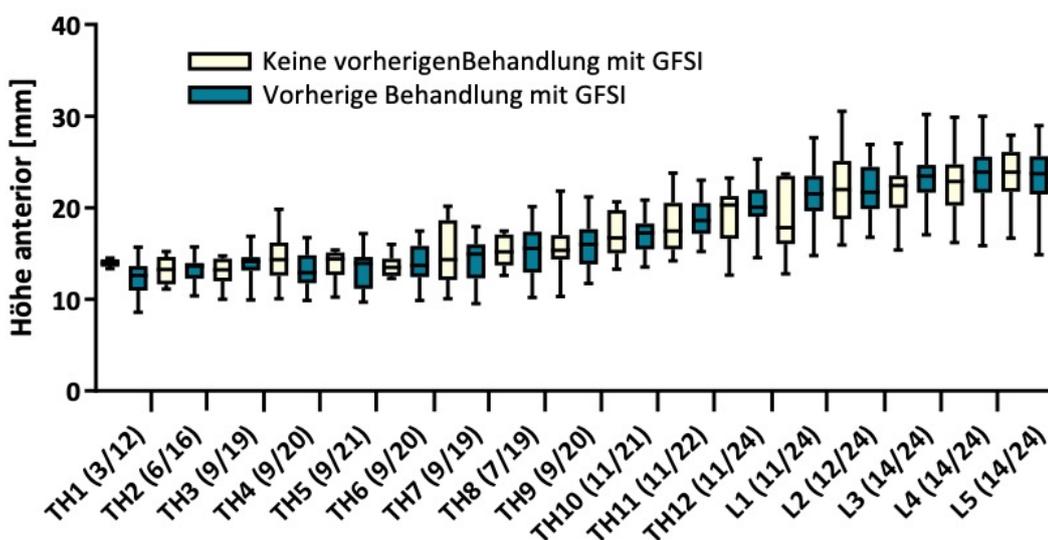


Abbildung 9 Vergleich der Höhe der Wirbelkörpervorderkante (WKH) von SMA-Kindern mit GFSI und ohne GFSI. Analyisierte Wirbelanzahl je Wirbelsegment (ohne GFSI/mit GFSI). Angabe der Brustwirbel (TH) und Lendenwirbel (L).  $p < 0,05$ (\*)

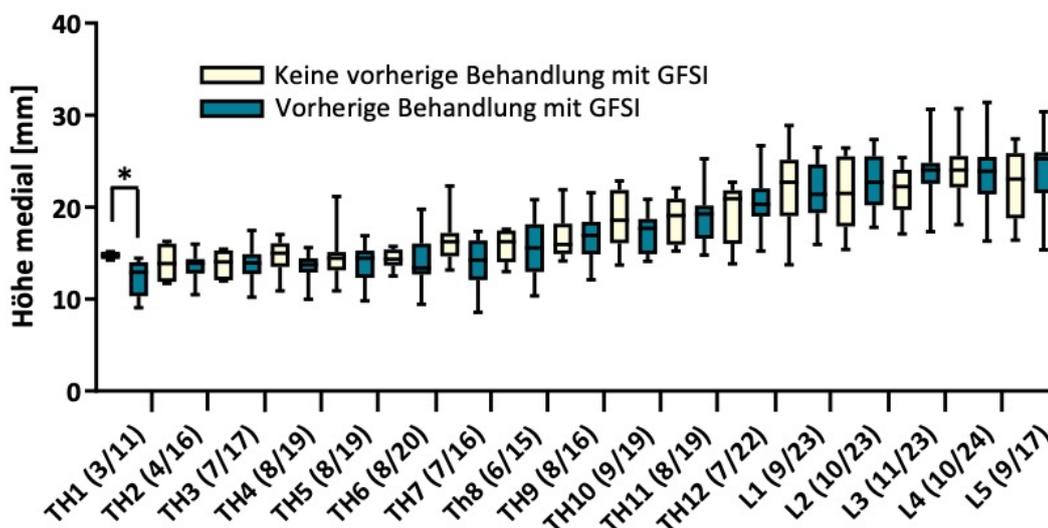


Abbildung 10 Vergleich der Höhe der Wirbelkörpermitte (WKHm) von SMA-Kindern mit GFSI und ohne GFSI. Analyisierte Wirbelanzahl je Wirbelsegment (ohne GFSI/mit GFSI). Angabe der Brustwirbel (TH) und Lendenwirbel (L).  $p < 0,05$ (\*)

Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen hinsichtlich der Tiefe der Wirbelkörper. Diese sind nachfolgend in Abbildung 11 (obere Endplatte) und Abbildung 12 (medial) graphisch dargestellt. Beginnend bei BWK 8 – 12 der Brustwirbelsäule und bei allen Wirbeln der Lendenwirbelsäule wiesen die Kinder mit GFSI-Behandlung geringere Tiefen an der oberen Endplatte auf. Diese Abweichungen waren mit  $p < 0,05$  signifikant. Medial gemessen zeigte sich ein ähnliches Ergebnis mit den Signifikanzen bei den Brustwirbelkörpern BWK 7 – 9 und BWK 11 und 12 sowie den Lendenwirbelkörpern LWK 1, 2, 4 und 5.

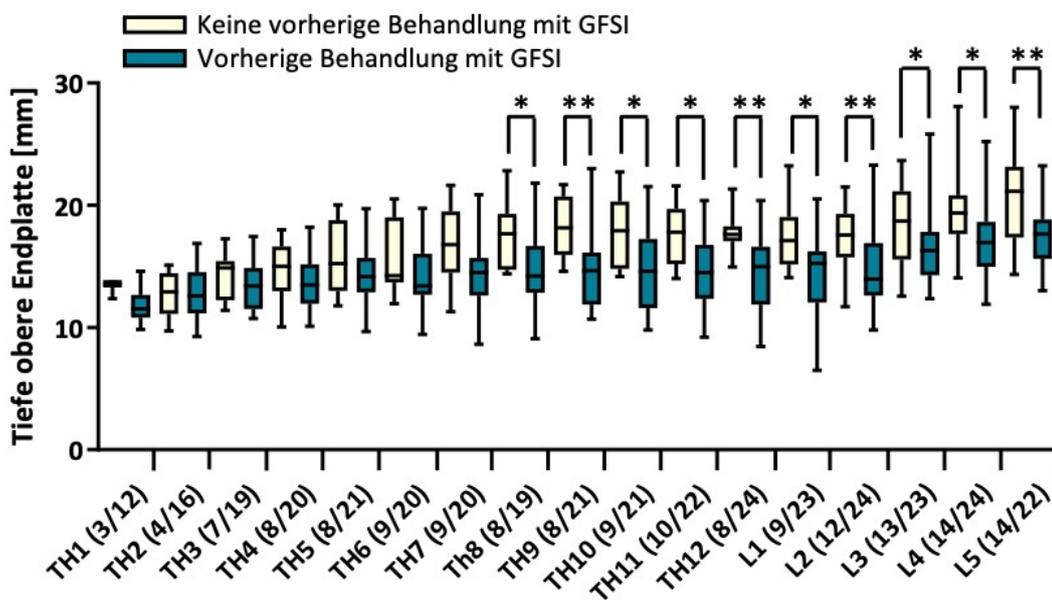


Abbildung 11 Vergleich der Wirbelkörpertiefe der oberen Endplatte (WKT) von SMA-Kindern mit GFSI und ohne GFSI. Analyierte Wirbelanzahl je Wirbelsegment (ohne GFSI/mit GFSI). Angabe der Brustwirbel (TH) und Lendenwirbel (L).  $p < 0,05$ (\*);  $p < 0,01$ (\*\*)

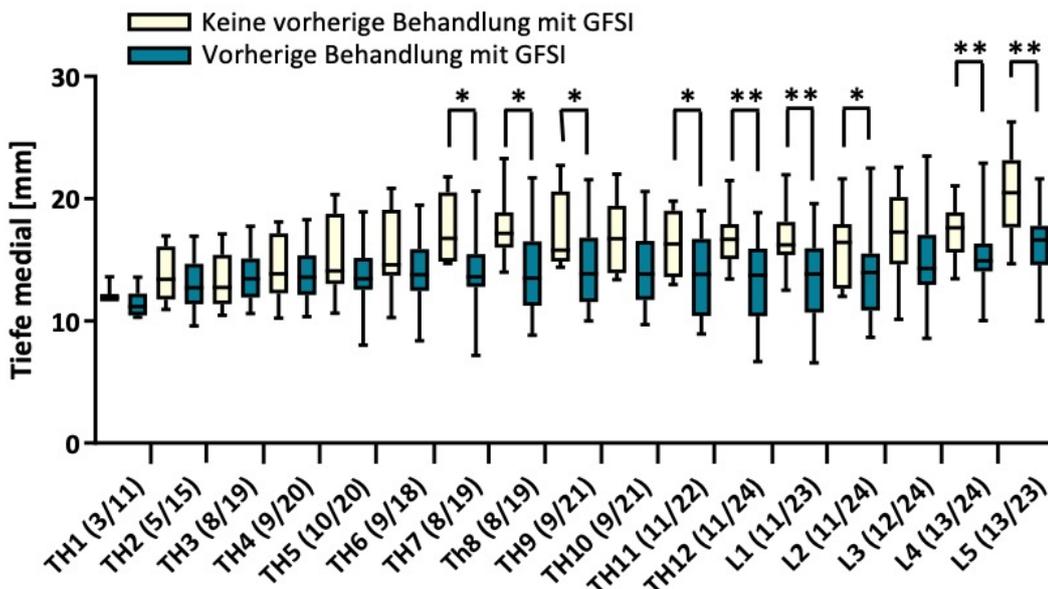


Abbildung 12 Vergleich der Wirbelkörpertiefe medial (WKTm) von SMA-Kindern mit GFSI und ohne GFSI. Analyisierte Wirbelanzahl je Wirbelsegment (ohne GFSI/mit GFSI). Angabe der Brustwirbel (TH) und Lendenwirbel (L).  $p < 0,05$ (\*);  $p < 0,01$ (\*\*)

Für den morphologischen Vergleich der Wirbelkörper wurden die Abmessungen der Höhe zur Tiefe miteinander korreliert. Bei einem Verhältnis von 1 entsprach die Höhe der Tiefe, bei einem Verhältnis  $> 1$  waren die Wirbelkörper höher als tief und bei  $< 1$  tiefer als hoch. In Abbildung 13 ist das Seitenverhältnis der Vorderkante der Wirbelkörper zur Tiefe an der oberen Endplatte auf der Ordinatenachse aufgetragen. Dieses lag in beiden Gruppen für die Brustwirbel bei ungefähr 1, mit einer Tendenz zu tieferen als hohen Wirbelkörpern. Bei der Gruppe mit vorherigem GFSI war die Ausprägung hin zu schmalen hohen Wirbelkörpern ab BWK 11 eindeutiger als bei Kindern ohne vorheriges GFSI. Medial zeigten sich hingegen weniger Wirbelabschnitte signifikant (Abbildung 14).

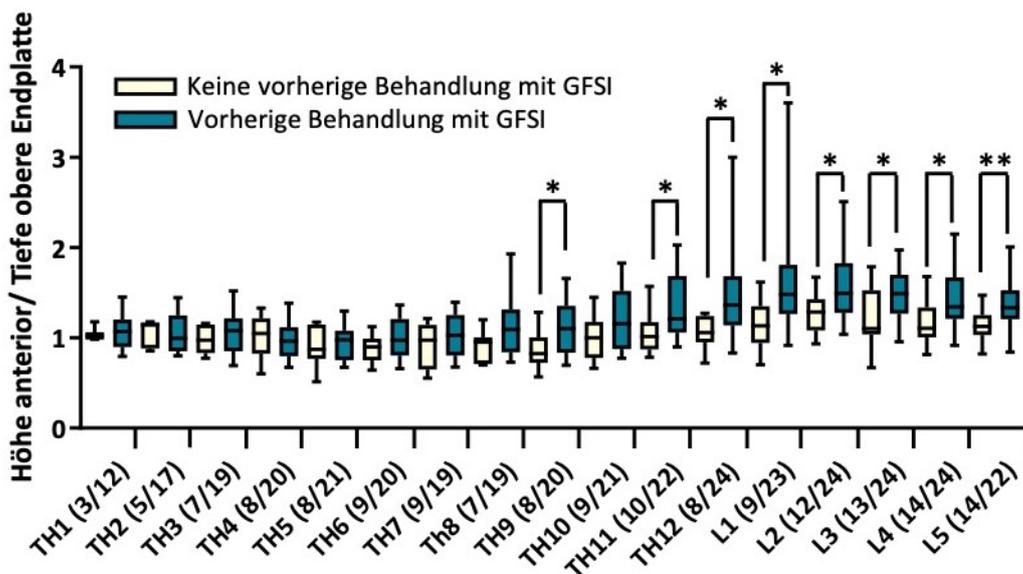


Abbildung 13 Korrelation der Höhe der Wirbelkörpervorderkante zur Tiefe der oberen Endplatte (WKH/WKT) von SMA-Kindern mit GFSI und ohne GFSI. Analyisierte Wirbelanzahl je Wirbelsegment (ohne GFSI/mit GFSI). Angabe der Brustwirbel (TH) und Lendenwirbel (L).  $p < 0,05(*)$ ;  $p < 0,01(**)$

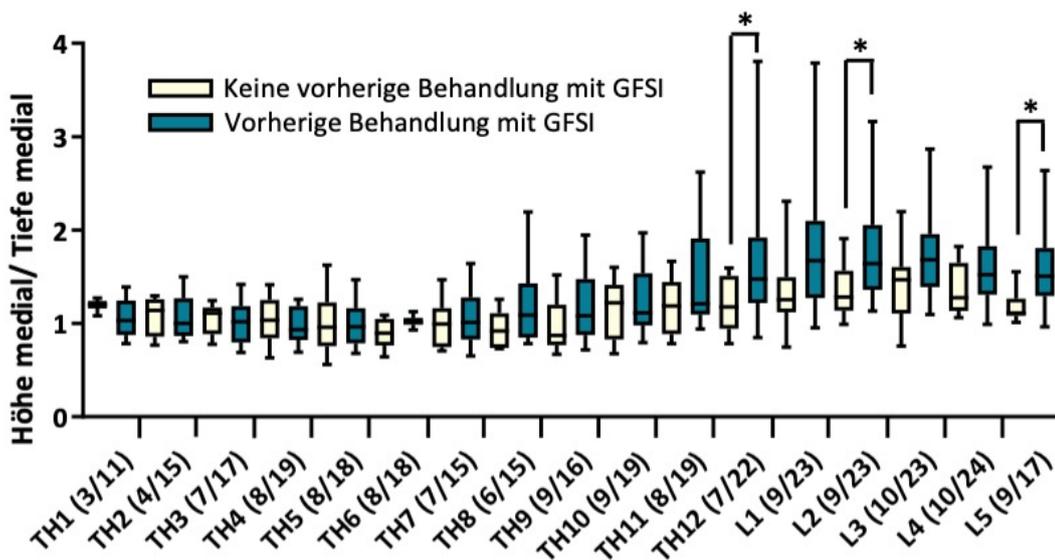


Abbildung 14 Korrelation der Wirbelkörperhöhe medial und der Tiefe medial (WKHm /WKTm) von SMA-Kindern mit GFSI und ohne GFSI. Analyisierte Wirbelanzahl je Wirbelsegment (ohne GFSI/mit GFSI). Angabe der Brustwirbel (TH) und Lendenwirbel (L).  $p < 0,05(*)$

### 3.2.2 Morphometrie in Abhängigkeit zur Tragedauer der GFSI

Die Morphometrie der Wirbelkörper im Zeitverlauf wurde anhand von 18 Patient\*innen von der Erstimplantation des GFSI über einen Beobachtungszeitraum von mindestens 3,95 Jahren verglichen. Hierfür wurde der Wilcoxon-Test für gepaarte, nicht-normalverteilte Daten angewandt. Der Zeitpunkt der Implantation wurde als Ausgangswert festgelegt und mit den Kontrollen nach zwei und vier Jahren Behandlungsdauer auf Veränderungen

überprüft. Das hierfür ausgewertete Röntgenbild der Wirbelsäule wurde in einem Intervall von 20 Tagen vor bis 11 Tagen nach der Erstimplantation angefertigt. Bei einer Patientin wurde die Bildgebung ausnahmsweise von vier Wochen vor Implantation und bei einem Patienten 3,6 Monate nach der Operation verwendet, da die initialen Röntgenbilder die Messkriterien nicht erfüllten. Das durchschnittliche Alter der Kinder betrug zu diesem Zeitpunkt  $7,5 \pm 1,6$  Jahre. In der zweiten Analyse nach einer Tragedauer des GFSIs von etwa  $1,9 \pm 0,2$  Jahren waren die Kinder durchschnittlich  $9,5 \pm 1,6$  Jahre alt. Zum letzten Zeitpunkt der Analyse der Kohorte, nach durchschnittlich  $4,2 \pm 0,3$  Jahren mit GFSI betrug das Alter in Jahren  $11,8 \pm 1,7$  Jahre.

In der Auswertung konnten, beginnend bei BWK 3, signifikante Zunahmen der Wirbelkörperhöhe bei GFSI-Trägern über die Zeit beobachtet werden (Abbildung 15). Dies betraf insbesondere die Kontrolle nach vier Jahren Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert mit einem Signifikanzniveau zwischen  $p < 0,01$  und  $p < 0,001$ . In der Analyse nach zwei Jahren fanden sich ebenfalls Signifikanzen von  $p < 0,05$  thorakolumbal beginnend bei BWK 7 und zusätzlich bei BWK 3.

Es konnte eine Wirbelkörperlängenzunahme von durchschnittlich 25,6 mm in der Lendenwirbelsäule (LWK 1 – 5) beobachtet werden. Dies entspricht einem Wachstum von 6,1 mm pro Jahr. Im Durchschnitt nahm die Höhe eines einzelnen Lendenwirbels um 5,1 mm zu, mit einem jährlichen Wachstum von durchschnittlich 1,2 mm pro Wirbel.

In der oberen Brustwirbelsäule (BWK 2 – 6) zeigte sich eine Wirbelkörperlängenzunahme von insgesamt 13,2 mm und 2,6 mm pro Wirbel mit einer Wachstumsgeschwindigkeit von 0,6 mm pro Jahr. Da lediglich ein gepaarter Wert für den Wirbel BWK 1 vorlag, wurde dieser nicht mit in diese Angaben einbezogen. In der unteren Brustwirbelsäule (BWK 7 – 12) betrug die Höhenzunahme insgesamt 21,7 mm und 3,6 mm pro Wirbel mit einer Wachstumsgeschwindigkeit von 0,9 pro Jahr. Das Wachstum in der Lendenwirbelsäule (LWK 1 – 5) erfolgte nahezu konstant mit 49,6 % der gesamt gemessenen Höhe bei Halbzeit des Beobachtungszeitraums. In der oberen Brustwirbelsäule erfolgte hingegen nur 29,9 % des Wachstums in den ersten zwei Jahren und 44 % im Bereich der unteren Brustwirbelsäule.

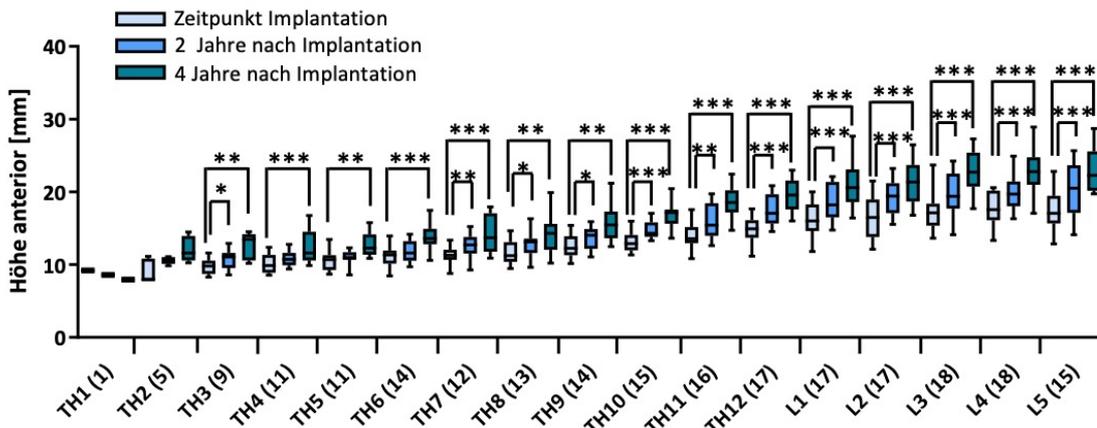


Abbildung 15 Die Höhe Wirbelkörpervorderkante (WKH) im Zeitverlauf bei GFSI-Trägern zu den Zeitpunkten der Implantation, nach zwei Jahren und nach vier Jahren Behandlungsdauer. In Klammern ist die analysierte Patientenzahl pro Wirbel angegeben. Angabe der Brustwirbel (TH) und Lendenwirbel (L). Die Fehlerbalken entsprechen dem 95%-Konfidenzintervall.  $p < 0,05$ (\*);  $p < 0,01$ (\*\*);  $p < 0,001$ (\*\*\*)

Abbildung 16 zeigt die Höhe medial bei GFSI-Trägern, welche während des Behandlungszeitraums von vier Jahren anstieg.

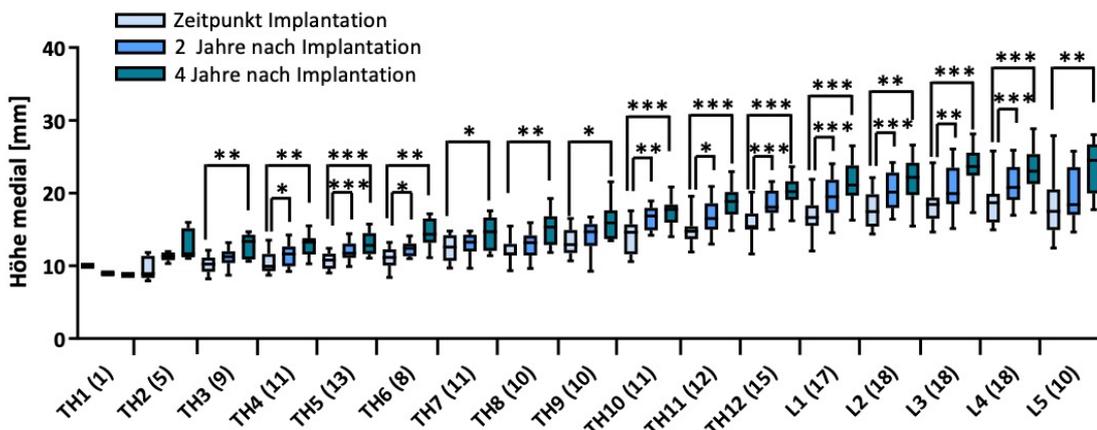


Abbildung 16 Die Wirbelkörperhöhe medial (WKHm) im Zeitverlauf bei GFSI-Trägern zu den Zeitpunkten der Implantation, nach zwei Jahren und nach vier Jahren Behandlungsdauer. In Klammern ist die analysierte Patientenzahl pro Wirbel angegeben. Angabe der Brustwirbel (TH) und Lendenwirbel (L). Die Fehlerbalken entsprechen dem 95%-Konfidenzintervall.  $p < 0,05$ (\*);  $p < 0,01$ (\*\*);  $p < 0,001$ (\*\*\*)

Während einer GFSI-Tragedauer von vier Jahren nach Implantation blieb die Tiefe der Wirbel überwiegend konstant (Abbildung 17). Signifikant zeigten sich die Tiefenzunahmen an der oberen Endplatte von LWK 5 zwei Jahre nach Implantation sowie von LWK 4 nach vier Jahren. Bei diesen beiden Wirbeln konnte eine Tiefenzunahme von durchschnittlich 1,4 mm (LWK 5) und 0,9 mm (LWK 4) nachgewiesen werden. Bei den übrigen Wirbelkörpern zeigte sich eine Tendenz zur Größenabnahme während des Beobachtungszeitraums von

durchschnittlich 0,5 mm (0,02 – 0,97) mit der größten Abnahme bei BWK 10, ohne dass diese signifikant waren. Die Tiefe der Wirbelkörper betrug in der Brustwirbelsäule zu Beginn der Behandlung durchschnittlich 14,6 mm ± 0,75 (12,7 – 15,4) und in der letzten Nachkontrolle 14,1 mm ± 0,7 (12,3 – 15). Die Wirbel der Lendenwirbelsäule waren zu Beginn im Durchschnitt 16,3 ± 0,5 (15,6 – 17,1) mm und nach vier Jahren 16,5 mm ± 1,3 (14,9 – 18,4) tief.

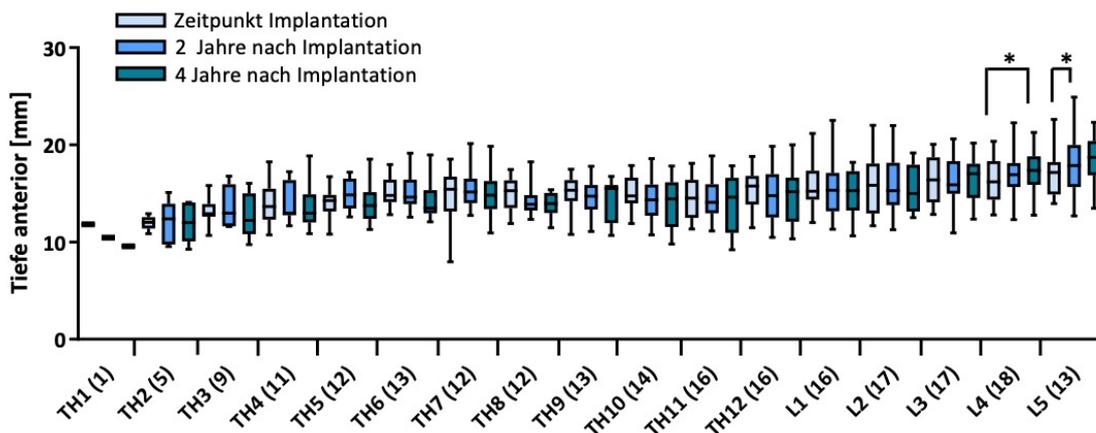


Abbildung 17 Die Wirbelkörpertiefe an der oberen Endplatte (WKT) im Zeitverlauf bei GFSI-Trägern zu den Zeitpunkten der Implantation, nach zwei Jahren und nach vier Jahren Behandlungsdauer. In Klammern ist die analysierte Patientenzahl je Wirbel angegeben. Angabe der Brustwirbel (TH) und Lendenwirbel (L). Die Fehlerbalken entsprechen dem 95%-Konfidenzintervall.  $p < 0,05$ (\*)

In der nachfolgenden Abbildung 18 ist die Analyse der Tiefe in der Mitte der Wirbelkörper aufgetragen. Es zeigte sich ein wechselndes Bild der verschiedenen Wirbelsäulenabschnitte mit sowohl Längenzunahmen der Tiefe einzelner Wirbelkörper, als auch geringere Werte im Vergleich zum Ausgangswert einiger Wirbelsäulenabschnitte.

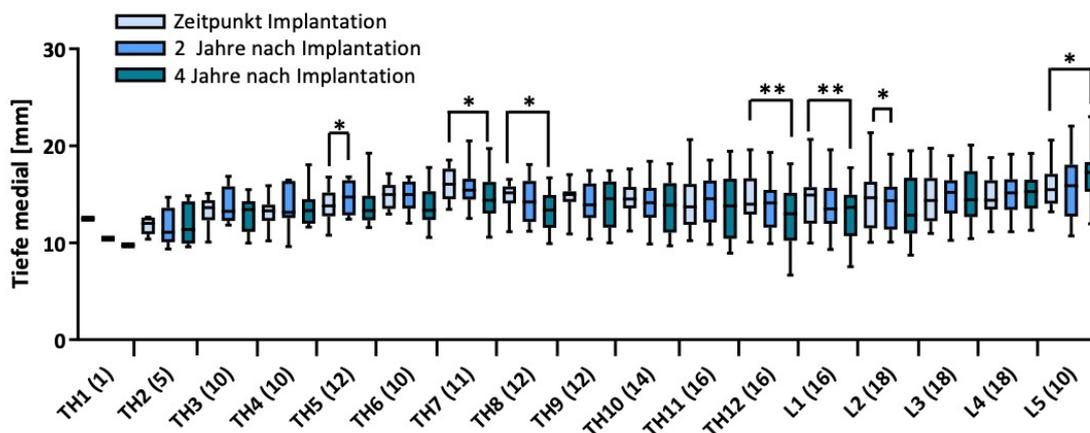


Abbildung 18 Die Wirbelkörpertiefe medial (WKT<sub>m</sub>) im Zeitverlauf bei GFSI-Trägern zu den Zeitpunkten der Implantation, nach zwei Jahren und nach vier Jahren Behandlungsdauer. In Klammern ist die analysierte Patientenanzahl je Wirbel angegeben. Angabe der Brustwirbel (TH) und Lendenwirbel (L). Die Fehlerbalken entsprechen dem 95%-Konfidenzintervall.  $p < 0,05$ (\*);  $p < 0,01$ (\*\*)

### 3.2.3 Morphometrie in Abhängigkeit zur SMA-Erkrankung

Die morphometrischen Messungen von Wirbelkörpern von 17 Kindern mit SMA vor GFSI Implantation wurden denen von 10 Kindern der gesunden Kontrollgruppe gegenübergestellt. Bei der Auswertung wurden ganz junge Kinder unter sieben Jahren ( $n = 7$ ) aus der SMA-Gruppe ausgeschlossen, um die Altersspannbreite zu reduzieren und somit eine bessere Vergleichbarkeit der Gruppen zu erreichen. Das Alter in Jahren betrug bei den Kindern mit SMA im Durchschnitt  $8,7 \pm 1,0$  Jahre, bei den Kindern ohne SMA im Durchschnitt  $9,1 \pm 1,6$  Jahre.

Die Höhe der Vorderkante der Wirbel war ab BWK 2 über der gesamten Wirbelsäule bei den SMA-Kindern kleiner als bei der Kontrollgruppe. Die Unterschiede waren ab BWK 3 mit  $p < 0,01$ (\*\*) und  $p < 0,001$ (\*\*\*) signifikant und werden in der Abbildung 19 veranschaulicht. Bei BWK 1 konnte keine signifikante Aussage getroffen werden. Für den Vergleich dieses Wirbelkörpers konnten nur zwei Messungen gesunder Kinder und sechs Messungen von Kindern mit SMA mit in die Auswertung eingeschlossen werden.

Im Durchschnitt war die vordere Wirbelkörperlänge bei SMA-Kindern  $2,8 \pm 0,6$  mm kleiner als bei gesunden Kindern. Mit lediglich 1,6 mm Unterschied wies der fünfte Lendenwirbelkörper die geringste Abweichung auf und der größte Unterschied mit 4 mm fand sich bei BWK 10.

Die mittlere Wirbelkörperhöhe (Abbildung 20) betrug bei gesunden Kindern durchschnittlich 16,8 mm bei mit einer Spannweite der Abmessungen von 12,1 – 21,6 mm und bei SMA-Kindern 14 mm mit Abmessungen von 10,4 – 18,7 mm.

Wie in der Abbildung 20 zu erkennen, zeigten sich diese Höhenunterschiede in der Mitte der Wirbelkörper zum Teil etwas weniger ausgeprägt. Bei BWK 6 und LWK 5 wurden hier keine signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen gefunden.

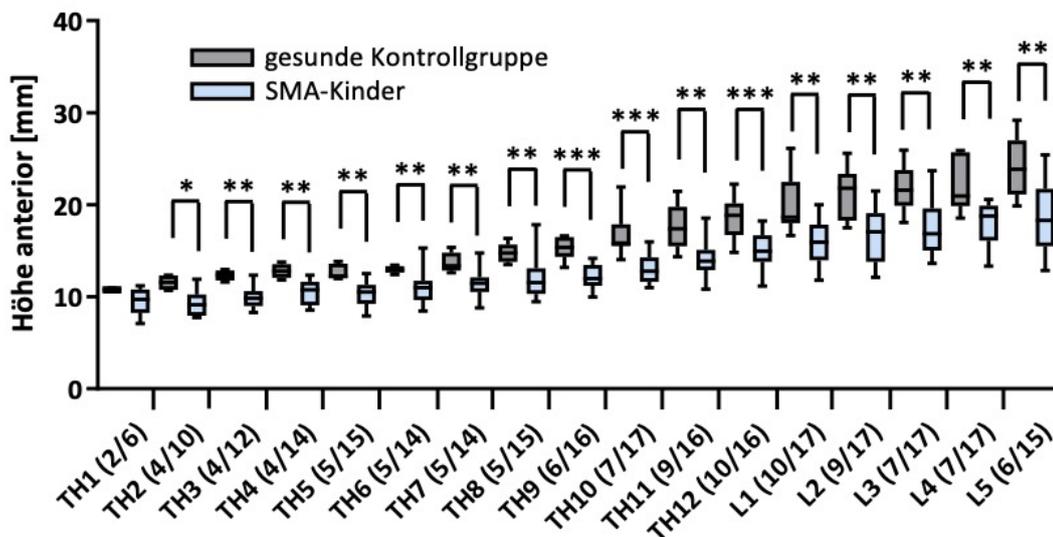


Abbildung 19 Höhe der Wirbelkörpervorderkante (WKH) von SMA-Kindern und gesunden Kindern unter elf Jahren. Analyierte Wirbelanzahl je Wirbelsegment (gesund/SMA). Angabe der Brustwirbel (TH) und Lendenwirbel (L).  $p < 0,05$ (\*);  $p < 0,01$ (\*\*);  $p < 0,001$ (\*\*\*)

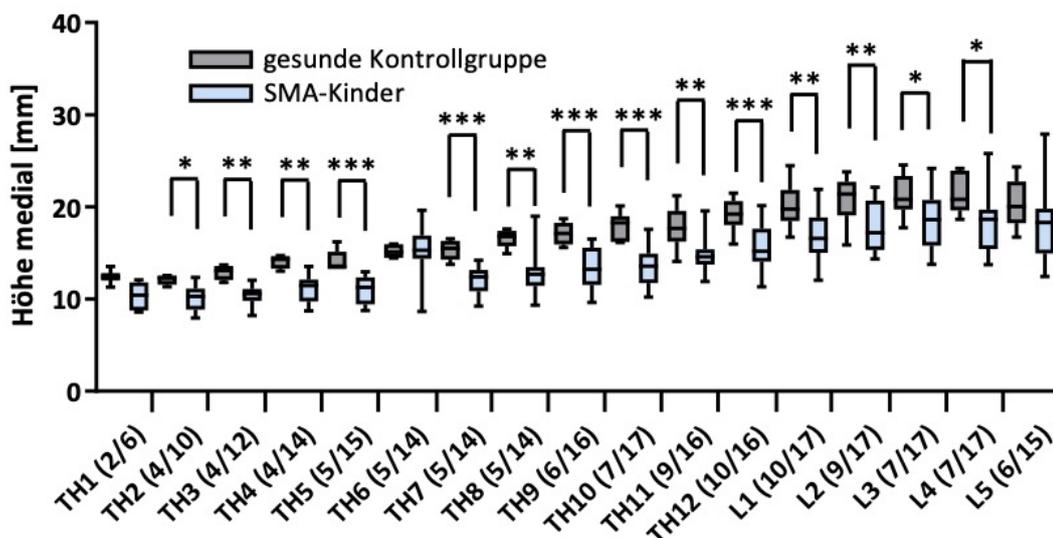


Abbildung 20 Höhe der Wirbelkörper medial (WKHm) von SMA-Kindern und gesunden Kindern unter elf Jahren. Analyierte Wirbelanzahl je Wirbelsegment (gesund/SMA). Angabe der Brustwirbel (TH) und Lendenwirbel (L).  $p < 0,05$ (\*);  $p < 0,01$ (\*\*);  $p < 0,001$ (\*\*\*)

Ab dem zweiten Brustwirbelkörper wiesen Kinder mit SMA-Erkrankung geringere Tiefen der Wirbelkörper auf. In Abbildung 21 ist zu sehen, dass die Ausprägung dieser Differenzen im Verlauf der Wirbelsäule nach kaudal zunahm und dazu führten, dass die kleinsten Lendenwirbel gesunder Kinder größer als die größten Lendenwirbel von SMA-Kindern waren. Kinder mit SMA wiesen in diesem Alter eine ähnliche Tiefe über der gesamten Wirbelsäule auf, wohingegen diese bei gesunden Kindern in Richtung Sakrum anstieg.

Die Tiefe der Wirbelkörper betrug bei den gesunden Kindern 24,7 (17,6 – 32) mm und war in der SMA-Gruppe durchschnittlich um 9,5 (4,2 – 15,5) mm geringer und betrug dort 15,3 (11,9 – 17,1) mm. Die Abweichung war in der Brustwirbelsäule weniger ausgeprägt als in der Lendenwirbelsäule.

Im medialen Bereich der Wirbelkörper war das Resultat ähnlich und ist in Abbildung 22 abgebildet.

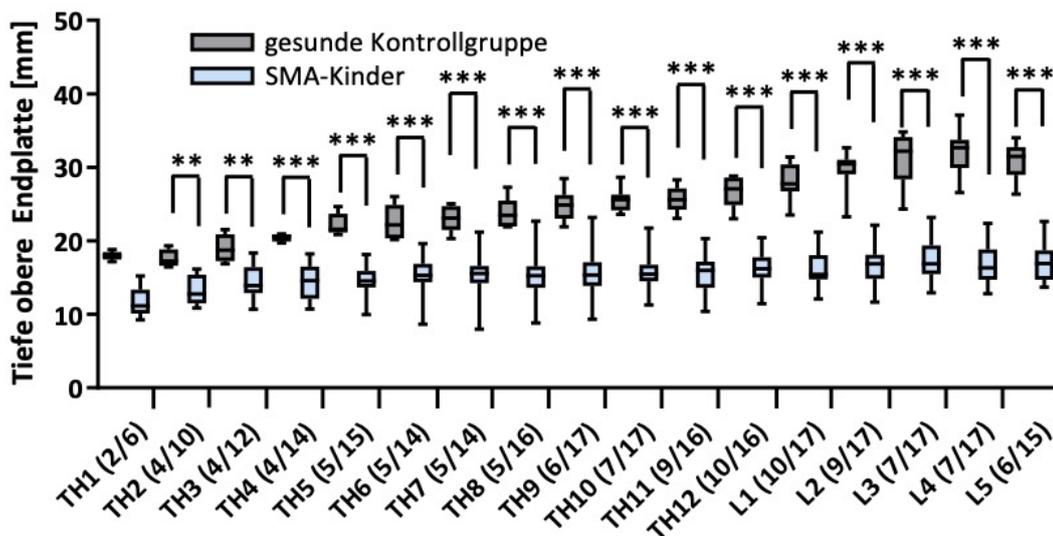


Abbildung 21 Tiefe der Wirbelkörper an der oberen Endplatte (WKT) von SMA-Kindern und gesunden Kindern unter elf Jahren. Analytierte Wirbelanzahl je Wirbelsegment (gesund/SMA). Angabe der Brustwirbel (TH) und Lendenwirbel (L).  $p < 0,05$ (\*);  $p < 0,01$ (\*\*);  $p < 0,001$ (\*\*\*)

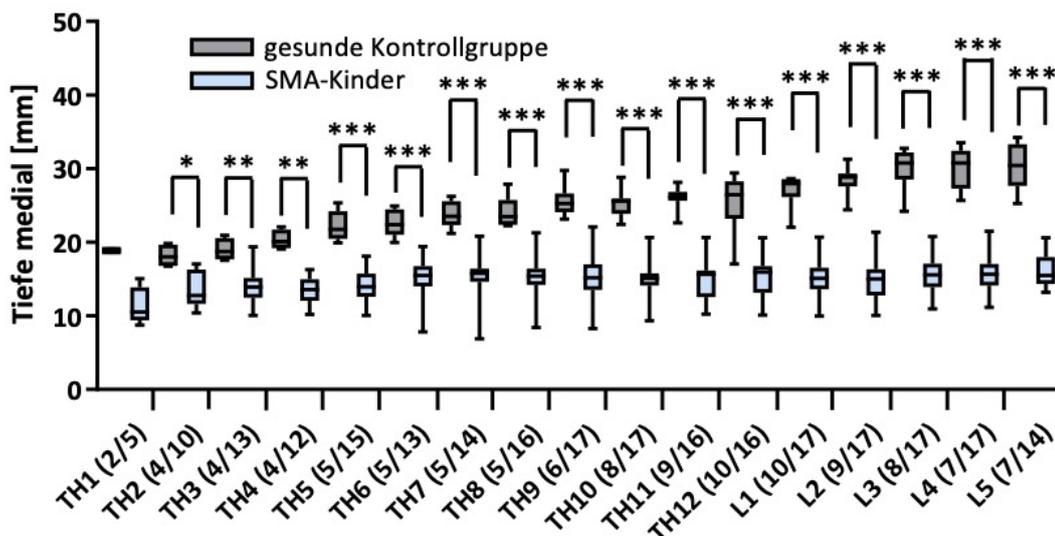


Abbildung 22 Tiefe der Wirbelkörper medial (WKTm) von SMA-Kindern und gesunden Kindern unter elf Jahren. Analytierte Wirbelanzahl je Wirbelsegment (gesund/SMA). Angabe der Brustwirbel (TH) und Lendenwirbel (L).  $p < 0,05$ (\*);  $p < 0,01$ (\*\*);  $p < 0,001$ (\*\*\*)

Der Vergleich von an SMA erkrankten und gesunden Kindern wurde für eine ältere Subgruppe mit 13 SMA-Kindern ohne GFSI-Behandlung mit einem Durchschnittsalter von  $13,6 \pm 1,4$  Jahren wiederholt (Abbildung 23). Die ebenfalls altersangepassten Vergleichsgruppe bestand aus 20 gesunden Kindern im Alter von durchschnittlich  $13,1 \pm 0,5$  Jahren. In der Höhe der Wirbelkörper zeigten sich erneut große Unterschiede, im Sinne von kleineren Wirbeln bei Kindern mit SMA im Vergleich zu gesunden Kindern. In dieser Altersgruppe waren die Unterschiede vor allem in der Lendenwirbelsäule ausgeprägt und bei einzelnen Wirbelsäulenabschnitten zusätzlich auch über der Brustwirbelsäule.

Die Wirbel der Kinder mit SMA waren im Durchschnitt  $17,1 \pm 3,5$  (13,1 – 23,4) mm hoch und zeigten sich somit um 4,7 (1,4 – 7,8) mm kleiner als bei den gesunden Kindern, welche Wirbelkörper mit einer Höhe von durchschnittlich  $21,8 \pm 5$  (15,3 – 31,2) mm aufwiesen. Am bedeutendsten zeigte sich der Unterschied beim fünften Lendenwirbelkörper und die geringste Abweichung wiederum ergab sich beim ersten Brustwirbelkörper.

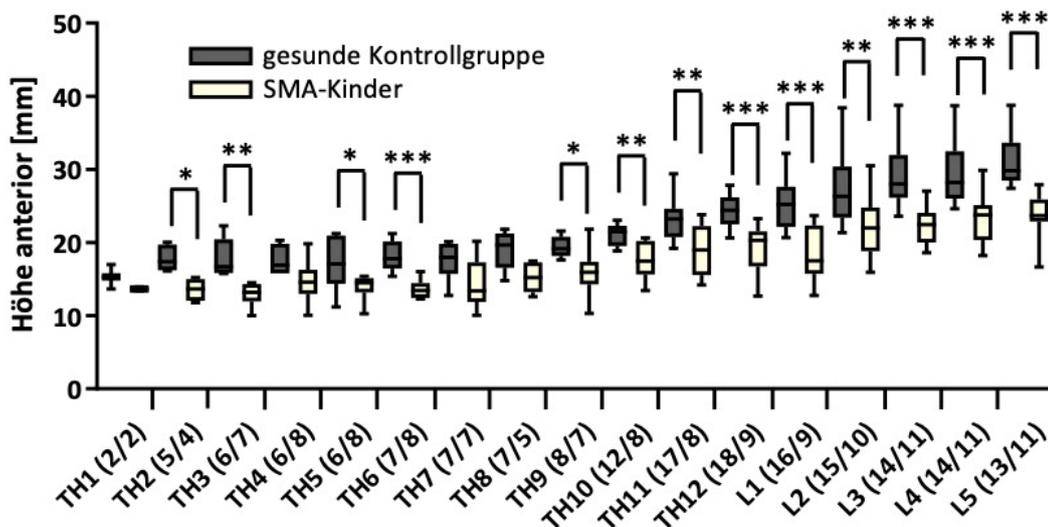


Abbildung 23 Höhe der Wirbelkörpervorderkante (WKH) von SMA-Kindern und gesunden Kindern zwischen elf und 15 Jahren. Analytierte Wirbelanzahl je Wirbelsegment (gesund/SMA). Angabe der Brustwirbel (TH) und Lendenwirbel (L).  $p < 0,05$ (\*);  $p < 0,01$ (\*\*);  $p < 0,001$ (\*\*\*)

Bei der Auswertung der medialen Höhe waren ebenfalls viele Wirbel der SMA-Kinder signifikant kleiner, ohne dass sich dies über der gesamten Wirbelsäule feststellen ließ. Dies ist in Abbildung 24 dargestellt.

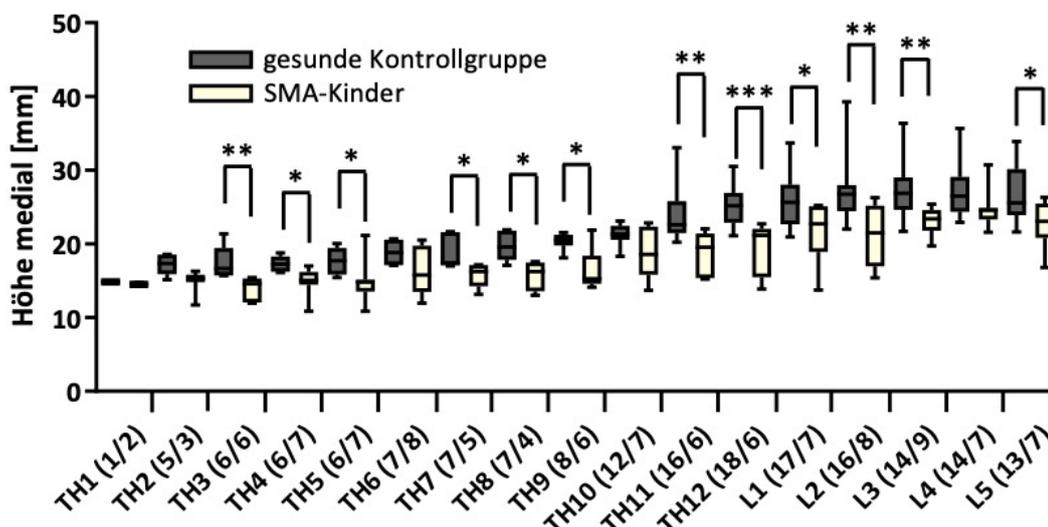


Abbildung 24 Höhe der Wirbelkörper medial (WKHm) von SMA-Kindern und gesunden Kindern zwischen elf und 15 Jahren. Analytierte Wirbelanzahl je Wirbelsegment (gesund/SMA). Angabe der Brustwirbel (TH) und Lendenwirbel (L).  $p < 0,05$ (\*);  $p < 0,01$ (\*\*);  $p < 0,001$ (\*\*\*)

Ähnlich der Auswertung der Wirbelkörper von unter elfjährigen Kindern zeigte sich auch beim Vergleich der Kinder zwischen elf und 15 Jahren, dass Wirbel von SMA-Kindern

beinahe über der gesamten Wirbelsäule eine geringere Tiefe aufwiesen. Wohingegen bei den jüngeren SMA-Kindern die Tiefen der Wirbelkörper von thorakal nach lumbal nahezu konstant waren, zeigte sich sowohl an der oberen Endplatte (Abbildung 25), als auch medial (Abbildung 26) bei dieser älteren Kohorte eine angedeutete Varianz der Tiefe im Verlauf der Wirbelsäule.

Bei SMA-Kindern dieser Altersgruppe war die Tiefe um durchschnittlich 1,8 mm größer als im Vergleich der jüngeren Kohorte. Bei den gesunden Kindern lag dieser Wert bei 3,4 mm.

Die Tiefe bei SMA-Kindern betrug durchschnittlich  $17,1 \pm 2$  (12,8 – 20,9) mm und bei den gesunden Kindern  $28,1 \pm 5,2$  (20 – 35,2) mm. Die Differenz zwischen den beiden Kohorten betrug über der ganzen Wirbelsäule durchschnittlich  $11,1 \pm 3,6$  (6 – 16,8) mm.

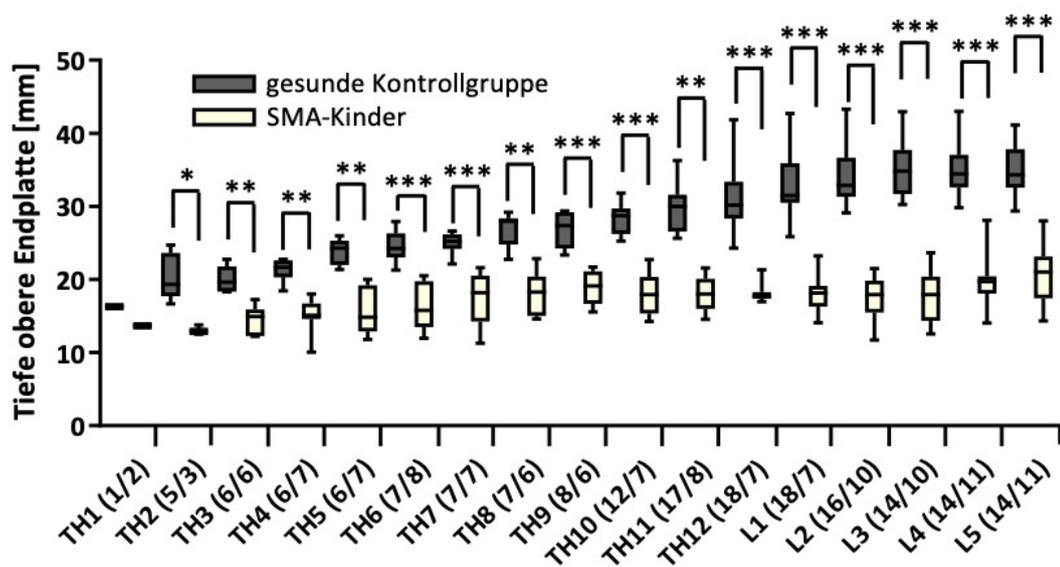


Abbildung 25 Tiefe der Wirbelkörper an der oberen Endplatte (WKT) von SMA-Kindern und gesunden Kindern zwischen elf und 15 Jahren. Analytierte Wirbelanzahl je Wirbelsegment (gesund/SMA). Angabe der Brustwirbel (TH) und Lendenwirbel (L).  $p < 0,05$ (\*);  $p < 0,01$ (\*\*);  $p < 0,001$ (\*\*\*)

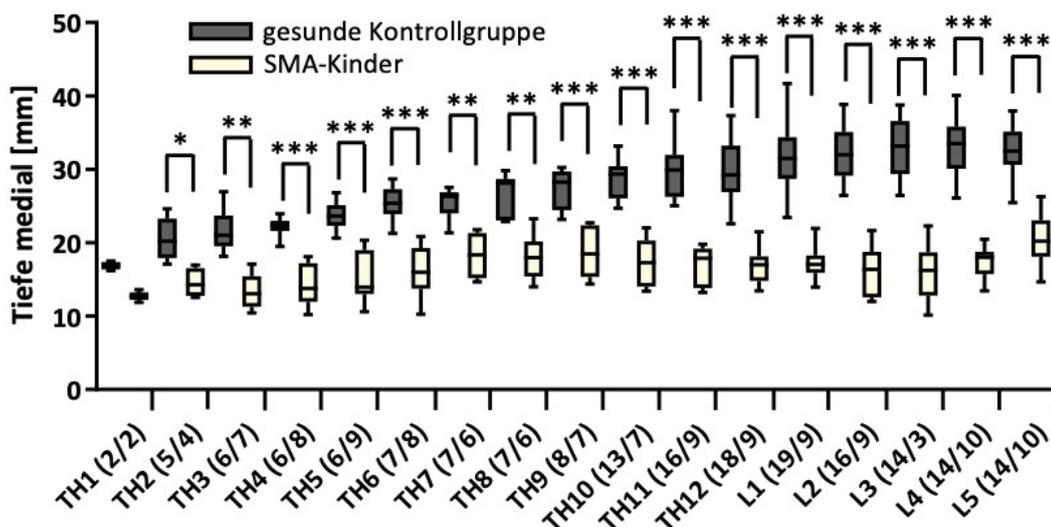


Abbildung 26 Tiefe Wirbelkörper medial (WKT<sub>m</sub>) von SMA-Kindern und gesunden Kindern zwischen elf und 15 Jahren. Analytierte Wirbelanzahl je Wirbelsegment (gesund/SMA). Angabe der Brustwirbel (TH) und Lendenwirbel (L).  $p < 0,05$ (\*);  $p < 0,01$ (\*\*);  $p < 0,001$ (\*\*\*)

### 3.2.4 Altersabhängige Morphometrie bei SMA-Erkrankung

Die Morphometrie der Wirbelkörper von Kindern mit SMA-Erkrankung und nicht mit einem GFSI behandelte Skoliose wurde in Abhängigkeit vom Alter untersucht. Verglichen wurden die Wirbel von 24 jungen Kindern vor GFSI Implantation mit 16 älteren Kindern ohne GFSI-Behandlung vor Wirbelsäulenversteifung. Das Durchschnittsalter der jüngeren Gruppe betrug in Jahren  $7,9 \pm 1,9$  und das der älteren  $13,6 \pm 2,0$ .

In Abbildung 27 ist die Höhe anterior der Wirbelkörper der Brust- und Lendenwirbelsäule aufgetragen und in Abbildung 28 die mediale Höhe. Die ältere Gruppe wies an beiden Messorten und über allen Wirbelsäulenabschnitten höhere Wirbel als die jüngere Gruppe auf.

Im Durchschnitt betrug die Wirbelkörperhöhe der jungen Kinder  $13,4 \pm 3,0$  (9,9 – 18,5) mm. Die Wirbelkörper der älteren Kinder zeigten sich mit durchschnittlich  $17,1 \pm 3,5$  (13,1 – 23,4) mm um etwa 3,7 mm höher. Die kumulative Gesamthöhe aller Wirbel (BWK 1 – LWK 5) ergab bei den jüngeren 228 mm und war mit 291 mm bei der älteren Gruppe um 63 mm höher. Brustwirbel waren bei den jüngeren Kindern im Durchschnitt  $11,7 \pm 1,6$  (9,9 – 15,1) mm hoch und bei den älteren schließlich  $15,2 \pm 1,9$  (13,1 – 19,1) mm. Unter Einbezug der durchschnittlichen Wirbelkörperhöhen betrug die Höhe in der Brustwirbelsäule 141 mm bei den jüngeren und 182 mm bei den älteren Kindern, was einer Differenz von insgesamt 41 mm bzw. 3,5 mm je Wirbel entspricht.

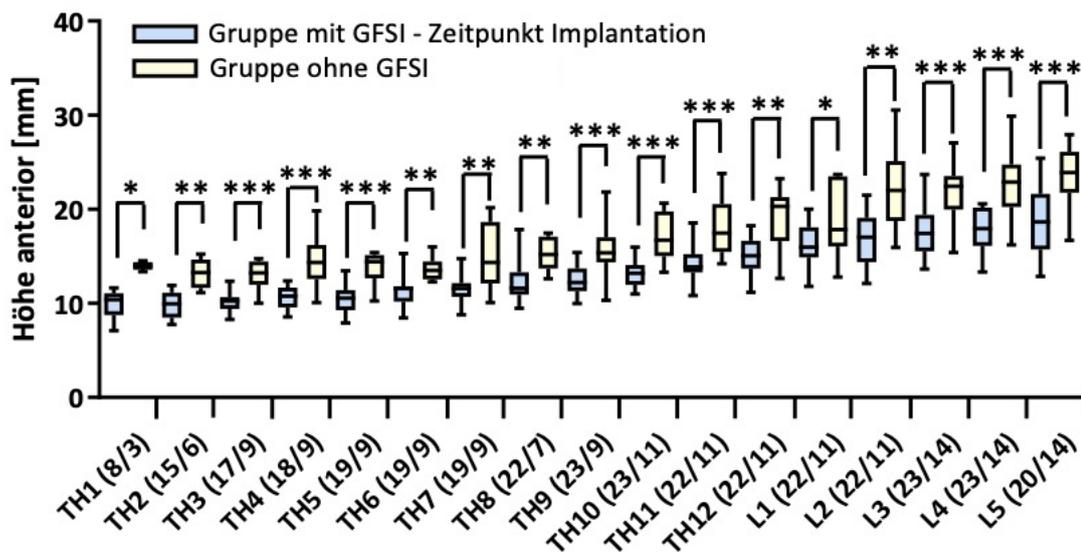


Abbildung 27 Höhe der Wirbelkörpervorderkante (WKH) bei SMA-Kindern im Durchschnittsalter von acht Jahren (zum Zeitpunkt der GFSI Implantation) und im Alter von 13 Jahren ohne GFSI-Behandlung. Analytierte Wirbelanzahl je Wirbelsegment (jung/alt). Angabe der Brustwirbel (TH) und Lendenwirbel (L).  $p < 0,05(*)$ ;  $p < 0,01(**)$ ;  $p < 0,001(***)$

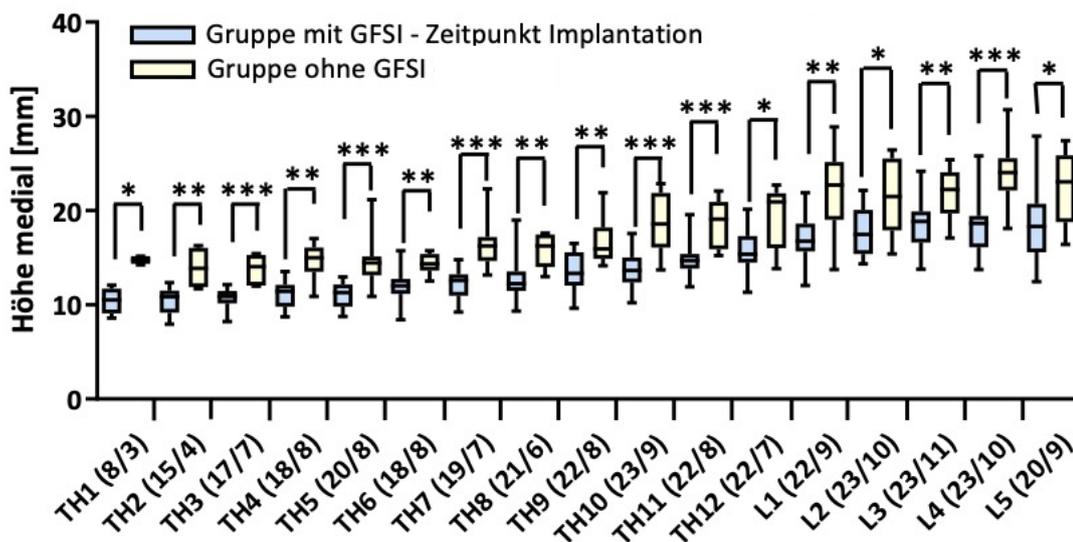


Abbildung 28 Höhe der Wirbelkörper medial (WKHm) bei SMA-Kindern im Durchschnittsalter von acht Jahren (zum Zeitpunkt der GFSI Implantation) und im Alter von 13 Jahren ohne GFSI-Behandlung. Analytierte Wirbelanzahl je Wirbelsegment (jung/alt). Angabe der Brustwirbel (TH) und Lendenwirbel (L).  $p < 0,05(*)$ ;  $p < 0,01(**)$ ;  $p < 0,001(***)$

Die Tiefe der Wirbelkörper beider Gruppen wurde verglichen und in Abbildung 29 graphisch dargestellt. Bei den älteren Kindern waren die untersten beiden Lendenwirbelkörper sowie drei Brustwirbelkörper in der Tiefe größer als bei der jüngeren Gruppe. Die Tendenz zu größeren Wirbeln wurde auch über den übrigen Wirbelsäulenabschnitten gesehen, zeigte sich aber statistisch nicht signifikant.

Im Durchschnitt betrug die Tiefe der Wirbelkörper bei den jungen Kindern  $15,3 \pm 1,2$  (12 – 17,1) mm und bei den älteren mit  $16,8 \pm 2,1$  (12,8 – 20,9) mm im Mittel 1,5 mm größer. Thorakal war ein Wirbel bei den jüngeren im Durchschnitt  $14,7 \pm 1$  (12 – 15,9) mm tief, und bei den älteren mit  $16 \pm 1,8$  (12,8 – 18,3) mm 1,2 mm größer. Ein lumbaler Wirbelkörper war in der jüngeren Gruppe im Durchschnitt  $16,5 \pm 0,4$  (16 – 17,1) mm tief und bei der älteren Gruppe mit  $18,8 \pm 1,3$  (17,5 – 20,9) mm um etwa 2,3 mm größer.

Die Abbildung 30 zeigt die Auswertung der Tiefe medial.

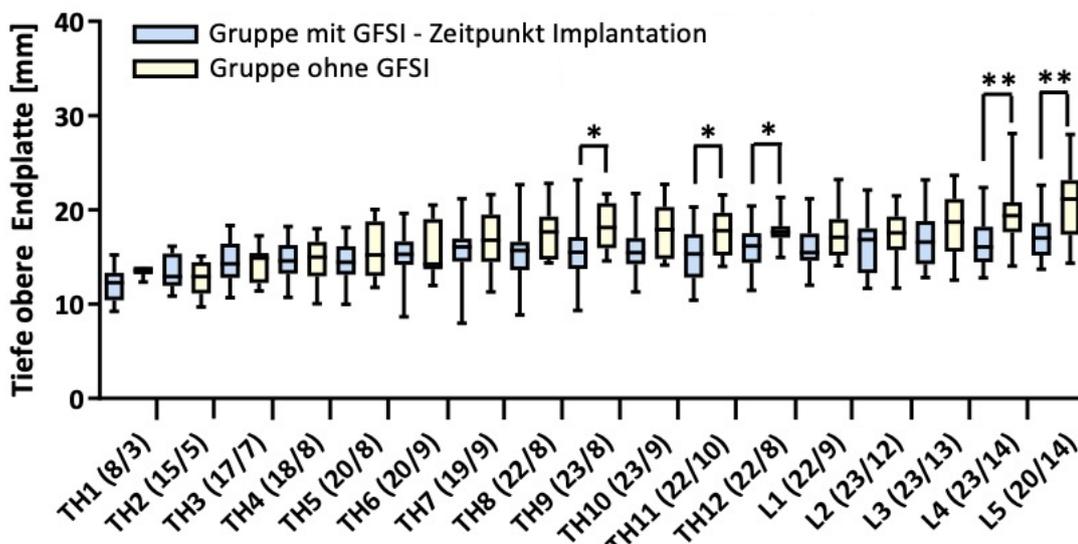


Abbildung 29 Tiefe der Wirbelkörper an der oberen Endplatte (WKT) bei SMA-Kindern im Durchschnittsalter von acht Jahren (zum Zeitpunkt der GFSI Implantation) und im Alter von 13 Jahren ohne GFSI-Behandlung. Analytierte Wirbelanzahl je Wirbelsegment (jung/alt). Angabe der Brustwirbel (TH) und Lendenwirbel (L).  $p < 0,05(*)$ ;  $p < 0,01(**)$

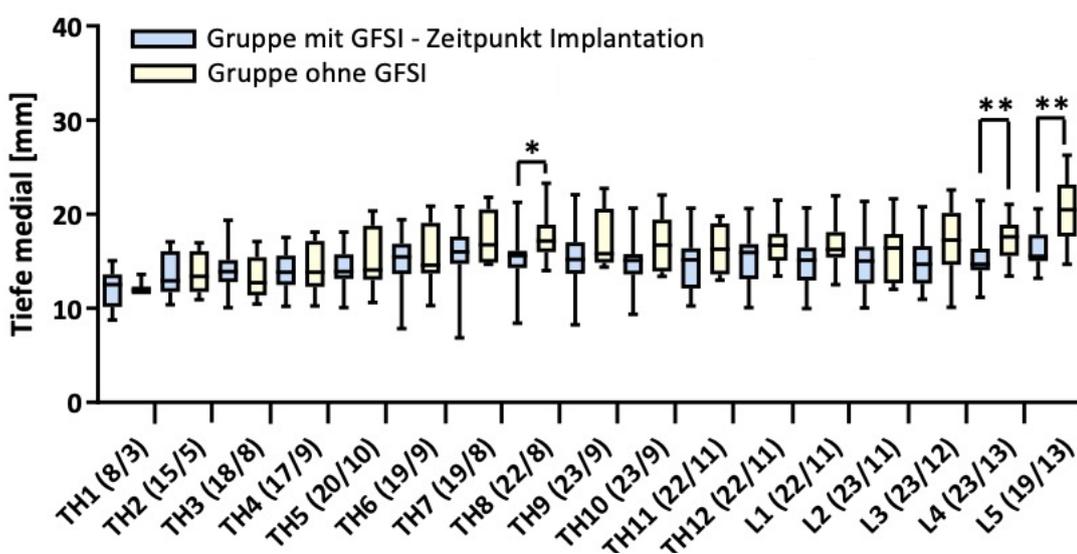


Abbildung 30 Tiefe der Wirbelkörper medial (WKTm) bei SMA-Kindern im Durchschnittsalter von acht Jahren (zum Zeitpunkt der GFSI Implantation) und im Alter von 13 Jahren ohne GFSI-Behandlung. Analytierte Wirbelanzahl je Wirbelsegment (jung/alt). Angabe der Brustwirbel (TH) und Lendenwirbel (L).  $p < 0,05(*)$ ;  $p < 0,01(**)$

Die Proportionen der Wirbelkörper der jungen und der älteren Kinder wurde über das Verhältnis der Höhe zur Tiefe bestimmt. Die Lendenwirbelkörper beider Gruppen waren etwas höher als tief. In der oberen Brustwirbelsäule (BWK 1 – 5) waren die Wirbelkörper der jüngeren Gruppe etwas tiefer als hoch. Wirbelkörper der älteren Gruppe wiesen in diesem Bereich gleiche Längen in Höhe und Tiefe auf. Dies ist in Abbildung 31 für die Messung der äußeren Seiten des Wirbelkörpers veranschaulicht und in Abbildung 32 für die medialen Längen.

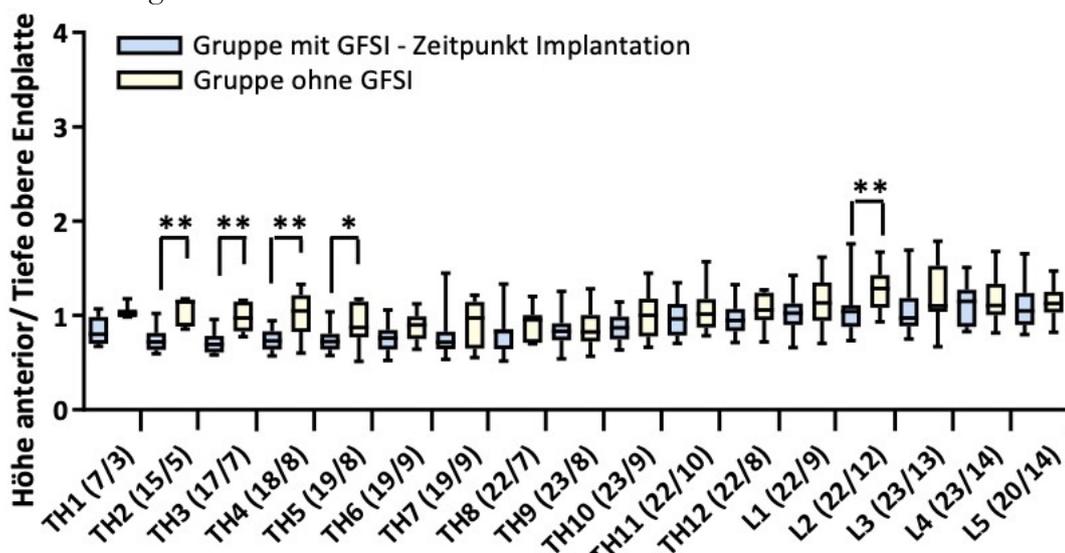


Abbildung 31 Verhältnis der Höhe der Wirbelkörpervorderkante zur Wirbelkörpertiefe an der oberen Endplatte (WKH/WKT) von SMA-Kindern im Alter von acht Jahren und 13 Jahren. Analyisierte Wirbelanzahl je Wirbelsegment (jung/alt). Angabe der Brustwirbel (TH) und Lendenwirbel (L).  $p < 0,05(*)$ ;  $p < 0,01(**)$

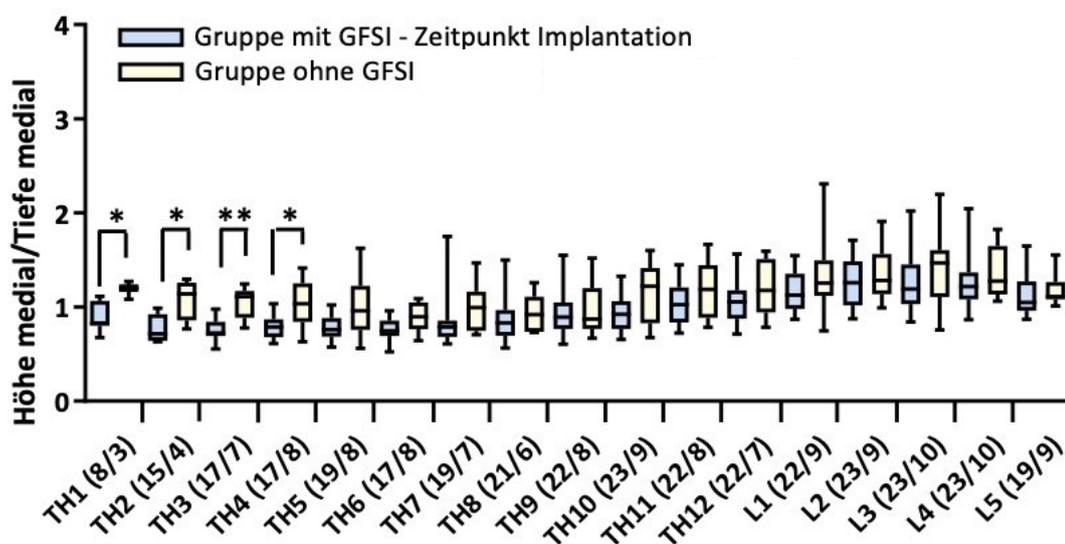


Abbildung 32 Korrelation der Wirbelkörperhöhe medial und der Tiefe medial (WKHm/WKTm) von SMA-Kindern im Alter von acht Jahren und 13 Jahren. Analyisierte Wirbelanzahl je Wirbelsegment (jung/alt). Angabe der Brustwirbel (TH) und Lendenwirbel (L).  $p < 0,05(*)$ ;  $p < 0,01(**)$

### 3.2.5 Volumen

Als Teilkollektiv der Studiengruppe wurden die Wirbelkörpervolumina der Kinder vor Wirbelsäulenversteifung ausgewertet, bei denen eine CT zur Planung der Operation vorlag. Dieses betraf 16 Kinder im Alter von  $13,1 \pm 0,9$  Jahren mit abgeschlossener GFSI-Behandlung nach einer Tragedauer von durchschnittlich  $4,5 \pm 1,5$  Jahren. In der Gruppe ohne vorheriges GFSI wurden die CTs von 16 Kindern im Alter von  $13,5 \pm 1,5$  Jahren für die Volumenbestimmung verwendet.

In der Auswertung ergaben sich in beiden Gruppen Wirbelkörpervolumina zwischen  $2,7 \text{ cm}^3$  und maximal  $26,8 \text{ cm}^3$ .

In beiden Gruppen wiesen die Wirbelkörper der thorakalen Wirbelsäule kleinere Volumina als lumbal auf. Beginnend bei BWK 7 in der Gruppe ohne GFSI und bei BWK 10 in der Gruppe mit GFSI zeigte sich eine deutliche Zunahme des Wirbelkörpervolumens von kranial nach kaudal. Dies ist in der Abbildung 33 dargestellt. Ferner lässt sich erkennen, dass die Zunahme bei beiden Gruppen nur bis zum Wirbel LWK 4 reicht und wiederum LWK 5 ein ähnliches Volumen wie LWK 4 aufweist.

Die Wirbelkörper der Kinder mit GFSI hatten in der dreidimensionalen Aufarbeitung ein im Durchschnitt, kleineres Volumen als die der Gruppe ohne GFSI. Dieser Unterschied wurde ab der Mitte der Brustwirbelsäule deutlich und war für BWK 7 und alle Wirbel unterhalb statistisch signifikant, mit Ausnahme von BWK 9 mit einem p-Wert von 0,057. Der Unterschied zwischen den Gruppen mit GFSI bzw. ohne-GFSI betrug in der oberen Brustwirbelsäule (BWK 1 – 6) lediglich  $0,4 \text{ cm}^3$  mit durchschnittlichen Volumina von  $7 \pm 0,6$  ( $2,7 - 12$ )  $\text{cm}^3$  bzw.  $6,5 \pm 0,2$  ( $3,7 - 9,5$ )  $\text{cm}^3$ . In der unteren Brustwirbelsäule (BWK 7 – 12) waren die Wirbel der Gruppe ohne GFSI um  $2,3 \text{ cm}^3$  größer mit einem durchschnittlichen Volumen von  $11,2 \pm 2,1$  ( $3,2 - 19,6$ )  $\text{cm}^3$  in der nicht mit einem GFSI vorbehandelten Gruppe und  $8,8 \pm 1,4$  ( $3,3 - 14,9$ )  $\text{cm}^3$  in der Interventionsgruppe. In der Lendenwirbelsäule (LWK 1 – 5) zeigte sich eine durchschnittliche Abweichung von  $3,9 \text{ cm}^3$ . Das durchschnittliche Volumen dieser Wirbelkörper war hier  $18,5 \pm 1,4 \text{ cm}^3$  in der Kontrollgruppe und  $14,6 \pm 1,2 \text{ cm}^3$  nach GFSI.

Insbesondere die Streubreite der Volumina bei den einzelnen Wirbelkörpern war in der Gruppe ohne GFSI stets hochgradiger als in der Gruppe mit GFSI. In der Lendenwirbelsäule der Gruppe ohne GFSI betragen die Volumina  $7 - 26,8 \text{ cm}^3$  und die der Kinder mit vorheriger GFSI-Behandlung  $7,4 - 22,9 \text{ cm}^3$ .

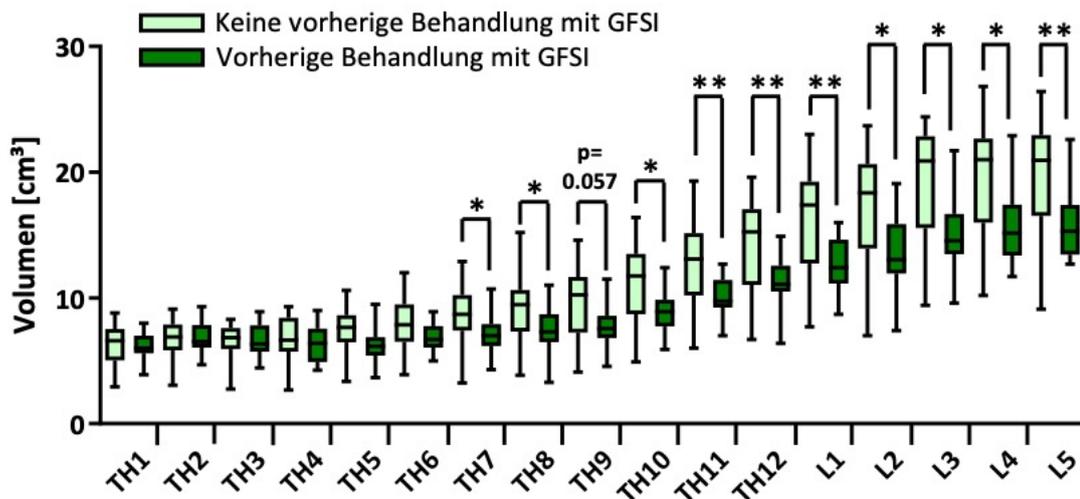


Abbildung 33 Vergleich des Volumens der Wirbelkörper von SMA-Kindern mit GFSI-Behandlung und ohne GFSI-Behandlung. Aufgetragen ist das Volumen in  $\text{cm}^3$  für die Gruppen mit (GFSI  $n = 16$ ) und ohne GFSI ( $n = 16$ ). Angabe der Brustwirbel (TH) und Lendenwirbel (L).  $p < 0,05$ (\*);  $p < 0,01$ (\*\*)

### 3.3 Pedikel

Der Durchmesser der Pedikel ( $n = 448$ ) wurde anhand von den CT's von 13 Patient\*innen ohne vorheriges GFSI bestimmt. Das durchschnittliche Alter in Jahren lag bei  $13,7 \pm 1,4$ . Diese wurden den Pedikeldurchmessern ( $n = 414$ ) der Gruppe mit vorheriger abgeschlossener GFSI-Behandlung gegenübergestellt. Bei dieser Gruppe lagen die Werte für 14 Patient\*innen im Alter von durchschnittlich  $13,2 \pm 1,0$  Jahren vor.

In der Abbildung 34 ist die Auswertung des Durchmessers als gemittelter Wert zwischen rechtem und linkem Pedikel pro Wirbelsäulenabschnitt dargestellt. Die Wirbel der Brustwirbelsäule wiesen im Mittel vergleichbare Pedikelstärken auf. Insbesondere fanden sich in dieser Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Bei beiden Gruppen waren die Durchmesser ab Beginn der Lendenwirbelsäule zunächst geringer als thorakal. Nach weiter kaudal nahmen diese zu. Der unterste Lendenwirbel wies den größten Durchmesser der Pedikel auf.

Eine Aufteilung der rechtsseitigen und linksseitigen Durchmesser und anschließender gruppierter Analyse jener Wirbel, die Teil eines konkaven bzw. konvexen Wirbelsäulenabschnitt waren, zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede beider Gruppen und wurde aus diesem Grund nicht gesondert abgebildet. Der Wert Null für die Pedikelstärke fand sich elf-mal und bei fünf Patient\*innen der Gruppe ohne GFSI und 21-mal und bei fünf Patient\*innen der Gruppe mit GFSI und ausschließlich im Bereich zwischen BWK 10 und LWK 5.

Die Pedikel im Abschnitt BWK 2 – LWK 2 der Kinder mit GFSI waren im Durchschnitt  $3,1 \pm 0,6$  mm und von SMA-Kindern ohne GFSI  $2,6 \pm 0,6$  mm weit. Beide Gruppen wiesen in diesem Bereich einen Gipfelpunkt des Pedikeldurchmessers bei BWK 11 auf. Bei Kindern mit GFSI betrug die Weite hier  $4,3 \pm 1,5$  mm und bei Kindern ohne vorheriges GFSI  $4 \pm 1,5$  mm. In den unteren drei Lendenwirbelkörpern zeigte sich der Pedikeldurchmesser wiederum stark ansteigend, mit einem Maximum beim fünften Lendenwirbelkörper. Die Pedikel von LWK 5 waren im Mittel  $6,6 \pm 1,6$  mm weit in der GFSI-Gruppe und  $7,3 \pm 2,6$  mm weit in der Kontrollgruppe.

Beachtenswert ist die Tendenz der SMA-Kinder ohne GFSI zu größeren Pedikeldurchmessern, welche im Mittel  $5,2 \pm 1,6$  (0 – 11,45) mm betrug, im Vergleich zur GFSI-behandelten Gruppe, mit  $4,6 \pm 1,5$  (0 – 9,2) mm. Dies entspricht einer durchschnittlichen Abweichung von 0,6 mm, welche jedoch nicht signifikant war.

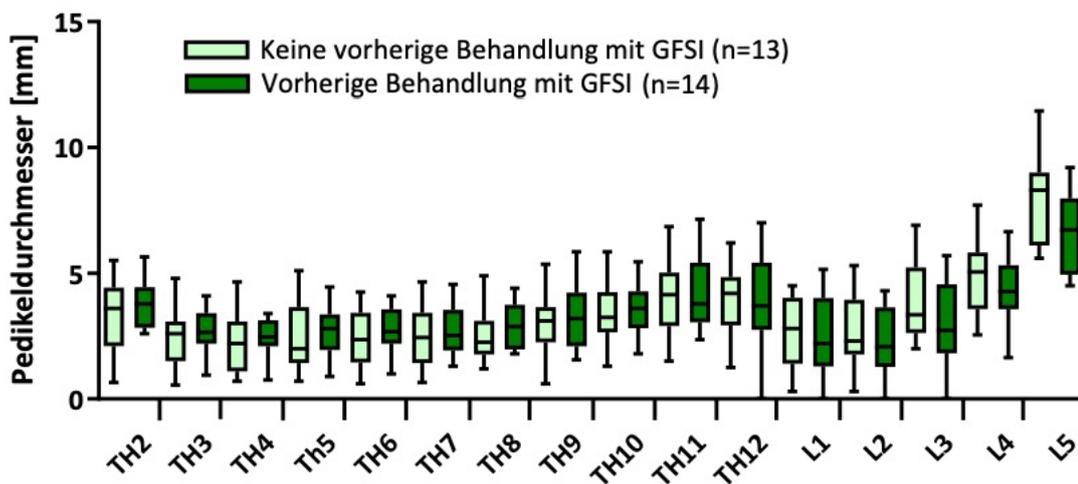


Abbildung 34 Vergleich des Pedikeldurchmessers von Kindern mit GFSI (n = 14) und ohne GFSI (n = 13). Es wurde jeweils der Mittelwert der rechten und linken Seite verwendet. Analytierte Wirbelanzahl je Wirbelsegment (gesund/SMA). Angabe der Brustwirbel (TH) und Lendenwirbel (L).  $p < 0,05^*$

## 4 Diskussion

### 4.1 Hintergrund

Bereits im Kindesalter entwickeln Patienten und Patientinnen mit der genetischen Erkrankung SMA mehrheitlich eine neuromuskuläre Skoliose (*early-onset scoliosis*, EOS) (Vialle et al. 2013; Mercuri et al. 2018a). Die Wirbelsäulendeformität ist typischerweise mit dem Wachstum und darüber hinaus fortschreitend und im Verlauf mit einer potentiell lebensbedrohlichen Wachstumseinschränkung des Brustkorb- und Lungenvolumens verbunden (Karol 2019; Simons et al. 2019; Prior et al. 2020). Die Aufrichtung der kindlichen Wirbelsäule über parallel zur Wirbelsäule eingebrachte, mitwachsende Implantate (*growth-friendly spinal implants*, GFSI) ermöglichen eine regelmäßige perkutane Verlängerungen bis zum Erreichen der Skelettreife (Cunin 2015; Lorenz et al. 2019b). Um das Behandlungsergebnis auch über die Skelettreife hinaus zu wahren, wird im Anschluss an die GFSI-Behandlung häufig eine dorsale Versteifung der Wirbelkörper über transpedikuläre Schrauben durchgeführt (Gantner et al. 2018; Hell et al. 2020).

Bildmorphologische und rekonstruktive radiologische Untersuchungen sollen dazu beitragen, mögliche Auswirkungen der Behandlung mit Distraktions-basierten GFSI auf die knöcherne Morphometrie der Wirbelkörper und Pedikel bei Kindern mit SMA zu charakterisieren. In der vorliegenden Untersuchung wurden 43 Kinder mit SMA eingeschlossen, von denen 24 Kinder eine Behandlung mit einem GFSI der Eiffelturm-Konstruktion über einen durchschnittlichen Zeitraum von 4,5 (1,9 – 8,9) Jahren erhielten.

Die gewonnen morphometrischen Ergebnisse zur Wirbelkörperarchitektur wurden mit den Werten von altersangepassten gesunden Kindern verglichen.

### 4.2 Diskussion des Messinstrumentes

Im Rahmen von Studien zu mitwachsenden Wirbelsäulenimplantaten hat sich die Ermittlung der spinalen Länge anhand der T1 – S1 Distanz im Röntgenbild als ein geläufiges Messinstrument und Indikator für den Informationsgewinn im Bereich der GFSI-Anwendungen etabliert (Dimeglio 1992; Dimeglio 2001; El-Hawary et al. 2016; La Rosa et al. 2017; Spurway et al. 2017). Nachteilig hat sich dieses insbesondere bei großen Kurven mit einem Cobb-Winkel über 35° (Heemskerk et al. 2020) erwiesen, wie sie häufig bei neuromuskulären Erkrankungen zu finden sind. Die Aufrichtung der Wirbelsäulendeformität bei Instrumentation mit GFSI und abschließender Fusion tragen zu

Längenzunahmen im Bereich von 11% der Ausgangslänge bzw. 20 – 50 mm bei (El-Hawary et al. 2016; Lorenz et al. 2017). Der Stabauszug bewirkt mitunter eine Kyphosierung der Wirbelsäule, infolgedessen ein Wachstum der Brustwirbelsäule in der Frontalebene verpasst würde (El-Hawary et al. 2016; Guan et al. 2020). Vor diesem Hintergrund wird laut El-Hawary et al. (2020) die Aussagekraft vielmehr auf die Distraktionsstrecke der Implantate als auf ein tatsächliches Wachstum limitiert.

Von diesen Erkenntnissen abgeleitet, wurde in dieser Studie auf Messungen im sagittalen Profil zurückgegriffen. Es wurden die Außenkanten der Wirbelkörper gemessen, welche in sagittalen Röntgenbildern am deutlichsten zur Darstellung kommen (Hasler et al. 2015). Die mittleren Messungen sollen mögliche Abweichungen der Wirbelkörpergestalt von einem idealen Rechteck widerspiegeln und sind bereits in einer anderen Studie ausgemessen worden (Brandner 1970; Kunkel et al. 2015). Diese äußern sich in einer Diskrepanz der Endplattenausdehnung um 3 – 10 % zum schmalsten Abschnitt eines Wirbelkörpers sowie der Ausbildung einer physiologischen Keilform durch die Kyphose und Lordose während des Wachstums (Marzi und Rose 2006; Hasler et al. 2010; Simons et al. 2019).

Mit dem Ziel Ungenauigkeiten der Röntgenmessungen zu minimieren, wurden diese mit volumetrischen Rekonstruktionen korreliert. Bisherige Verfahren der Volumenbestimmung nutzten die Wasserverdrängung erwachsener osteologischer Wirbel (Diab et al. 1998; Molloy et al. 2003; Limthongkul et al. 2010) oder erfolgten über das Prinzip von Cavalieri, bei der anhand der koronaren Fläche ein idealer, zylindrischer, anteriorer Wirbelkörper angenommen und berechnet wurde (Odaci et al. 2003; Caula et al. 2016). Bedingt durch eine konische Wirbelkörperform sowie osteophytäre und osteoporotische Knochenveränderungen zeigten sich diese Messmethoden fehlerbehaftet (Lauridsen et al. 1984; Davies et al. 1989; Molloy et al. 2003; Limthongkul et al. 2010; Matsumoto et al. 2011). Charakteristische Anomalien der Wirbelkörpersilhouette in der radiologischen Bildgebung im Kindes- und Jugendalter beinhalten eine physiologische Randleistenbildung, konkave Krümmungen der Endplatten und Aussparungen der Vorder- und Hinterkanten der Wirbelkörper als Residuen der Gefäßeintrittsstellen (Brossmann 2001; Lakshmanan et al. 2012).

Volumenmessungen über Voxel-basierte Verfahren, bei denen aus Bildern mit multiplanarer Reformation und Regionen-basierten Segmentierungsverfahren die Wirbelkörper bestimmt werden, fanden bisher u. a. Anwendung bei der Volumenbestimmung von Lunge (Sarwahi et al. 2014; Wen et al. 2016), Herz (Stokar et al. 2019) und Tumoren (Nagasaka et al. 2019).

Die Pedikelweite nimmt über periostales Dickenwachstum der Kortikalis proportional zu (Zindrick et al. 2000; Oestreich 2008; Wang et al. 2018). In dieser Studie wurde, ähnlich wie in zurückliegenden Studien, auf die Bestimmung des inner-kortikalen Pedikeldurchmessers zurückgegriffen (Banta et al. 1989; Liljenqvist et al. 2002; Senaran et al. 2002). Andere Studien werteten den äußeren Durchmesser aus (Zindrick et al. 1987; Senaran et al. 2002).

### 4.3 Methodische Einschränkungen

Methodische Nachteile von zweidimensionalen Bildgebungen ergeben sich insbesondere aus zwei röntgenologischen Phänomenen. Durch die standardisierte Anwendung digitalisierter Röntgenverfahren und Kalibrierung konnte ein Messfehler durch optische Vergrößerung (englisch: *magnification error*) zwar reduziert werden (Lunt et al. 2001; Ravi und Rampersaud 2008; Shigematsu et al. 2013), entsteht jedoch bei der sagittalen Abbildung von skoliotischen Wirbelsäulen durch Entfernung oder Annäherung der Wirbel an den Röntgenfilm (Spurway et al. 2016; Spurway et al. 2017). Hierdurch wird mitunter auch bei nicht-skoliotischen Wirbelsäulen ein Vergrößerungsfaktor um 5 - 10% bewirkt (Roaf 1960). Als Folge von Wirbelkörperverdrehungen bei Skoliosen treten zudem zwei Arten von Parallaxenfehler bei sagittaler Bildgebung auf, die sowohl eine axiale Wirbeldrehung zur Konvexität (Perdriolle et al. 2001; Poncet et al. 2001; Duong et al. 2006), als auch ein seitliches Abkippen in Folge der Krümmung beinhalten (Xiong et al. 1995; Kotwicki und Napiontek 2008; Pasha et al. 2019). Messfehler im Röntgenbild betragen 0,7 mm pro Wirbel in der Höhe und 0,5 mm in der Tiefe (Frobin et al. 1997) bzw. bis zu 24% bei Längenmessungen der spinalen Länge (Spurway et al. 2016).

Unter Berücksichtigung der Strahlenbelastung wurden die radiologischen Bildgebungen im Behandlungsverlauf nur sehr zurückhaltend und mit medizinischer Indikation durchgeführt. Die prä-operativen CTs vor der Wirbelsäulenversteifung ermöglichen zwar eine genauere Messung und Bildrekonstruktion mehrerer Ebenen, bleiben aber ohne Verlaufskorrelation.

Limitierend auf mögliche Signifikanzen im Brustwirbelsäulenbereich wirkte sich möglicherweise die Eingrenzung des kleinen Studienkollektivs der SMA-Kinder, innerhalb aller mit GFSI-behandelten Kinder, aus.

Eine dreidimensionale Einteilung der Skoliosen über die Lenke- oder King-Klassifikation, wie bei den adoleszenten idiopathischen Skoliosen (AIS) üblich, erwies sich bei den heterogenen, mehrbogigen und flexiblen Kurven der neuromuskulären Skoliosen als nicht zielführend. Eine genauere Einteilung und Vergleich der Wirbelsegmente innerhalb der Kurvenabschnitte waren aus diesen Gründen nicht möglich. Die Pedikel wurden nicht

gesondert am Scheitelwirbel ausgewertet, wie es in der Literatur bei Patient\*innen mit AIS möglich war (Sucato und Duchene 2003; Abul-Kasim und Ohlin 2012).

Überlagerungen im seitlichen Strahlengang führten dazu, dass 142 von 663 Wirbeln der Studiengruppen nicht gemessen werden konnten. Hierzu zählten u. a. Überlagerungen im Bereich der Brustwirbelsäule durch den Schultergürtel (BWK 3 – 4) und Lungenparenchym, als auch im Bereich der Lendenwirbelsäule durch die Implantate und Meteorismus (Brossmann 2001; Morvan et al. 2011). Ebenfalls wurden bei gesunden Kindern der Vergleichsgruppe nur Teilabschnitte der Wirbelsäule fokussiert abgebildet, wodurch eine geringere Anzahl an abgebildeten Wirbeln zustande kam.

Die medialen Messungen differierten nur geringfügig zu den Messungen der Außenkanten, was womöglich einer schlechteren Darstellbarkeit im Röntgenbild geschuldet war. Wenn nicht anders bezeichnet, beziehen sich die Angaben im Folgenden auf die Höhe der Wirbelkörpervorderkante (WKH) und die Tiefe der oberen Endplatte (WKT).

## **4.4 Höhe der Wirbelkörper**

### **4.4.1 Höhe der Wirbelkörper unter Distraktions-basierten GFSI**

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Wirbelkörper der Brust- und Lendenwirbelsäule durch GFSI-Behandlung mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 4,5 (1,9 – 8,9) Jahren zu nicht mit einem GFSI vorbehandelten Kontrollen festgestellt werden.

Die Wirbelkörperhöhe (WKH) bei Kindern mit EOS unter GFSI-Behandlung wurde von einzelnen Arbeitsgruppen untersucht. Anstelle einer ausschließlich konservativ behandelten Referenzgruppe wurden bei verschiedenartigen Implantat-Konstruktionen vom Implantat überspannte (Fälle) mit nicht-überspannten Wirbelsegmenten (Kontrollen) verglichen (Olgun et al. 2012; Hasler et al. 2015; Heydar et al. 2020). Hasler et al. fanden ebenfalls keine signifikante Beeinflussung der Wirbelkörperhöhe im Bereich der lumbalen Segmente (LWK 1 – 5) durch Distraktions-basierte GFSI (Hasler et al. 2015). Damit bewegen sich die Resultate im Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie, bei der ergänzend auch die Brustwirbelsäule (BWS) einbezogen wurde und dort kein abweichendes Ergebnis verzeichnet wurde.

Angaben zu den absoluten WKH unter GFSI machten Olgun et al. (2012), bei dem die Wirbelkörper der Segmente BWK 7 – LWK 1 nach der Behandlung im seitlichen Röntgenbild durchschnittlich 22,9 (15 – 32,9) mm hoch waren. Obwohl die Kinder in dieser

Studie sowohl bei der Primärimplantation als auch nach Behandlungsabschluss eineinhalb Jahre älter waren, wiesen sie kleinere WKH von durchschnittlich 17,2 (14,2 – 21,6) mm pro Wirbel in diesem Wirbelsäulenabschnitt auf. Hingegen vergleichbar waren die WKH mit den Angaben aus der Studie von Pasha et al. (2019) anhand von CT-Untersuchungen in einem etwas jüngeren Kollektiv von 10,2 (7,8 – 12,5) Jahren im Vergleich zu unserem Studienkollektiv mit 12,4 (7,4 – 15,2) Jahren. Die Wirbelkörpermaße unter GFSI, nach einer nicht angegebenen Tragedauer, waren sowohl bei Lendenwirbelkörpern (LWK 1:  $21,9 \pm 2,7$  mm bei Pasha et al. bzw.  $21,6 \pm 2,9$  mm in dieser Studie), als auch bei Brustwirbelkörpern (BWK 9:  $16,7 \pm 2,1$  mm bei Pasha et al. bzw.  $15,9 \pm 2,4$  mm in dieser Studie) vergleichbar. Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass die vorangegangenen Untersuchungen sowohl kleinere Kollektive von neun bis 20 Kindern einbezogen, als auch heterogene Grunderkrankungen der EOS (u. a. idiopathische Skoliose und kongenitale Skoliose) aufwiesen und die Distraction über an der Wirbelsäule verankerten GR und nicht über Rippen-basierte Konstruktionen erfolgte.

Entgegen der in der Literatur gefundenen höheren Wirbelkörper unter GFSI zeigten sich in dieser Studie vornehmlich gleiche Wirbelkörperhöhen im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne GFSI. Mögliche Einflussgrößen werden anhand der Subgruppenanalysen innerhalb der unterschiedlichen Fragestellungen in den folgenden Abschnitten ausgearbeitet.

#### 4.4.2 Wachstumsraten

Die Höhenzunahme in dieser Studie betrug in einer separat ausgewerteten, gepaarten Subgruppe mit einer Behandlungsdauer von mindestens 3,95 Jahren (durchschnittlich  $4,2 \pm 0,3$  Jahre) in der Lendenwirbelsäule 6 mm/Jahr und in der Brustwirbelsäule 8,2 mm/Jahr. d.h. auf den einzelnen Wirbelkörper bezogen eine Höhenzunahme eines Lendenwirbels von 1,2 mm/Jahr und eines Brustwirbels von 0,7 mm/Jahr.

Während die Autoren Heydar et al. (2020) und Kunkel et al. (2015) bei LWK 3 bzw. LWK 5 mit 2,2 bzw. 2 mm/Wirbel/Jahr, verdoppelte Wachstumsraten im Vergleich zum erwarteten Wachstum konstatierten, wurden abweichende Ergebnisse durch Hasler et al. (2015) mit normalen Wachstumsraten der Lendenwirbel von 1,4 mm/Wirbel/Jahr unter Distractions-basierten GFSI über 66 Monate präsentiert. Die Wachstumsraten zeigten keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe und lagen im erwarteten Bereich nach Dimeglio (2001) von 1,1 mm/Wirbel/Jahr. Sie waren vergleichbar mit den Ergebnissen dieser Studie, bei der die Wachstumsgeschwindigkeit eines Lendenwirbels von durchschnittlich 1,2 mm/Wirbel/Jahr. bzw. einem LWK 5-Wachstum von 1,3

mm/Wirbel/Jahr vorlag. Ein Vergleich der Gesamthöhenzunahme der überspannten Lendenwirbel (LWK 2 – LWK 5) von 5,1 mm/Wirbel in dieser Studie war übereinstimmend mit der Wachstumsrate von den entsprechenden nicht-instrumentierten Segmenten mit  $5,2 \pm 3,4$  mm in der Studie von (Olgun et al. 2012) bei einer ähnlichen Behandlungsdauer von 4,1 (2,2 – 6) Jahren.

Obwohl der Zusammenhang eines Wachstumsarrests der BWS und der Ausbildung von respiratorischen Insuffizienzen bei EOS bekannt sind, befassten sich bisher nur eine überschaubare Anzahl an Studien mit den Einflüssen der GFSI auf diesen Wirbelsäulenabschnitt (Campbell und Smith 2007; Karol 2019). Bei den von den *growing rods* überspannten Segmenten BWK 7 – LWK 1 fanden Olgun et al. (2012) während des Behandlungszeitraums eine erhöhte Wachstumsrate von 1,7 mm/Wirbel/Jahr. Die untere BWS zeigte in dieser Studie jedoch eine hierzu reduzierte Wachstumsrate unter GFSI mit 0,86 mm/Wirbel/Jahr.

Vergleichbar waren die Erkenntnisse der Arbeitsgruppe Kunkel et al. (2015), welche Wachstumsraten von 0,5 mm/Jahr des obersten instrumentierten Wirbels (BWK 3) bei 26 mit GFSI behandelten Kindern über 41 (6 – 78) Monate angaben. In dieser Studie betrug die Wachstumsrate eines Wirbels 0,6 mm/Jahr in der oberen BWS (BWK 1 – 6). Vor dem Hintergrund der größten Abweichung der GFSI zur Kontrollgruppe bei BWK 10 und der geringsten Abweichung bei LWK 5 in dieser Studie, sind die bei Kunkel et al. gefundenen Einflüsse einer Wachstumsstimulation nur die Lendenwirbelsäule (LWS) betreffend, in dieser Studie nicht nachvollziehbar. Wachstumsveränderungen entsprechend des H.-V.-Gesetzes, bei der unter Distraction eine Wachstumsstimulierung erwartet worden wäre, konnten im Studienkollektiv nicht bestätigt werden (Mau 1984). In einem kontrovers diskutierten Gegenentwurf des H.-V.-Gesetzes besteht ein nicht-linearer Zusammenhang der Wachstumskurve durch Zug- oder Druckkräfte (sog. *chondral growth force response curve*; CGFRC). Über negative und positive Rückkopplungsmechanismen auf die Chondrozyten bewirken sowohl Kompressionskräfte als auch milde Zugkräfte ein Wachstum (Rajasekaran et al. 2011; Stokes 2012). Nicht zuletzt stellen histologische und Untersuchungen am Tiermodell, bei der Kompressionskräfte eine Wachstumsunterdrückung sowie eine Wachstumsstimulation um 123% bei Wirbelkörpern, welche Distraktionskräften ausgesetzt waren bewirkten, die reinen Disraktionskräfte durch GFSI auf die Wirbelkörper *in-vivo* in Frage (Stokes et al. 1996; Aronsson et al. 1999; Stokes et al. 2002; Yilmaz et al. 2010).

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine Gesamtzunahme der knöchernen Elemente von BWK 2 – LWK 5 von jährlich durchschnittlich 14,3 mm. Aufgrund der geringen Anzahl

wurden die Messungen von BWK 1, welcher zudem nicht von der Eiffelturm-Konstruktion überspannt wurde, aus dieser Auswertung der spinalen Länge ausgeschlossen. In anderen Studien wurden Wachstumsraten der spinalen Länge von 8,1 – 35,2 mm/Jahr bzw. 13,5 mm/Jahr im zum Teil gleichen Studienkollektiv erhoben (Akbarnia et al. 2008; Lebon et al. 2017; Lorenz et al. 2017; Thakar et al. 2018). Ein Zusammenhang gesteigerter Wachstumsraten bei kürzeren Distraktionsintervallen von weniger als sechs Monaten wurden von Akbarnia et al. (2008) beschrieben. Keine Aussage konnte zur Höhenzu- oder -abnahme der nicht-knöchernen Anteile (u. a. der Bandscheibenhöhen) getroffen werden, die in dieser Studie nicht gemessen wurden.

#### 4.4.3 Einflussgröße Behandlungsdauer

Im Bereich der oberen Brustwirbelsäule (BWK 1 – 6) war das Wachstum im Behandlungszeitraum von mindestens 3,95 Jahre nicht konstant, sondern betrug in den ersten zwei Jahren 29,8% des Gesamtwachstums. In der unteren Brustwirbelsäule und der Lendenwirbelsäule hingegen war das Wachstum im Studienkollektiv gleichförmiger mit 44% bzw. 49,6% nach der Hälfte der Beobachtungszeit.

Bei dem von Sankar et al. (2011) beschriebenen Phänomen ist eine zunehmende Anzahl der Verlängerungen von GFSI mit einer Abnahme der tatsächlichen Expansionslänge verbunden (sog. *law of diminishing returns*). Diese Beobachtungen wurden unter anderem der Versteifung der Wirbelsäule nach operativer Manipulation durch Ossifikations- und Autofusionseffekte mit einhergehendem erhöhten Kraftbedarf beim Stabauszug unter GR zugeschrieben (Cahill et al. 2010; Noordeen et al. 2011; Groenefeld und Hell 2013). Es trat zudem ebenfalls bei Rippen-verankerten Systemen und magnetisch gesteuerten Implantaten auf, bei denen typischerweise eine Manipulation an der Wirbelsäule vermieden wird (sog. „*No-Touch*“ Technik) und zeigte kurzzeitige Verbesserungen nach dem operativen Stabaustausch (Cheung et al. 2018; Lorenz et al. 2019b; Cheung et al. 2020a). In biomechanischen Untersuchungen zeigte sich bei den Verlängerungen des Stabes eine abnehmende Kräftewirkung (Poon et al. 2018; Foltz et al. 2019). Von explantierten MCGR Stäben, welche länger als 38 Monate implantiert waren, gingen in *in-vitro* Untersuchungen keine Kräftewirkung mehr aus (Rushton et al. 2019). Möglicherweise ist dies Folge eines Auseinanderbrechens des Antriebstitfes im Implantat-Gewinde (Jones et al. 2016; Rushton et al. 2019). Ausschlaggebend für die gegensätzlichen Ergebnisse könnte eine Kraft-Wirkungsabnahme bei Rippen-basierten GFSI und (Laminar-)Haken sein, welche nicht direkt an der Wirbelsäule ansetzen und mehr Bewegungsspielraum als Pedikelschrauben

zulassen (Mahar et al. 2015). Im radiologischen Bild ist mitunter ein Aufspreizen der Rippen auszumachen (Lorenz et al. 2019b).

#### 4.4.4 Einflussgröße *early-onset scoliosis*

SMA-Kinder wiesen bereits vor der Primärimplantation des GFSI mit durchschnittlich 8,7 Jahren kleinere Wirbelkörper als die gesunde Vergleichsgruppe auf. Die Wirbel in der nicht mit einem GFSI behandelten SMA-Studiengruppe waren bei unter elfjährigen Kindern mit  $12,2 \pm 1,7$  mm um 2,8 (1,6 – 4) mm kleiner als die von gesunden altersangepassten Kontrollen und im Alter von elf bis 15 Jahren um 4,7 (1,4 – 7,8) mm kleiner. Die gesunden Kinder in der jüngeren Vergleichsgruppe waren durchschnittlich 9,1 Jahre alt mit einer durchschnittlichen thorakalen Wirbelkörperhöhe von  $15,1 \pm 2,1$  mm im Röntgenbild. Wenig abweichend waren die Angaben der SMA-Kinder hingegen zu den Studienergebnissen von (Zhang et al. 2018) aus MRI-Auswertungen von sieben gesunden 8 – 10-jährigen Kindern ohne Skoliose von durchschnittlich 13,6 mm.

Lendenwirbelkörper der gesunden Gruppe wiesen eine durchschnittliche Höhe von  $20,9 \pm 0,6$  mm auf. In altersgleichen Kohorten anderer Studien waren die Wirbelkörper mit 18,8 mm (Zhang et al. 2018) und 18 mm (Dimeglio et al. 2011) kleiner. Die SMA-Kinder wiesen mit  $18,2 \pm 0,6$  mm kleinere Wirbel als die eigene Vergleichsgruppe auf, waren aber insgesamt vergleichbar mit den genannten Angaben in der Literatur.

Thorakal waren die Höhenzunahmen von SMA-Kindern ohne GFSI-Behandlung und 4,9 Jahren Altersunterschied und von altersangepassten gesunden Kindern mit 35,4 mm bzw. 46,9 mm gemeinsam im Rahmen der von Dimeglio et al. (2011) angegebenen 44 mm. Auch die lumbale Wachstumsrate war bei SMA-Kindern mit 18 mm entsprechend der 19 mm nach Dimeglio (Canavese und Dimeglio 2013).

Beim morphometrischen Wirbelkörpervergleich von SMA- und gesunden Kindern war das Verhältnis kleinerer Wirbelkörper bei jüngeren (5 – 11-jährigen) und älteren (8 – 16-jährigen) Kindern in der Brustwirbelsäule konstant (18,9% bzw. 19,9%), hingegen in der Lendenwirbelsäule ansteigend (13% bzw. 24%). Unter Berücksichtigung der physiologischen Wirbelsäulenentwicklung, bei der lumbosakrale Wirbel bei Geburt relativ kleiner als Hals- und Brustwirbelkörper, jedoch mit einer relativ schnelleren Größenzunahme beschrieben wurden (Dimeglio und Canavese 2012), ist die im SMA-Kollektiv zunächst geringste und später maximalen Differenz bei Lendenwirbelkörpern, besonders dem LWK 5, im Vergleich mit gesunden Kindern vermutlich einer sekundären Beeinflussung der Wachstumsfugen und daraus resultierender Wachstumssuppression zuzuschreiben. Histologische Untersuchungen

der Wachstumsfugen skoliotischer Wirbelkörper fanden diesen Ergebnissen entsprechend reduzierte Zellhöhen in der hypertrophen Zone (Bylski-Austrow et al. 2018).

#### 4.5 Tiefe der Wirbelkörper unter Distraktions-basierten GFSI

Für die Platzierung posteriorer Pedikelschrauben bei dorsaler Wirbelkörperversteifung ist aufgrund der anatomischen Nähe zur Aorta neben den Pedikelmaßen auch die sagittale Tiefe der Wirbelkörper von Interesse (Sucato und Duchene 2003; Davis et al. 2020). Im Studienkollektiv fielen um durchschnittlich 3 (2,1 – 3,8) mm schmalere Wirbelkörper einschließlich und kaudal des BWK 7 nach GFSI-Behandlung auf. Im Behandlungsverlauf kam es bei GFSI-Trägern zu einem Stillstand des Tiefenwachstums mit einer tendenziellen Abnahme von 0,5 mm, welche nicht signifikant war. Abweichend von diesem Ergebnis stellten sich lediglich Tiefenzunahmen bei LWK 4 und 5 dar. Im Kontrast hierzu waren Tiefenzunahmen von durchschnittlich 1,5 mm bei SMA-Kindern ohne GFSI zu verzeichnen.

Konform mit diesen Ergebnissen waren die, in einer von Hasler et al. (2015) präsentierten Studie, Tiefenabnahmen um 0,3 mm/Jahr bei Lendenwirbeln von neun Kindern mit GFSI im Behandlungsverlauf (über 5,5 Jahre), von denen der unterste Lendenwirbelkörper (LWK 5) ebenfalls nicht betroffen war. Geringe Tiefenzunahmen (1,1 mm) wurden bei nicht-überspannten Wirbelsegmenten verzeichnet. Im Hinblick auf unterschiedliche bildgebende Methoden wurden von Pasha et al. (2019) die Tiefe bei neun Kindern mit EOS (Alter: 10,2 (7,8 – 12,5) Jahre) unter Distraktions-basierten GFSI der Segmente BWK 4 – LWK 1 aus CTs bestimmt. Diese erbrachten bei Gegenüberstellung mit den Messergebnissen dieser Studie um durchschnittlich 8,3 (4,4 – 11,1) mm größere Wirbelkörper zur Studiengruppe und 5,8 (3,4 – 8,2) mm zur Kontrollgruppe (ohne GFSI).

Dem Gedanken, dass umgekehrt der über Jahre hinweg stattfindende, stetige Wechsel von Zug- und Druckbelastungen bei Be- und Entlastung zur Knochenneubildung führt, wird in der von Perren und Rahn (1980) veröffentlichten Hypothese Rechnung getragen. Das Prinzip der Kallusdistraktion wird bei Beinverlängerungen nach Osteotomie genutzt, bei der sich initial dünne Knochenstrukturen ausbilden, welche erst später unter axialem Druck konsolidieren (Ilizarov 1990; Brutscher et al. 1993; Aronsson et al. 1999; Mente et al. 1999). Eine Ausdünnung der Wirbelkörper während des Wachstums unter Distraktions-basierten GFSI, diesem Muster folgend, ist denkbar. Demgegenüber wurden auch bei horizontaler Wirbelsäulenausrichtung im Minischwein-Tiermodell mit unilateralem GFSI gleiche Wachstumsraten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe beobachtet (Akbarnia et al. 2012).

Hasler et al. (2015) verweist auf den analog im Erwachsenenalter beobachteten Knochenabbau während der Abschirmung der Wirbelsäule gegenüber axialem Druck (englisch: *stress shielding*) durch Implantate. Dieser Umstand birgt die Gefahr von Sinterungsfrakturen nach der Metallentfernung (Teles et al. 2018).

#### 4.5.1 Tiefe der Wirbelkörper bei *early-onset scoliosis*

Bei jungen gesunden Kindern im Alter von  $13,1 \pm 0,5$  Jahren, war die Wirbelkörpertiefe thorakal (22,4 mm) und lumbal (30,3 mm) größer als von gleichaltrigen SMA-Kindern mit thorakal durchschnittlich 14,8 mm und lumbal 16,5 mm. Aus MRT Messungen von sieben gesunden Kindern (8 – 10 Jahre) von Zhang et al. (2018) wurde die durchschnittliche Tiefe von Brustwirbelkörpern mit 20,4 mm und Lendenwirbelkörpern mit 25,2 mm ebenfalls größer als die der SMA-Kinder angegeben. Die Werte von Zhang et al. (2018) waren jedoch kleiner als in der gesunden Kontrollgruppe dieser Studie. Zudem hatten die gesunden Kinder im Gegensatz zu SMA-Kindern ein Tiefenwachstum, welches thorakolumbal ausgeprägt war, wie bereits in der Literatur beschrieben (Hasler et al. 2010). Kinder ohne GFSI (Durchschnittsalter  $13,2 \pm 1,9$  Jahre) wiesen bei BWK 4 – LWK 3 eine Zunahme von lediglich von 3,7 mm (14,8 – 18,5 mm) auf. Dieser Wert betrug in einer anderen Studie 8 mm bei Gleichaltrigen mit AIS und bei gesunden Kindern. (Sucato und Duchene 2003).

#### 4.5.2 Korrelation der Höhe/Tiefe der Wirbelkörper

In der vorliegenden Studie wiesen SMA-Kinder besonders schmale Wirbelkörper in Abhängigkeit der GFSI-Behandlung auf. Die Relation der Wirbelkörperhöhe/-tiefe (WKH / WKT) betrug 1,22 (0,94 – 1,6) in der Gruppe mit GFSI und 1,04 (0,86 – 1,27) in der Gruppe ohne GFSI. Hasler et al. (2015) fanden in einem heterogenen Kollektiv von GFSI-Trägern einen ansteigenden WKH/WKT-Quotienten in der LWS von initial 1,0 (0,6 – 1,4) auf 1,3 (1,3 – 1,8) unter GFSI, bei gleichbleibender Relation in der Kontrollgruppe (0,9; 0,7 – 1,1) im Behandlungsverlauf. Diese Werte sind übereinstimmend mit denen in dieser Studie gefundenen Werte. Lumbal hingegen, war die Auswirkung, wie in der Studie von Hasler et al., größer mit 1,48 (0,84 – 3,6) und thorakal etwas geringer mit einem Quotienten von 1,12 (0,67 – 3). Unter Verwendung der mittleren Messungen von gesunden vier- bis zwölfjährigen wurden von Brandner bei BWK 12 bis LWK 3 Indizes von 0,79 – 0,87 bei Mädchen bzw. 0,78 – 0,82 bei Jungen beschrieben (Brandner 1970).

Die biomechanische Belastung der menschlichen, aufrechten Wirbelsäule geht lumbal mit größeren Wirbeldiametern einher als bei nicht-aufrechten Wirbelsäulen von Vierbeinern wie beispielweise von Hund, Schaf, Ziege oder Katze (Wilke et al. 1997; McLain et al. 2002;

Hasler et al. 2010). Gehunfähigkeit wurde als ein Risikofaktor für ein reduziertes Tiefenwachstum der lumbalen Bandscheiben und Wirbelkörper detektiert (Taylor 1983).

Nach der Mechanostat-Hypothese werden Knochenadaptionsvorgänge über Signale der Initiierung (*Bone Modelling*) und Hemmung (*Bone Remodelling*) unter Beteiligung der Osteozyten reguliert (Frost 1990; Frost 2003). Im Sinne einer funktionellen Muskel-Knochen-Einheit korreliert die Muskelquerschnittsfläche und Muskelaktivität mit der periostalen Dicke eines Knochens (Schoenau et al. 2002; Frost 2003). Verschiedene Untersuchungen konnten diese Art der Beeinflussung während der vorübergehenden Paralyse der ersten Wochen und Monate eines spinalen Schocks und in geringerem Maße auch bei Spastizität bei gleichzeitiger Immobilität nachweisen (Bergström et al. 1999; Schoenau et al. 2002; Eser et al. 2004; Bass et al. 2005; Warner et al. 2006). Eine verminderte oder fehlende Krafterwirkung der Muskeln auf den Knochen führte innerhalb der ersten fünf Jahren zu einer Abnahme der Kortikalisdicke um etwa 50% (Hefferan et al. 2003; Eser et al. 2004).

## 4.6 Volumen

Im Rahmen von dreidimensionalen Wirbelkörperrekonstruktionen und digitalen Volumenberechnungen wurden kleinere Volumina der BWK 7 – LWK 5 nach GFSI-Behandlung im Studienkollektiv aufgezeigt. Beginnend in der oberen Brustwirbelsäule zeigte sich die Differenz nach kaudal absolut zunehmend. Auch wenn die röntgenologischen Messungen allein im sagittalen Profil erfolgten und die Weite der Wirbelkörper in der Frontalebene nicht gemessen wurden, unterstreicht das Ergebnis die im Röntgenbild gefundenen Veränderungen der thorakolumbalen Wirbelsäule. Die kleineren Volumina korrelieren vermutlich mit der sagittal verminderten Tiefe im Röntgenbild, die die gleichen Wirbelkörperabschnitte betrafen, bei unbeeinflusstem Höhenwachstum.

Das von Limthongkul et al. (2010) bei BWK 1 von erwachsenen Frauen durchschnittliche Volumen von  $6,94 \pm 1,1 \text{ cm}^3$  war dem in unserer Studie gefundenen Volumen von  $6,28 \pm 1,47 \text{ cm}^3$  ohne GFSI entsprechend. Kaudal hiervon fanden die Autoren einen deutlichen Volumenanstieg, welcher in dieser Studie nur angedeutet und verzögert war.

Die Rate der physiologischen Volumenzunahme von BWK 1 und BWK 12 um 450% (Hasler et al. 2010) war in dieser Studie reduziert auf 132% bei SMA-Kindern und betrug bei Kindern nach GFSI-Behandlung schließlich nur 80%. Der Volumenunterschied zwischen LWK 1 und LWK 4 wurde mit 30% angegeben (Hasler et al. 2010) und betrug in dieser Studie 21% bzw. 25%. Rekonstruktionen der Wirbelkörper ergaben durchschnittliche Volumina von

9,05 cm<sup>3</sup> in der BWS und 18,53 cm<sup>3</sup> in der LWS ohne GFSI mit einer Reduktion bei GFSI-Trägern von 2,1 cm<sup>3</sup>. Unter Anwendung einer ähnlichen Methodik und ebenfalls nur den anterioren Wirbelkörper einbeziehend, fanden die Autoren bei erwachsenen nicht-skoliotischen Wirbelkörpern größere Volumina thorakal von 15,0 (5,2 – 39,5) cm<sup>3</sup> und lumbal 35,2 (19,7 – 61,5) cm<sup>3</sup> (Limthongkul et al. 2010). Auch bei osteologischen Studien lagen die Volumenangaben insgesamt höher bei einem weiblichen, senilen Kollektiv (Molloy et al. 2003).

## 4.7 Pedikel

In der vorliegenden Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen mit GFSI und ohne GFSI vorbehandelten Kindern, trotz einer Tendenz zu kleineren Pedikeln nach GFSI-Behandlung bei einer Abweichung um durchschnittlich 0,6 mm. Die Lage der Scheitelwirbel innerhalb der Wirbelsäulendeformitäten im Studienkollektiv zeigten eine variable Verteilung, ähnlich wie durch Gao et al. (2017) beschrieben, bei sehr individuellen C- und S-förmigen Kurven. Eine gesonderte Analyse der konkav-/konvexseitigen Pedikel zeigte sich ebenfalls ohne signifikante Unterschiede.

In der aktuellen Literatur findet sich nur ein publizierter Fallbericht, bei dem unter unilateralen GR eine Ausdünnung der konkavseitigen, ipsilateralen Pedikelweite auf *stress shielding* zurückgeführt wurde (Cognetti et al. 2019).

### 4.7.1 Pedikeldurchmesser bei *early-onset scoliosis*

Skoliosen im Kindes und Jugendalter bewirken eine knöcherne Deformierung der Wirbelkörper und Pedikel (Xiong et al. 1995; O'Brien et al. 2000; Parent et al. 2004; Kotwicki und Napiontek 2008; Davis et al. 2017) mit asymmetrischen Wachstumsmustern (Davis et al. 2020). Neben allgemein kleineren Pedikeln waren diese insbesondere am Scheitelwirbel und den angrenzenden Wirbelsegmenten der Hauptkurve (Liljenqvist et al. 2002; Abul-Kasim und Ohlin 2012; Davis et al. 2017), auf der Konkavseite der Kurve schmaler (Xiong et al. 1995; Takeshita et al. 2009). Die Ausdünnung der Pedikel wurde in einer Studie zusätzlich in geringerem Maße an der Konkavität bei kompensatorischen, nicht-strukturellen Kurven, welche die Konvexseite der Hauptkurven bilden, gefunden (Abul-Kasim und Ohlin 2012; Gao et al. 2017). In einer Studie zeigten sich die Unterschiede der Pedikel bei Skoliosen vor allem thorakal und weniger lumbal (Liljenqvist et al. 2002). Andere Autoren fanden entsprechend den Ergebnissen dieser Studie hingegen keine (Çatan et al. 2007) bzw. nicht signifikante (Upendra et al. 2010) Unterschiede. Die sekundäre Modifikation der

Pedikelgestalt geschieht möglicherweise durch externe Kräfte, wie vermehrten Druck der Rippenköpfchen oder Pedikelausdünnung durch das konkavseitige Anliegen und stetem Anprallen der Rückenmarkshäute über eine längere Zeit (Liljenqvist et al. 2002; Parent et al. 2002).

Die Pedikel dieses Studienkollektivs waren kleiner als bei 12 – 21-jährigen mit AIS (Liljenqvist et al. 2002) aber vergleichbar mit 4 – 8-jährigen ohne Skoliose (Zindrick et al. 2000; Senaran et al. 2002; Zhang et al. 2018). Deutlich größere Pedikel maßen die Autoren Wang et al. (2018).

Die Pedikelgrößen waren thorakal übereinstimmend mit Daten von Liljenqvist et al. (2002), hingegen ohne proportionale Zunahme thorakolumbal, so dass die Maximaldiameter nicht erreicht werden, welche bei Liljenqvist et al. bei LWK 4 mit 8,1 mm lagen und in dieser Studie lediglich  $4,26 \pm 1,42$  mm betragen. Die oberen Brustwirbelkörper waren hingegen vergleichbar mit Durchmessern von  $2,44 \pm 0,8$  mm bei BWK 4 in dieser Studie und jeweils 2,6 mm bei Liljenqvist et al. (2002) und Abul-Kasim und Ohlin (2012). In dieser Studie war der BWK 7 (Gruppe mit GFSI) mit  $2,74 \pm 1$  mm etwas kleiner als bei Abul-Kasim und Ohlin (2012), wo dieser mit 3,2 mm die kleinsten Pedikel repräsentierte und bei Davis et al. (2017) durchschnittlich  $3,44 \pm 1,2$  mm maß. Obwohl Kinder mit neuromuskulären Skoliosen einem erhöhten Risiko von Komplikationen bei Pedikelschraubeninstrumentation unterliegen, wurden in den zurückliegenden Studien vornehmlich Kinder mit adoleszenter idiopathischer Skoliose oder verschiedenen Syndromen eingeschlossen (Takeshita et al. 2009; Modi et al. 2010; Sharma et al. 2013). Es können Rückschlüsse auf die möglicherweise grundlegenden Unterschiede der Pedikelmorphometrie bei neuromuskulären Skoliosen gezogen werden.

#### 4.7.2 Dysplastische Pedikel

Neben der Deformierung der Wirbelkörper werden ausgedünnte (sog. *windswept*-) Pedikel zu den Folgen der Wirbelsäulendeformität mit Rotation des Scheitelwirbels in Richtung der Konvexität gezählt. (Xiong et al. 1995; O'Brien et al. 2000; Kotwicki und Napióntek 2008; Davis et al. 2017).

Nach Gao et al. (2017) werden die Pedikel hinsichtlich ihres Durchmessers in nicht-dysplastische ( $> 4$  mm) und dysplastische Pedikel ( $< 4$  mm) eingeteilt. Gemäß dieser Klassifikation wiesen beide Gruppen dieser Studie zu 69% dysplastische Pedikel auf, wobei kein Pedikel des fünften Lendenwirbels inbegriffen war. Diese Rate liegt etwas höher als in vorangegangenen Studien mit 22% (Gao et al. 2017) bzw. 62% (Takeshita et al. 2009) bei Skoliosen gemischter Ursachen. Anders als in diesem Studienkollektiv und der Hypothese

einer sekundären Modifikation folgend, waren bei Kindern mit AIS konkavseitige Pedikel mit 34,5% häufiger als konvexseitige mit 10% betroffen (Gao et al. 2017). Dysplastische Pedikel traten zudem in geringerem Maße bei einer wirbelsäulengesunden Kontrollgruppe und bei Erwachsenen auf (Börm und Meyer 2009; Gao et al. 2017). In der Literatur fanden sich keine Angaben zum Auftreten von Pedikeln mit einem Durchmesser von null Millimeter, bei denen die inneren Kortikalisgrenzen aneinander liegen, wie sie 32-mal in dieser Studie auftraten.

Trotz der mehrheitlich dysplastischen Pedikel in beiden Gruppen zeigten skoliotische kindliche Wirbelsäulen mit EOS normale Verteilungsmuster, ähnlich wie bei Erwachsenen, mit thorakal abnehmenden und lumbal zunehmenden Pedikelweiten (Zindrick et al. 1987; Davis et al. 2017). Ein lokales Minimum befand sich bei BWK 4 und LWK 1/2 mit dort geringsten Durchmessern (Zindrick et al. 1987; Liljenqvist et al. 2002; Takeshita et al. 2009; Upendra et al. 2010; Gao et al. 2017). Maximale Durchmesser sind hingegen in der Brustwirbelsäule bei BWK 1 und BWK 11/12 zu finden sowie in der Lendenwirbelsäule bei einer starken Zunahme bis LWK 5 und dort größter Pedikelweite (Takeshita et al. 2009; Upendra et al. 2010). Keine wesentlichen Unterschiede ergaben sich in den Studien bezüglich des Geschlechts, Alter, Wirbelrotation oder des Cobb Winkels (Takeshita et al. 2009; Abul-Kasim und Ohlin 2012).

#### 4.8 Limitationen der Untersuchung

Es handelt sich um eine rein deskriptive Analyse, bei der keine Aussagen zu Abläufen in der Wachstumsfuge auf zellulärer Ebene zu treffen sind. Aus dem Bereich des periostalen Dickenwachstums wurde lediglich die Tiefe im sagittalen Profil und nicht die Wirbelkörperweite bestimmt. Es wurden keine Korrelation der erhobenen Daten zu Körpergröße oder -gewicht innerhalb des Kollektivs vorgenommen, wie in vorangegangenen Studien zu Wirbelkörpervolumina bei Erwachsenen (Limthongkul et al. 2010; Caula et al. 2016).

Nicht korreliert wurden die Ergebnisse mit der tatsächlichen Anzahl der Distractionen und der Distractionstrecke. Von geplanten Distractionintervallen wird im klinischen Alltag u. a. bei Infektionen, Komplikationen, *Non-Compliance* oder bei langen Anfahrtswegen der Familie abgewichen (Cheung und Cheung 2019). Der reelle Stabauszug von magnetisch kontrollierten Implantaten (MCGR; MAGEC®) wurde in der Literatur mit 33% bis 94% der erwarteten Strecke angegeben (Rolton et al. 2016; La Rosa et al. 2017; Lebon et al. 2017; Gilday et al. 2018; Lorenz et al. 2019a).

Ein möglicher Einfluss durch die parallele Anwendung der Spinraza® Therapie einiger Kinder des Studienkollektivs kann nicht ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse lassen keine Schlussfolgerung hinsichtlich der Knochenqualität von Kortikalis, Spongiosa und Wachstumsfuge zu und erfordern weitere Studien. Die Messungen der Höhe, Tiefe und des Volumens wurden in dieser Studie nur von einer einzelnen Person durchgeführt, so dass keine Validierung, über *interrater* und *intrarater* Reliabilitäten bestimmt werden konnten. Die *interrater* Reliabilität bei Längenmessungen der T1 – S1 Distanz wurde von Heemskerk et al. (2020) mit einer Diskrepanz von 3,4 mm angegeben.

#### 4.9 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Stärke der Arbeit liegt in einem homogenen Studienaufbau und -kollektiv, in welchem nur SMA-Kinder mit einheitlichen Implantat-Konstruktionen und ähnlicher Altersverteilung in standardisierten Therapieintervallen und Röntgenverfahren einbezogen wurden. Die nicht mit einem GFSI behandelten Kinder wiesen übereinstimmende Eigenschaften auf. Die Ergebnisse wurden zudem mit einer zweiten Methode, den Volumenmessungen der Wirbelkörper, verifiziert.

Der Einfluss der GFSI zeigte sich in dieser Studie in deutlich verringerten Tiefen und Volumina der Wirbel BWK 7 – LWK 5, so dass ein *stress shielding* Effekt denkbar wäre (Hasler et al. 2015). Unter dem Gesichtspunkt der unbeeinflussten und gleichmäßigen Wachstumsraten im Behandlungszeitraum können die Hypothesen des klassischen H.-V.-Gesetzes (Mau 1984) und der *law of diminishing returns* (Sankar et al. 2011) in diesem Studienkollektiv abgelehnt werden. Ob die Ergebnisse aus echtem longitudinalem Wachstum an der Wachstumsfuge oder dynamischen Veränderungen in Folge der Zugbeanspruchung am Knochen resultieren, bleibt spekulativ und bedarf weiterer Studien.

Obwohl eine sekundäre Entstehung der Wirbelkörperveränderungen bei neuromuskulären Skoliosen angenommen wird (Mau 1984), waren die Wirbelkörperdimensionen bei SMA-Kindern bereits vor den GFSI reduziert und nicht altersentsprechend. Hinsichtlich der Altersverteilung im Studienkollektiv ließe sich ein Einfluss der Pubertät zwar nicht endgültig ausschließen (Schoenau et al. 2001; Dede et al. 2017), eine verzögerte Knochenentwicklung oder Kleinwuchs, wie sie zum Teil bei anderen chronischen und genetischen Erkrankungen beobachtet wurden, wären jedoch denkbar (Oestreich 2008; Dimeglio und Canavese 2012). Die Hypotonie und Kraftminderung, welche bei der spinalen Muskelatrophie besonders ausgeprägt sind, könnten im Studienkollektiv über die funktionelle Muskel-Knochen-Einheit nach Frost über die Muskelatrophie hinausgehend zu Osteopenie und *Bone Remodelling*

geführt haben (Cianferotti und Brandi 2014). Diskutiert werden sollten zudem ubiquitäre Einflüsse des erniedrigten SMN-Proteins bei SMA-Kindern. Diese spiegeln sich in krankheitsbedingt beobachteten Knochenveränderung mit erhöhten Knochenresorptionmarkern und klinisch erhöhten Osteopenieraten und Frakturaten wider (Wasserman et al. 2017; Baranello et al. 2019).

In Zukunft bestehen durch die Verwendung neuartiger 2D/3D-Röntgensysteme (z. B. EOS *imaging*®, Paris, Frankreich) mit reduzierter Strahlenbelastung und validen Messergebnissen bessere Möglichkeiten, unterschiedliche GFSI-Konstruktionen dreidimensional zu rekonstruieren und kritisch zu analysieren (Morvan et al. 2011; Glaser et al. 2012; Pasha et al. 2019). Für eine individuelle Therapieplanung könnten automatisierte Segmentationsverfahren und die Finite-Elemente-Methode eine zunehmende Rolle spielen (Agarwal et al. 2014b; Agarwal et al. 2014a; Couvertier et al. 2017; Hachem et al. 2017; Zhu et al. 2019).

Aus den Ergebnissen dieser Studie erschließen sich Hinweise und Orientierungspunkte für die abweichende Anatomie dieser Patientengruppe, welche eine erhöhte Sensibilität erfordert und u. a. bei der Planung einer dorsalen Spondylodese an die Verwendung kürzerer Pedikelschrauben gedacht werden sollte. Die Relevanz der Veränderungen auf der Ebene der Knochenqualität und ein sich daraus ergebender therapeutischer Handlungsbedarf sollte im nächsten Schritt erforscht werden.

## 5 Zusammenfassung

Die Behandlung von progressiven Wirbelsäulendeformitäten im Kindes- und Jugendalter mit mitwachsenden Wirbelsäulenimplantaten kann eine frühe Wirbelsäulenversteifung mit nachteiligen Effekten auf die Brustkorb- und Lungenentwicklung während der Wachstumsphase häufig vermeiden.

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Auswirkungen dieser Form der operativen Skoliosenbehandlung im Kindesalter auf das Wachstum und die Morphometrie der Brust- und Lendenwirbelkörper inklusive der Pedikel von Kindern mit der genetischen Erkrankung spinale Muskelatrophie (SMA).

Es wurden 43 Kinder mit SMA eingeschlossen, von denen 24 Kinder mit bilateralen, paravertebralen *growth-friendly spinal implants* (GFSI) zur Korrektur der Wirbelsäulendeformität versorgt worden waren. 19 Kinder und Jugendliche mit SMA erhielten primär eine wirbelsäulenversteifende Operation. 30 Kinder fungierten als altersangepasste, gesunde Kontrollgruppe. Anhand von Messungen aus 183 Röntgenbildern und 32 Computertomographien wurden die Parameter der Wirbelkörperhöhe und -tiefe im sagittalen Profil, des Wirbelkörpervolumens und des Pedikeldurchmessers in der Computertomographie im Therapieverlauf erhoben. Die Prüfung der Alters- und Geschlechterverteilung und das Ausmaß der Wirbelsäulendeformität war in beiden Studiengruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Unter Distraktions-basierten Implantaten über einen durchschnittlichen Zeitraum von 4,2 (1,9 – 4,7) Jahren lag die Höhenzunahme eines Lendenwirbels bei durchschnittlich 1,2 mm/Jahr und eines Brustwirbels bei 0,7 mm/Jahr. Auf allen Abschnitten der Wirbelsäule wurde kein signifikanter Unterschied der Wirbelkörperhöhe bei Behandlung mit GFSI zu nicht mit GFSI vorbehandelten SMA-Kindern ermittelt.

In der Analyse konnte eine konstante Wirbelkörpertiefe, mit Ausnahme einer Zunahme der beiden untersten Lendenwirbelkörper, während der Behandlung belegt werden. Bei Behandlungsabschluss mit GFSI waren die Wirbelkörpertiefen vom achten Brustwirbelkörper nach kaudal mit  $p < 0,05$  signifikant geringer als bei nicht mit GFSI behandelten SMA-Kindern, wodurch relativ schmalere Wirbelkörper zustande kamen. Der Unterschied betrug bei diesen Wirbelabschnitten durchschnittlich 3 (2,1 – 3,8) mm. Diese Ergebnisse unterstützend konnten mittels dreidimensionaler Rekonstruktion Volumen-reduzierte Wirbelkörper kaudal des zehnten Brustwirbelkörpers bei Kindern mit mitwachsenden Implantaten nachgewiesen werden. Die Volumina der Brust- und

Lendenwirbelkörper betragen in der Auswertung beider Gruppen zwischen  $2,7 \text{ cm}^3$  und maximal  $26,8 \text{ cm}^3$ .

Ergebnisse der Gegenüberstellung mit gesunden Kindern zeigten, dass Kindern mit spinaler Muskelatrophie und neuromuskulärer Skoliose bereits im Alter von fünf bis elf Jahren um  $2,8 (1,6 - 4,0) \text{ mm}$  kleinere und um  $9,5 (4,2 - 15,5) \text{ mm}$  schmalere Wirbelkörper aufweisen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung nahm der Höhenunterschied auf  $4,7 (1,4 - 7,8) \text{ mm}$  und Tiefenunterschied auf  $11,1 (6 - 16,8) \text{ mm}$  bei elf bis 15-jährigen zu.

Ein Einfluss der Anwendung von GFSI auf die Pedikeldurchmesser konnte nicht belegt werden, jedoch wurde unabhängig von der Behandlungsmethode und beidseitig der Wirbelsäulenkrümmung eine erhöhte Rate an dysplastischen Pedikeln, welche kleiner als vier Millimeter maßen, bei Kindern mit SMA festgestellt.

Die gefundenen morphometrischen Veränderungen an der Wirbelsäule bei Kindern und Jugendlichen mit SMA sollten bei der Planung einer operativen Versorgung berücksichtigt werden.

## 6 Literaturverzeichnis

- Abol Oyouon N, Stuecker R (2013): Bilateral rib-to-pelvis Eiffel Tower VEPTR construct for children with neuromuscular scoliosis: a preliminary report. *Spine J* 14, 1183–91
- Abul-Kasim K, Ohlin A (2012): Patients with adolescent idiopathic scoliosis of Lenke type-1 curve exhibit specific pedicle width pattern. *Eur Spine J* 21, 57–63
- Agarwal A, Agarwal AK, Jayaswal A, Goel VK (2014a): Effect of Distraction Force on Growth and Biomechanics of the Spine: A Finite Element Study on Normal Juvenile Spine With Dual Growth Rod Instrumentation. *Spine Deform* 2, 260–269
- Agarwal A, Agarwal AK, Jayaswal A, Goel V (2014b): Smaller Interval Distractions May Reduce Chances of Growth Rod Breakage Without Impeding Desired Spinal Growth: A Finite Element Study. *Spine Deform* 2, 430–436
- Akbarnia BA, Breakwell LM, Marks DS, McCarthy RE, Thompson AG, Canale SK, Kostial PN, Tambe A, Asher MA (2008): Dual Growing Rod Technique Followed for Three to Eleven Years Until Final Fusion: The Effect of Frequency of Lengthening. *Spine* 33, 984–990
- Akbarnia BA, Campbell RM, Dimeglio A, Flynn JM, Redding GJ, Sponseller PD, Vitale MG, Yazici M (2011): Fusionless procedures for the management of early-onset spine deformities in 2011: what do we know? *J Child Orthop* 5, 159–172
- Akbarnia BA, Mundis GM, Salari P, Yaszay B, Pawelek JB (2012): Innovation in Growing Rod Technique: A Study of Safety and Efficacy of a Magnetically Controlled Growing Rod in a Porcine Model. *Spine* 37, 1109–1114
- Araki S, Hayashi M, Tamagawa K, Saito M, Kato S, Komori T, Sakakihara Y, Mizutani T, Oda M (2003): Neuropathological analysis in spinal muscular atrophy type II. *Acta Neuropathol* 106, 441–448
- Aronsson DD, Stokes IAF, Rosovsky J, Spence H (1999): Mechanical modulation of calf tail vertebral growth: implications for scoliosis progression. *J Spinal Disord* 12, 141–6
- Banta CJ 2nd, King AG, Dabezies EJ, Liljeberg RL (1989): Measurement of effective pedicle diameter in the human spine. *Orthopedics* 12, 939–42
- Baranello G, Vai S, Broggi F, Masson R, Arnoldi MT, Zanin R, Mastella C, Bianchi ML (2019): Evolution of bone mineral density, bone metabolism and fragility fractures in Spinal Muscular Atrophy (SMA) types 2 and 3. *Neuromuscul Disord* 29, 525–32
- Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, Mercuri E, Rose K, El-Khairi M, Gerber M, et al. (2021): Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 384, 915–23
- Bass SL, Eser P, Daly R (2005): The effect of exercise and nutrition on the mechanostat. *Musculoskelet Neuronal Interact* 5, 239–54
- Bergström EMK, Short DJ, Frankel HL, Henderson NJ, Jones PRM (1999): The effect of childhood spinal cord injury on skeletal development: a retrospective study. *Spinal Cord* 37, 838–46

- Bess S, Varma V: Embryology and Anatomy: Spine/Spinal Chord. In: Akbarnia B, Yazici M, Thompson GH (Hrsg.): *The Growing Spine: Management of Spinal Disorders in Young Children*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2011, 3–12
- Börm W, Meyer F (Hrsg.): *Spinale Neurochirurgie: operatives Management von Wirbelsäulenerkrankungen*. 1. Auflage; Schattauer Verlag, Stuttgart 2009
- Brandner ME (1970): Normal values of the vertebral body and intervertebral disk index during growth. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 110, 618–27
- Bronner F, Farach-Carson MC, Roach HI (Hrsg.): *Bone and Development (Topics in bone biology. - London : Springer, 2004- ; ZDB-ID: 2585275-9)*. 6. Auflage; Springer-Verlag, London 2010
- Brossmann J: Wirbelsäule. In: Freyschmidt J, Czerny C, Brossmann J (Hrsg.): *Freyschmidt's „Köhler/Zimmer“: Grenzen des Normalen und Anfänge des Pathologischen in der Radiologie des kindlichen und erwachsenen Skeletts*. 14. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2001, 523–728
- Brutscher R, Rahn BA, Rüter A, Perren SM (1993): The role of corticotomy and osteotomy in the treatment of bone defects using the Ilizarov technique. *J Orthop Trauma* 7, 261–9
- Butchbach MER (2016): Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases. *Front Mol Biosci* 3, 7
- Bye B, Graham CK, Robbins C, Wallace N, Lindsey B, Caird MS, Farley FA, Li Y (2020): Level of Experience Does Not Influence the Accuracy of Radiographic and Ultrasound Measurements of Magnetically Controlled Growing Rod Distractions: *J Pediatr Orthop* 40, e341–e345
- Bylski-Austrow DI, Glos DL, Wall EJ, Crawford AH (2018): Scoliosis vertebral growth plate histomorphometry: Comparisons to controls, growth rates, and compressive stresses. *J Orthop Res* 36, 2450–9
- Cahill PJ, Marvil S, Cuddihy L, Schutt C, Idema J, Clements DH, Antonacci MD, Asghar J, Samdani AF, Betz RR (2010): Autofusion in the immature spine treated with growing rods. *Spine* 35, e1199-203
- Campbell RM Jr (2013): VEPTR: past experience and the future of VEPTR principles. *Eur Spine J* 22 Suppl 2, 106–17
- Campbell RM Jr, Smith MD (2007): Thoracic Insufficiency Syndrome and Exotic Scoliosis: *J Bone Joint Surg Am* 89, 108–22
- Canavese F, Dimeglio A (2013): Normal and abnormal spine and thoracic cage development. *World J Orthop* 4, 167–74
- Çatan H, Buluç L, Anık Y, Ayyıldız E, Şarлак AY (2007): Pedicle morphology of the thoracic spine in preadolescent idiopathic scoliosis: magnetic resonance supported analysis. *Eur Spine J* 16, 1203–8

- Caula A, Metmer G, Havet E (2016): Anthropometric approach to lumbar vertebral body volumes. *Surg Radiol Anat* 38, 303–8
- Chaytow H, Huang Y-T, Gillingwater TH, Faller KME (2018): The role of survival motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis. *Cell Mol Life Sci* 75, 3877–94
- Cheung J, Yiu K, Kwan K, Cheung KM-C (2018): Mean 6-Year Follow-up of Magnetically Controlled Growing Rod Patients With Early Onset Scoliosis: A Glimpse of What Happens to Graduates. *Neurosurgery* 84, 1112–23
- Cheung JPY, Cheung KM-C (2019): Current status of the magnetically controlled growing rod in treatment of early-onset scoliosis: What we know after a decade of experience. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 27, 1–10
- Cheung JPY, Bow C, Cheung KM-C (2020a): “Law of Temporary Diminishing Distraction Gains”: The Phenomenon of Temporary Diminished Distraction Lengths With Magnetically Controlled Growing Rods That Is Reverted With Rod Exchange. *Global Spine J* (im Druck)
- Cheung JPY, Cheung PWH, Cheung KM-C (2020b): The effect of magnetically controlled growing rods on three-dimensional changes in deformity correction. *Spine Deform* 8, 537–46
- Cheung KM-C, Cheung JP-Y, Samartzis D, Mak K-C, Wong Y-W, Cheung W-Y, Akbarnia BA, Luk KD-K (2012): Magnetically controlled growing rods for severe spinal curvature in young children: a prospective case series. *Lancet* 379, 1967–74
- Chua K, Tan CY, Chen Z, Wong HK, Lee EH, Tay SKH, Ong HT, Goh DYT, Hui JHP (2016): Long-term Follow-up of Pulmonary Function and Scoliosis in Patients With Duchenne’s Muscular Dystrophy and Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr Orthop* 36, 63–9
- Chung BHY, Wong VCN, Ip P (2004): Spinal Muscular Atrophy: Survival Pattern and Functional Status. *Pediatrics* 114, e548-53
- Cianferotti L, Brandi ML (2014): Muscle–bone interactions: basic and clinical aspects. *Endocrine* 45, 165–77
- Cobb JR (1948): Outline for the study of scoliosis-instructional course lectures. *Am Acad Orthop Surg* 5, 261–75
- Cognetti DJ, Samdani AF, Pahys JM, Groves ML, Hwang SW (2019): Pedicle stress shielding following growing rod implantation: case report. *J Neurosurg Spine* 30, 700–4
- Cotrel Y, Dubousset J, Guillaumat M (1988): New universal instrumentation in spinal surgery. *Clin Orthop Relat Res* 227, 10–23
- Couvertier M, Germaneau A, Saget M, Dupré J-C, Doumalin P, Brémand F, Hesser F, Brèque C, Roulaud M, Monlezun O, et al. (2017): Biomechanical analysis of the thoracolumbar spine under physiological loadings: Experimental motion data corridors for validation of finite element models. *Proc Inst Mech Eng H* 231, 975–81

- Cunin V (2015): Early-onset scoliosis – Current treatment. *Orthop Traumatol Surg Res* 101, 109–18
- D’Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E (2011): Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 6, 71
- Dannawi Z, Harshavardhana NS, Sebaie HEL, Noordeen H (2013): Early Results of a Remotely-Operated Magnetic Growth Rod in Early-Onset Scoliosis - PubMed. *Bone Joint J* 95-B, 75–80
- Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Swoboda KJ, Montes J, Mignon L, Xia S, Bennett CF, Bishop KM, Shefner JM, et al. (2019): Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology* 92, e2492-506
- Davies KM, Recker RR, Heaney RP (1989): Normal vertebral dimensions and normal variation in serial measurements of vertebrae. *J Bone Miner Res* 4, 341–9
- Davis CM, Grant CA, Percy MJ, Askin GN, Labrom RD, Izatt MT, Adam CJ, Little JP (2017): Is There Asymmetry Between the Concave and Convex Pedicles in Adolescent Idiopathic Scoliosis? A CT Investigation. *Clin Orthop Relat Res* 475, 884–93
- Davis CM, Grant CA, Izatt MT, Askin GN, Labrom RD, Adam CJ, Percy MJ, Little JP (2020): Characterization of progressive changes in pedicle morphometry and neurovascular anatomy during growth in adolescent idiopathic scoliosis versus adolescents without scoliosis. *Spine Deform* 8, 1193–204
- Dede O, Büyükdoğan K, Demirkıran HG, Akpınar E, Yazıcı M (2017): Thoracic Spine Growth Revisited: How Accurate Is the Dimeglio Data? *Spine* 42, 917–20
- Deutsches Ärzteblatt (2020): Spinale Muskelatrophie: Millionenteures Medikament Zolgensma vor Zulassung in Europa, Deutscher Ärzteverlag GmbH Berlin, URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/111477/Spinale-Muskelatrophie-Millionenteures-Medikament-Zolgensma-vor-Zulassung-in-Europa>, abgerufen am 14.06.2020.
- Dhillon S (2020): Risdiplam: First Approval. *Drugs* 80, 1853–8
- Diab KM, Ollmar S, Sevastik JA, Willers U, Svensson A (1998): Volumetric determination of normal and scoliotic vertebral bodies. *Eur Spine J* 7, 282–8
- Dimeglio A (1992): Growth of the Spine Before Age 5 Years. *J Pediatr Orthop* 1, 102–7
- Dimeglio A (2001): Growth in Pediatric Orthopaedics. *J Pediatr Orthop* 21, 549–55
- Dimeglio A, Canavese F (2012): The growing spine: how spinal deformities influence normal spine and thoracic cage growth. *Eur Spine J* 21, 64–70
- Dimeglio A, Bonnel F, Canavese F: Normal Growth of the Spine and Thorax. In: Akbarnia B, Yazıcı M, Thompson GH (Hrsg.): *The Growing Spine: Management of Spinal Disorders in Young Children*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2011, 13–42
- Dubousset JMD, Herring JAMD, Shufflebarger HMD (1989): The Crankshaft Phenomenon. *J Pediatr Orthop* 2, 541–50

- Duong L, Cheriet F, Labelle H (2006): Three-dimensional classification of spinal deformities using fuzzy clustering. *Spine* 31, 923–30
- El-Hawary R, Samdani A, Wade J, Smith M, Heflin JA, Klatt JW, Vitale MG, Smith JT (2016): Rib-based Distraction Surgery Maintains Total Spine Growth: *J Pediatr Orthop* 36, 841–846
- El-Hawary R, Morash K, Kadhim M, Vitale M, Smith J, Samdani A, Flynn J (2020): VEPTR Treatment of Early Onset Scoliosis in Children Without Rib Abnormalities: Long-term Results of a Prospective, Multicenter Study. *J Pediatr Orthop* 40, e406-12
- Eser P, Frotzler A, Zehnder Y, Wick L, Knecht H, Denoth J, Schiessl H (2004): Relationship between the duration of paralysis and bone structure: a pQCT study of spinal cord injured individuals. *Bone* 34, 869–80
- European Medicines Agency (2020): Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) - An overview of Zolgensma and why it is authorised in the EU; EMA/173982/2020, Amsterdam; URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zolgensma-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zolgensma-epar-medicine-overview_en.pdf), abgerufen am 12.08.2021.
- Feng X, McDonald JM (2011): Disorders of Bone Remodeling. *Annu Rev Pathol* 6, 121–45
- Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, et al. (2017): Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 377
- Foltz MH, Freeman AL, Loughran G, Bechtold JE, Barocas VH, Ellingson AM (2019): Mechanical Performance of Posterior Spinal Instrumentation and Growing Rod Implants: Experimental and Computational Study. *Spine* 44, 1270–8
- Frobin W, Brinckmann P, Biggemann M, Tillotson M, Burton K (1997): Precision measurement of disc height, vertebral height and sagittal plane displacement from lateral radiographic views of the lumbar spine. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 12, 1–63
- Frost HM (1990): Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 2. Redefining Wolff's Law: The remodeling problem. *Anat Rec* 226, 414–22
- Frost HM (2003): Bone's mechanostat: A 2003 update. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 275, 1081–101
- Fujak A, Raab W, Schuh A, Richter S, Forst R, Forst J (2013): Natural course of scoliosis in proximal spinal muscular atrophy type II and IIIa: descriptive clinical study with retrospective data collection of 126 patients. *BMC Musculoskelet Disord* 14, 283
- Gantner AS, Braunschweig L, Tsaknakis K, Lorenz HM, Hell AK (2018): Spinal deformity changes in children with long-term vertical expandable prosthetic titanium rib treatment. *Spine J* 18, 567–74
- Gao B, Gao W, Chen C, Wang Q, Lin S, Xu C, Huang D, Su P (2017): What is the Difference in Morphologic Features of the Thoracic Pedicle Between Patients With Adolescent Idiopathic Scoliosis and Healthy Subjects? A CT-based Case-control Study. *Clin Orthop Relat Res* 475, 2765–74

- Gau Y-L, Lonstein JE, Winter RB, Koop S, Denis F (1991): Luque-Galveston Procedure for Correction and Stabilization of Neuromuscular Scoliosis and Pelvic Obliquity: A Review of 68 Patients. *J Spinal Disord* **4**, 399–410
- Giavazzi A, Setola V, Simonati A, Battaglia G (2006): Neuronal-Specific Roles of the Survival Motor Neuron Protein: Evidence From Survival Motor Neuron Expression Patterns in the Developing Human Central Nervous System. *J Neuropathol Exp Neurol* **65**, 267–77
- Gilday SE, Schwartz MS, Bylski-Austrow DI, Glos DL, Schultz L, Jain VV, Sturm PF (2018): Observed Length Increases of Magnetically Controlled Growing Rods are Lower Than Programmed. *J Pediatr Orthop* **38**, e133-7
- Glaser DA, Doan J, Newton PO (2012): Comparison of 3-dimensional spinal reconstruction accuracy: biplanar radiographs with EOS versus computed tomography. *Spine* **37**, 1391–7
- Granata C, Merlini L, Magni E, Marini ML, Stagni SB (1989): Spinal Muscular Atrophy: Natural History and Orthopaedic Treatment of Scoliosis. *Spine* **14**, 760–2
- Groenefeld B, Hell AK (2013): Ossifications After Vertical Expandable Prosthetic Titanium Rib Treatment in Children With Thoracic Insufficiency Syndrome and Scoliosis. *Spine* **38**, e819-23
- Guan D, Zhang Y, Xu J (2020): Clinical Outcome of Magnetically Controlled Growing Rod in Early-onset Scoliosis: A Systematic Review. *Clin Spine Surg* **33**, 150–5
- Haaker G, Fujak A (2013): Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective. *Appl Clin Genet* **6**, 113–20
- Hachem B, Aubin C-E, Parent S (2017): Porcine spine finite element model: a complementary tool to experimental scoliosis fusionless instrumentation. *Eur Spine J* **26**, 1610–7
- Harrington PR (1962): Treatment of Scoliosis : Correction and Internal Fixation by Spine Instrumentation. *J Bone Joint Surg Am* **44-A**, 591–610
- Hasler CC, Sprecher CM, Milz S (2010): Comparison of the Immature Sheep Spine and the Growing Human Spine: A Spondylometric Database for Growth Modulating Research. *Spine* **35**, e1262-72
- Hasler CC, Studer D, Büchler P (2015): Metamorphosis of human lumbar vertebrae induced by VEPTR growth modulation and stress shielding. *J Child Orthop* **2**, 287–93
- Heemskerk J, Wijdicks S, Altena M, Castelein R, Kruyt M, Kempen D (2020): Spinal Growth in Patients With Juvenile Idiopathic Scoliosis Treated With Boston Brace: A Retrospective Study. *Spine* **45**, 976–82
- Hefferan TE, Evans GL, Lotinun S, Zhang M, Morey-Holton E, Turner RT (2003): Effect of gender on bone turnover in adult rats during simulated weightlessness. *J Appl Physiol* (1985) **95**, 1775–80
- Hefti F (Hrsg.): *Kinderorthopädie in der Praxis*. 3. Auflage; Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2015

- Hell AK, Hefti F, Campbell RM Jr (2004): Behandlung der kongenitalen Skoliose mit dem Vertical-expandable-prosthetic-titanium-rib-Implantat. *Orthopade* **33**, 911–8
- Hell AK, Groenefeld K, Tsaknakis K, Braunschweig L, Lorenz HM (2018): Combining Bilateral Magnetically Controlled Implants Inserted Parallel to the Spine With Rib to Pelvis Fixation: Surgical Technique and Early Results. *Clin Spine Surg* **31**, 239–46
- Hell AK, Braunschweig L, Tsaknakis K, von Deimling U, Lüders KA, Hecker M, Lorenz HM (2020): Children With Spinal Muscular Atrophy With Prior Growth-Friendly Spinal Implants Have Better Results After Definite Spinal Fusion in Comparison to Untreated Patients. *Neurosurgery* **87**, 910–7
- Heydar AM, Okay E, Serdar S, Yenigul AE, Kiyak G, Tevfik B, Bezer M (2020): Do Magnetically Controlled Growing Rods Stimulate Longitudinal Vertebral Growth in Early-Onset Scoliosis Patients? *World Neurosurg* **141**, e844-50
- Hughes MS, Swarup I, Makarewich CA, Williams BA, Talwar D, Cahill PJ, Flynn JM, Anari JB (2020): Expert Consensus for Early Onset Scoliosis Surgery. *J Pediatr Orthop* **40**, e621-8
- Iliizarov GA (1990): Clinical application of the tension-stress effect for limb lengthening. *Clin Orthop Relat Res* **8–26**
- Jones CS, Stokes OM, Patel SB, Clarke AJ, Hutton M (2016): Actuator pin fracture in magnetically controlled growing rods: two cases. *Spine J* **16**, e287-91
- Karol LA (2019): The Natural History of Early-onset Scoliosis. *J Pediatr Orthop* **39**, 38–43
- Kim H, Kim HS, Moon ES, Yoon C-S, Chung T-S, Song H-T, Suh J-S, Lee YH, Kim S (2010): Scoliosis Imaging: What Radiologists Should Know. *Radiographics* **30**, 1823–1842
- Klemme WR, Denis F, Winter RB, Lonstein JW, Koop SE (1997): Spinal Instrumentation Without Fusion for Progressive Scoliosis on Young Children. *J Pediatr Orthop* **17**, 734–42
- Kolb SJ, Kissel JT (2015): Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin* **33**, 831–46
- Kotwicki T, Napiontek M (2008): Intravertebral Deformation in Idiopathic Scoliosis: A Transverse Plane Computer Tomographic Study. *J Pediatr Orthop* **28**, 225–9
- Kunkel P, Flöter N, Hagemann C, Ridderbusch K, Rupperecht M, Stücker R: Bilateral rib-to-pelvis VEPTR therapy duplicates normal height gain of lumbar vertebral growth in neuromuscular scoliosis. Posterpräsentation im Rahmen des 9th International Congress on Early Onset Scoliosis, Seaport Hotel, Boston, MA, USA, 19.-20.11.2015
- La Rosa G, Oggiano L, Ruzzini L (2017): Magnetically Controlled Growing Rods for the Management of Early-onset Scoliosis: A Preliminary Report. *J Pediatr Orthop* **37**, 79–85
- Lakshmanan P, Purushothaman B, Dvorak V, Schrott W, Thambiraj S, Boszczyk BM (2012): Sagittal endplate morphology of the lower lumbar spine. *Eur Spine J* **21**, 160–4

- Larsson E-LC, Aaro SI, Normelli HCM, Öberg BE (2005): Long-Term Follow-up of Functioning After Spinal Surgery in Patients With Neuromuscular Scoliosis. *Spine* 30, 2145–52
- Lauridsen KN, De Carvalho A, Andersen AH (1984): Degree of vertebral wedging of the dorso-lumbar spine. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 25, 29–32
- Lebon J, Batailler C, Wargny M, Choufani E, Violas P, Fron D, Kieffer J, Accadbled F, Cunin V, De Gauzy JS (2017): Magnetically Controlled Growing Rod in Early Onset Scoliosis: A 30-case Multicenter Study. *Eur Spine J* 26, 1567–76
- Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, Benichou B, Cruaud C, Millasseau P, Zeviani M, et al. (1995): Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 80, 155–165
- Lefebvre S, Burlet P, Liu Q, Bertrand S, Clermont O, Munnich A, Dreyfuss G, Melki J (1997): Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy. *Nat Genet* 16, 265–9
- Lenke LG, Betz RR, Harms J, Bridwell KH, Clements DH, Lowe TG, Blanke K (2001): Adolescent idiopathic scoliosis: a new classification to determine extent of spinal arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am* 83
- Liljenqvist UR, Link TM, Halm HF (2000): Morphometric analysis of thoracic and lumbar vertebrae in idiopathic scoliosis. *Spine* 25, 1247–53
- Liljenqvist UR, Allkemper T, Hackenberg L, Link TM, Steinbeck J, Halm HFH (2002): Analysis of vertebral morphology in idiopathic scoliosis with use of magnetic resonance imaging and multiplanar reconstruction. *J Bone Joint Surg Am* 84, 359–68
- Limthongkul W, Karaikovic EE, Savage JW, Markovic A (2010): Volumetric analysis of thoracic and lumbar vertebral bodies. *Spine J* 10, 153–8
- Livingston K, Zurakowski D, Snyder B (2015): Parasol Rib Deformity in Hypotonic Neuromuscular Scoliosis: A New Radiographical Definition and a Comparison of Short-term Treatment Outcomes With VEPTR and Growing Rods. *Spine* 40, e780–6
- Lorenz HM, Badwan B, Hecker MM, Tsaknakis K, Groenefeld K, Braunschweig L, Hell AK (2017): Magnetically Controlled Devices Parallel to the Spine in Children with Spinal Muscular Atrophy. *JB JS Open Access* 2, e0036
- Lorenz HM, Kühnle I, Edler J, Hobbiebrunken E, Wilichowski E, Tsaknakis K, Wilken B, Braunschweig L, Hell AK (2018): Intrathekale Nursinensen-Therapie bei Kindern mit Spinaler Muskelatrophie und Wirbelsäulendeformitäten. *Klin Padiatr* 230, 231–3
- Lorenz HM, Braunschweig L, Badwan B, Groenefeld K, Hecker MM, Tsaknakis K, Grote J, Hell AK (2019a): High Correlation Between Achieved and Expected Distraction Using Magnetically Controlled Growth Rods (MCGR) With Rib to Pelvis Fixation in Pediatric Spine Deformity. *J Pediatr Orthop* 39, e334–8

- Lorenz HM, Braunschweig L, Eberhardt IM, Tsaknakis K, Hell AK (2019b): Operative „No-touch“-Techniken zur Korrektur kindlicher Skoliosen. *Oper Orthop Traumatol* 31, 321–34
- Lorson CL, Androphy EJ (2000): An exonic enhancer is required for inclusion of an essential exon in the SMA-determining gene SMN. *Hum Mol Genet* 9, 259–65
- Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ, Wirth B (1999): A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 6307–11
- Ludolph AC, Wurster CD (2019): Therapeutic advances in SMA. *Curr Opin Neurol* 32, 777–81
- Lunt M, Gowin W, Johnell O, Armbrecht G, Felsenberg D, Reeve J (2001): A Statistical Method to Minimize Magnification Errors in Serial Vertebral Radiographs. *Osteoporos Int* 12, 909–13
- Mahar A, Kabirian N, Akbarnia BA, Flippin M, Tomlinson T, Kostial P, Bagheri R (2015): Effects of posterior distraction forces on anterior column intradiscal pressure in the dual growing rod technique. *J Orthop Sci* 20, 12–6
- Marzi I, Rose S: Wirbelsäule. In: Marzi I (Hrsg.): *Kindertraumatologie* (SpringerLink : BücherSpringer eBook Collection : Medicine). 1. Auflage; Steinkopff, Darmstadt 2006, 397–430
- Matsumoto M, Okada E, Kaneko Y, Ichihara D, Watanabe K, Chiba K, Toyama Y, Fujiwara H, Momoshima S, Nishiwaki Y, et al. (2011): Wedging of vertebral bodies at the thoracolumbar junction in asymptomatic healthy subjects on magnetic resonance imaging. *Surg Radiol Anat* 33, 223–228
- Matussek J: *Kinderorthopädie und Kindertraumatologie*. 1. Auflage; Springer Verlag, Berlin - Heidelberg 2013
- Mau H (1984): Spezifizierung der korrespondierenden Wachstums-Gesetze von Hueter-Volkman und Pauwels (Wachstumsdeformitäten) und ihre Beziehung zu den Belastungsdeformitäten. *Z Orthop Unfall* 122, 293–8
- McLain RF, Yerby SA, Moseley TA (2002): Comparative Morphometry of L4 Vertebrae: Comparison of Large Animal Models for the Human Lumbar Spine. *Spine* 27, e200-6
- Meir AR, Fairbank JCT, Jones DA, McNally DS, Urban JPG (2007): High pressures and asymmetrical stresses in the scoliotic disc in the absence of muscle loading. *Scoliosis* 2, 4
- Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, Lowes L, Alfano L, Berry K, Church K, et al. (2017): Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 377, 1713–22
- Mente PL, Aronsson DD, Stokes IAF, Iatridis JC (1999): Mechanical modulation of growth for the correction of vertebral wedge deformities. *J Orthop Res* 17, 518–24

- Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, et al. (2018a): Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 28, 103–15
- Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, Iannaccone ST, Kirschner J, Kuntz NL, Saito K, et al. (2018b): Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 378, 625–35
- Modi HN, Suh S-W, Hong J-Y, Song S-H, Yang J-H (2010): Intraoperative blood loss during different stages of scoliosis surgery: A prospective study. *Scoliosis* 5, 16
- Molloy S, Mathis, Belkoff SM (2003): The effect of vertebral body percentage fill on mechanical behavior during percutaneous vertebroplasty. *Spine* 28, 1549–54
- Montes J, McDermott MP, Martens WB, Dunaway S, Glanzman AM, Riley S, Quigley J, Montgomery MJ, Sproule D, Tawil R, et al. (2010): Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. *Neurology* 74, 833–8
- Moore K, Persaud T, Torchia M: Embryologie: Entwicklungsstadien, Frühentwicklung, Organogenese, Klinik. 6. Auflage; Elsevier, Urban & Fischer, München 2013
- Morvan G, Mathieu P, Vuillemin V, Guerini H, Bossard P, Zeitoun F, Wybier M (2011): Standardized way for imaging of the sagittal spinal balance. *Eur Spine J* 20, 602–8
- Nagasaka M, Abdallah N, Crosby M, Thummala N, Patel D, Wozniak AJ, Gadgeel S, Abrams J, Sukari A (2019): A retrospective study evaluating the pretreatment tumor volume (PTV) in non-small cell lung cancer (NSCLC) as a predictor of response to program death-1 (PD-1) inhibitors. *Lung Cancer (Auckl)* 10, 95–105
- Noordeen HM, Shah SA, Elsebaie HB, Garrido E, Farooq N, Al-Mukhtar M, Al Mukhtar M (2011): In vivo distraction force and length measurements of growing rods: which factors influence the ability to lengthen? *Spine* 36, 2299–303
- O'Brien MF, Lenke LG, Mardjetko S, Lowe TG, Kong Y, Eck K, Smith D (2000): Pedicle Morphology In Thoracic Adolescent Idiopathic Scoliosis: Is Pedicle Fixation an Anatomically Viable Technique? *Spine* 25, 2285–93
- Odaci E, Sahin B, Sonmez OF, Kaplan S, Bas O, Bilgic S, Bek Y, Ergür H (2003): Rapid estimation of the vertebral body volume: a combination of the Cavalieri principle and computed tomography images. *Eur J Radiol* 48, 316–26
- Oestreich AE: Growth of the pediatric skeleton: A primer for radiologists. 1. Auflage; Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2008
- Olgun ZD, Ahmadiadli H, Alanay A, Yazici M (2012): Vertebral Body Growth During Growing Rod Instrumentation: Growth Preservation or Stimulation? *J Pediatr Orthop* 32, 184–9
- Parent S, Labelle H, Skalli W, Latimer B, Guise J de (2002): Morphometric analysis of anatomic scoliotic specimens. *Spine* 27, 2305–11
- Parent S, Labelle H, Skalli W, Guise J de (2004): Thoracic pedicle morphometry in vertebrae from scoliotic spines. *Spine* 29, 239–48

- Park H, Matsumoto H, Feinberg N, Roye D, Kanj W, Betz R, Cahill P, Glotzbecker M, Luhmann S, Garg S, et al. (2017): The Classification for Early-onset Scoliosis (C-EOS) Correlates With the Speed of Vertical Expandable Prosthetic Titanium Rib (VEPTR) Proximal Anchor Failure. *J Pediatr Orthop* 37, 381–6
- Pasha S, Schlösser T, Zhu X, Mellor X, Castelein R, Flynn J (2019): Application of Low-dose Stereoradiography in In Vivo Vertebral Morphologic Measurements: Comparison With Computed Tomography. *J Pediatr Orthop* 39, 487–94
- Pauwels F (1948): Die Bedeutung der Bauprinzipien des Stütz-und Bewegungsapparates für die Beanspruchung der Röhrenknochen. *Z Anat Entwicklungsgesch* 114, 129–66
- Perdriolle R, Le Borgne P, Dansereau J, de Guise J, Labelle H (2001): Idiopathic Scoliosis in Three Dimensions: A Succession of Two-Dimensional Deformities? *Spine* 26, 2719–26
- Perren SM, Rahn BA (1980): Biomechanics of fracture healing. *Can J Surg* 23, 228–32
- Pfeil J (2002): Wachstum der Wirbelsäule unter normalen und krankhaften Bedingungen. *Orthopade* 31, 2–10
- Piepers S, Berg LH, Brugman F, Scheffer H, Ruitkamp-Versteeg M, Engelen BG, Faber CG, Visser M, Pol W-L, Wokke JHJ (2008): A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4. *J Neurol* 255, 1400–4
- Poncet P, Dansereau J, Labelle H (2001): Geometric torsion in idiopathic scoliosis: three-dimensional analysis and proposal for a new classification. *Spine* 26, 2235–43
- Poon S, Spencer HT, Fayssoux RS, Sever R, Cho RH (2018): Maximal Force Generated by Magnetically Controlled Growing Rods Decreases With Rod Lengthening. *Spine Deform* 6, 787–90
- Prior TW, Finanger E, Leach ME: Spinal Muscular Atrophy. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA (Hrsg.): GeneReviews® [Internet]. 10. Auflage; University of Washington, Seattle, University of Washington, Seattle 2020
- Putzier M, Groß C, Zahn RK, Pumberger M, Strube P (2016): Besonderheiten neuromuskulärer Skoliosen. *Orthopade* 45, 500–8
- Quick ME, Grant CA, Adam CJ, Askin GN, Labrom RD, Percy MJ (2015): A biomechanical investigation of dual growing rods used for fusionless scoliosis correction. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 30, 33–9
- Rajasekaran S, Natarajan RN, Babu JN, Kanna PRM, Shetty AP, Andersson GBJ (2011): Lumbar Vertebral Growth Is Governed by “Chondral Growth Force Response Curve” Rather Than “Hueter-Volkman Law”: A Clinico-Biomechanical Study of Growth Modulation Changes in Childhood Spinal Tuberculosis. *Spine* 36, e1435-45
- Ramos DM, d’Ydewalle C, Gabbeta V, Dakka A, Klein SK, Norris DA, Matson J, Taylor SJ, Zaworski PG, Prior TW, et al. (2019): Age-dependent SMN expression in disease-relevant tissue and implications for SMA treatment. *J Clin Invest* 129, 4817–31
- Ratni H, Ebeling M, Baird J, Bendels S, Bylund J, Chen KS, Denk N, Feng Z, Green L, Guerard M, et al. (2018): Discovery of Risdiplam, a Selective Survival of Motor

- Neuron-2 (SMN2) Gene Splicing Modifier for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA). *J Med Chem* 61, 6501–17
- Ravi B, Rampersaud R (2008): Clinical Magnification Error in Lateral Spinal Digital Radiographs. *Spine* 33, e311-6
- Reames DL, Smith JS, Fu K-MG, Polly DW, Ames CP, Berven SH, Perra JH, Glassman SD, McCarthy RE, Knapp RD, et al. (2011): Complications in the Surgical Treatment of 19,360 Cases of Pediatric Scoliosis: A Review of the Scoliosis Research Society Morbidity and Mortality Database. *Spine* 36, 1484–1491
- Roaf R (1960): Vertebral Growth and its mechanical control. *J Bone Joint Surg Br* 42, 40–59
- Rodillo E, Marini ML, Heckmatt JZ, Dubowitz V (1989): Scoliosis in Spinal Muscular Atrophy: Review of 63 Cases. *J Child Neurol* 4, 118–23
- Rolton D, Thakar C, Wilson-MacDonald J, Nnadi C (2016): Radiological and clinical assessment of the distraction achieved with remotely expandable growing rods in early onset scoliosis. *Eur Spine J* 25, 3371–6
- Rudnik-Schöneborn S, Zerres K (2017): Spinale Muskelatrophien. *Med Genet* 29, 21–34
- Rushton PRP, Smith SL, Forbes L, Bowey AJ, Gibson MJ, Joyce TJ (2019): Force Testing of Explanted Magnetically Controlled Growing Rods. *Spine* 44, 233–9
- Sanders JO (2007): Maturity Indicators in Spinal Deformity. *J Bone Joint Surg Am* 89, 14–20
- Sankar W, Skaggs D, Yazici M, Johnston C, Shah S, Javidan P, Kadakia R, Day T, Akbarnia B (2011): Lengthening of Dual Growing Rods and the Law of Diminishing Returns. *Spine* 36, 806–9
- Sarwahi V, Sugarman EP, Wollowick AL, Amaral TD, Harmon ED, Thornhill B (2014): Scoliosis Surgery in Patients With Adolescent Idiopathic Scoliosis Does Not Alter Lung Volume: A 3-Dimensional Computed Tomography–Based Study. *Spine* 39, e399-405
- Schoenau E, Neu CM, Rauch F, Manz F (2001): The Development of Bone Strength at the Proximal Radius during Childhood and Adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 613–8
- Schoenau E, Neu CM, Beck B, Manz F, Rauch F (2002): Bone Mineral Content per Muscle Cross-Sectional Area as an Index of the Functional Muscle-Bone Unit. *J Bone Miner Res* 17, 1095–101
- Senaran H, Yazici M, Karcaaltincaba M, Alanay A, Acaroğlu RE, Aksoy MC, Ariyürek M, Surat A (2002): Lumbar Pedicle Morphology in the Immature Spine: A Three-Dimensional Study Using Spiral Computed Tomography. *Spine* 27, 2472–6
- Shababi M, Lorson CL, Rudnik-Schöneborn SS (2014): Spinal muscular atrophy: a motor neuron disorder or a multi-organ disease? *J Anat* 224, 15–28

- Sharma S, Wu C, Andersen T, Wang Y, Hansen ES, Bünger CE (2013): Prevalence of complications in neuromuscular scoliosis surgery: a literature meta-analysis from the past 15 years. *Eur Spine J* 22, 1230–1249
- Shigematsu H, Koizumi M, Yoneda M, Iida J, Oshima T, Tanaka Y (2013): Magnification Error in Digital Radiographs of the Cervical Spine Against Magnetic Resonance Imaging Measurements. *Asian Spine J* 7, 267–72
- Simons MR, Siewe M, Scheyerer MJ: Deformitäten. In: Stein G, Eysel P, Scheyerer MJ (Hrsg.): *Expertise Orthopädie und Unfallchirurgie; Wirbelsäule*. 1. Auflage; Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2019, 284–307
- Smith JT (2011): Bilateral Rib-to-pelvis Technique for Managing Early-onset Scoliosis. *Clin Orthop Relat Res* 469, 1349–55
- Sproule DM, Montes J, Montgomery M, Battista V, Koenigsberger D, Shen W, Punyanitya M, Vivo DCD, Kaufmann P (2009): Increased fat mass and high incidence of overweight despite low body mass index in patients with Spinal Muscular Atrophy. *Neuromuscul Disord* 19, 391–6
- Spurway AJ, Chukwunyerenna CK, Kishta WE, Hurry JK, El-Hawary R (2016): Sagittal Spine Length Measurement: A Novel Technique to Assess Growth of the Spine. *Spine Deform* 4, 331–7
- Spurway AJ, Hurry JK, Gauthier L, Orlik B, Chukwunyerenna CK, Kishta WE, El-Hawary R (2017): Three-dimensional True Spine Length: A Novel Technique for Assessing the Outcomes of Scoliosis Surgery. *J Pediatr Orthop* 37, e631-7
- Stokar J, Leibowitz D, Durst R, Shaham D, Zwas DR (2019): Echocardiography overestimates LV mass in the elderly as compared to cardiac CT. *PLoS One* 14, e0224104
- Stokes IA (2012): Re: Rajasekaran S, Natarajan RN, Babu JN, et al. Lumbar vertebral growth is governed by “chondral growth force response curve” rather than “Hueter-Volkman law”: a clinico-biomechanical study of growth modulation changes in childhood spinal tuberculosis. *Spine* 2011;36:E1435-45. *Spine* 37, 430
- Stokes IAF (2002): Mechanical effects on skeletal growth. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2, 277–80
- Stokes IAF, Spence H, Aronsson DD, Kilmer N (1996): Mechanical Modulation of Vertebral Body Growth: Implications for Scoliosis Progression. *Spine* 21, 1162–7
- Stokes IAF, Mente PL, Iatridis JC, Farnum CE, Aronsson DD (2002): Enlargement of growth plate chondrocytes modulated by sustained mechanical loading. *J Bone Joint Surg Am* 84, 1842–8
- Sucato DJ, Duchene C (2003): The position of the aorta relative to the spine: a comparison of patients with and without idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 85, 1461–9
- Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlfes EM, Flynn K, Hendrickson BC, Scholl T, Sirko-Osadsa DA, Allitto BA (2012): Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72 400 specimens. *Eur J Hum Genet* 20, 27–32

- Takeshita K, Maruyama T, Chikuda H, Shoda N, Seichi A, Ono T, Nakamura K (2009): Diameter, Length, and Direction of Pedicle Screws for Scoliotic Spine: Analysis by Multiplanar Reconstruction of Computed Tomography. *Spine* 34, 798–803
- Tangsrud SE, Carlsen KC, Lund-Petersen I, Carlsen KH (2001): Lung function measurements in young children with spinal muscle atrophy; a cross sectional survey on the effect of position and bracing. *Arch Dis Child* 84, 521–4
- Taylor JL (1983): Scoliosis and growth. Patterns of asymmetry in normal vertebral growth. *Acta Orthop Scand* 54, 596–602
- Teles AR, Yavin D, Zafeiris CP, Thomas KC, Lewkonja P, Nicholls FH, Swamy G, Jacobs WB (2018): Fractures After Removal of Spinal Instrumentation: Revisiting the Stress-Shielding Effect of Instrumentation in Spine Fusion. *World Neurosurg* 116, e1137-43
- Thakar C, Kieser DC, Mardare M, Haleem S, Fairbank J, Nnadi C (2018): Systematic review of the complications associated with magnetically controlled growing rods for the treatment of early onset scoliosis. *Eur Spine J* 27, 2062–71
- Thompson GH, Akbarnia BA, Kostial P, Poe-Kochert C, Armstrong DG, Roh J, Lowe R, Asher MA, Marks DS (2005): Comparison of Single and Dual Growing Rod Techniques Followed Through Definitive Surgery: A Preliminary Study. *Spine* 30, 2039–44
- Thompson GT, Son-Hing JP: Single Growing Rods. In: Akbarnia BA, Yazici M, Thompson GH (Hrsg.): *The Growing Spine: Management of Spinal Disorders in Young Children*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2011, 441–448
- Trobisch P, Suess O, Schwab F (2010): Idiopathic Scoliosis. *Dtsch Arztebl Int* 107, 875–83
- Tsirikos AI, Roberts SB (2020): Magnetic Controlled Growth Rods in the Treatment of Scoliosis: Safety, Efficacy and Patient Selection. *Med Devices (Auckl)* 13, 75–85
- Upendra B, Meena D, Kandwal P, Ahmed A, Chowdhury B, Jayaswal A (2010): Pedicle morphometry in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Indian J Orthop* 44, 169–76
- Vialle R, Thévenin-Lemoine C, Mary P (2013): Neuromuscular scoliosis. *Orthop Traumatol Surg Res* 99, 124–39
- Vill K, Blaschek A, Schara U, Kölbel H, Hohenfellner K, Harms E, Olgemöller B, Walter MC, Müller-Felber W (2017): Spinale Muskelatrophie: Zeit für das Neugeborenenenscreening? *Nervenarzt* 88, 1358–66
- von Laer L: Knochenwachstum und Knochenheilung. In: Marzi I (Hrsg.): *Kindertraumatologie*. 1. Auflage; Steinkopff, Darmstadt 2006, 3–14
- Vu-Han TI, Reisener MJ, Putzier M, Pumberger M (2021): Skoliose bei spinaler Muskelatrophie. *Orthopade* 50, 657–63
- Wagner L, Braunschweig L, Eiffert H, Tsaknakis K, Kamin D, D’Este E, Messer PK, Hell AK, Lorenz HM (2017): Detection of Bacteria Colonizing Titanium Spinal Implants in Children. *Surgical Infections* 19, 71–77

- Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, Aloysius A, Morrison L, Main M, Crawford TO, et al. (2007): Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *J Child Neurol* 22, 1027–49
- Wang X, Zhang S-J, Zhang Y-Z, Li X-H, Zhang Z-F, Wang C-Q, Gao S, Shi J, Li Z-J (2018): Three-dimensional digitizing and anatomic study of lumbar vertebral canal and pedicle in children. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 13, 518–24
- Warner SE, Sanford DA, Becker BA, Bain SD, Srinivasan S, Gross TS (2006): Botox induced muscle paralysis rapidly degrades bone. *Bone* 38, 257–64
- Wasserman HM, Hornung LN, Stenger PJ, Rutter MM, Wong BL, Rybalsky I, Khoury JC, Kalkwarf HJ (2017): Low bone mineral density and fractures are highly prevalent in pediatric patients with spinal muscular atrophy regardless of disease severity. *Neuromuscul Disord* 27, 331–7
- Wen Y, Kai S, Yong-Gang Z, Guo-Quan Z, Tian-Xiang D (2016): Relationship between Lung Volume and Pulmonary Function in Patients With Adolescent Idiopathic Scoliosis: Computed Tomographic-based 3-Dimensional Volumetric Reconstruction of Lung Parenchyma. *Clin Spine Surg* 29, e396-400
- Wijngaarde CA, Brink RC, de Kort FAS, Stam M, Otto LAM, Asselman F-L, Bartels B, van Eijk RPA, Sombroek J, Cuppen I, et al. (2019): Natural course of scoliosis and lifetime risk of scoliosis surgery in spinal muscular atrophy. *Neurology* 93, e149-58
- Wilke HJ, Kettler A, Wenger KH, Claes LE (1997): Anatomy of the sheep spine and its comparison to the human spine. *Anat Rec* 247, 542–55
- Wood MJA, Talbot K, Bowerman M (2017): Spinal muscular atrophy: antisense oligonucleotide therapy opens the door to an integrated therapeutic landscape. *Hum Mol Genet* 26, 151–9
- Xiong B, Sevastik B, Willers U, Sevastik J, Hedlund R (1995): Structural vertebral changes in the horizontal plane in idiopathic scoliosis and the long-term corrective effect of spine instrumentation. *Eur Spine J* 4, 11–4
- Yang S, Andras LM, Redding GJ, Skaggs DL (2016): Early-Onset Scoliosis: A Review of History, Current Treatment, and Future Directions. *Pediatrics* 137, e20150709
- Yilmaz G, Huri G, Demirkran G, Dağloğlu K, Ozkan C, Alanay A, Acaroglu E, Yazici M (2010): The Effect of Posterior Distraction on Vertebral Growth in Immature Pigs: An Experimental Simulation of Growing Rod Technique. *Spine* 35, 730–3
- Zhang H, Sucato DJ, Nurenberg P, McClung A (2018): Morphometric Analysis of Vertebral Growth Using Magnetic Resonance Imaging in the Normal Skeletally Immature Spine. *Spine* 43, 133–40
- Zhu WY, Zang L, Li J, Guan L, Hai Y (2019): A biomechanical study on proximal junctional kyphosis following long-segment posterior spinal fusion. *Braz J Med Biol Res* 52, e7748
- Zindrick MR, Wiltse LL, Doornik A, Widell EH, Knight GW, Patwardhan AG, Thomas JC, Rothman SL, Fields BT (1987): Analysis of the Morphometric Characteristics of the Thoracic and Lumbar Pedicles. *Spine* 12, 160–6

---

Zindrick MR, Knight GW, Sartori MJ, Carnevale TJ, Patwardhan AG, Lorenz MA (2000):  
Pedicule Morphology of the Immature Thoracolumbar Spine. *Spine* 25, 2726–35

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Anna-Kathrin Hell für das Überlassen des interessanten Themas und die Betreuung der Dissertation. Die hervorragende Unterstützung und Ihren fachlichen Rat in allen Phasen der Promotion weiß ich sehr zu schätzen.

Ganz herzlich danken möchte ich Frau Dr. rer. med. Lena Braunschweig für die sorgfältigen Korrekturen, konstruktiven Kritiken und motivierenden Gespräche.

Für die Hilfe bei der statistischen Auswertung, der Interpretation der Ergebnisse und Erstellung der Grafiken gilt mein Dank Frau Dr. rer. nat. Katja Lüders.

Herzlichen Dank auch an Familie Lippross, insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Sebastian Lippross, für die nette Beherbergung und Betreuung in Kiel.

Zudem gilt mein Dank Frau Dr. med. Friederike Austein, Herrn Dr. med. Heiko Lorenz und dem Team der Kinderorthopädie der UMG.