

Aus der Kinderklinik für Kinder- und
Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik
(Schwerpunkt: Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie und Onkologie)

Transition von Jugendlichen mit Wachstumshormonmangel
nach Abschluss der Wachstumshormontherapie:
Wie verändern sich morphologische Parameter der
Körperzusammensetzung und psychometrische Parameter
in Abhängigkeit vom biochemisch definierten
Wachstumshormonbedarf?

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Becker, Bettina Ursula

2017

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Binder

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Peter

Tag der Disputation: 29.11.2017

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Physiologie des kindlichen Wachstums	1
1.2	Wachstumshormonmangel im Kindesalter.....	2
1.2.1	Ursachen des kindlichen Wachstumshormonmangels	2
1.2.2	Symptome des kindlichen Wachstumshormonmangels.....	3
1.2.3	Diagnose des kindlichen Wachstumshormonmangels.....	3
1.2.4	Konsequenzen und Therapie des kindlichen Wachstumshormonmangels	5
1.3	Wachstumshormonmangel während der Transition nach Abschluss der Wachstumsphase und im Erwachsenenalter	6
1.3.1	Konsequenzen des adulten Wachstumshormonmangels	6
1.3.2	Momentane Empfehlungen.....	7
1.4	Ziele der Studie.....	8
2	Transition-Studie	9
2.1	Studiendesign	9
2.2	Studienpopulation	10
2.2.1	Einschlusskriterien.....	10
2.2.2	Ausschlusskriterien.....	10
2.3	Fallzahl	11
3	Studienablauf und Untersuchungsmethoden	12
3.1	Studienablauf.....	12
3.2	Auxologische Messungen	14
3.3	Präanalytik und Messmethodik der Hormonbestimmungen.....	14
3.3.1	Grundprinzip eines Radioimmunoassays	14
3.3.2	Bestimmung der IGF-I- und IGFBP-3-Hormonspiegel	15

3.3.3	Bestimmung der Wachstumshormonspiegel im GHRH-Arginin-Stimulationstest	15
3.4	Messung der Körperzusammensetzung mittels Dualenergie-Röntgen-Absorptiometrie	16
3.4.1	Untersuchungsablauf	16
3.4.2	Funktionsweise	17
3.4.3	Auswertung	19
3.5	Fragebogen	19
3.5.1	Durchführung der Fragebogen	19
3.5.2	Bewegungsfragebogen	19
3.5.3	Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen (KINDL ^R)	22
3.5.4	Rezidierte Selbstwertkala nach Rosenberg	23
3.6	Statistik	24
4	Ergebnisse	27
4.1	Patientenanzahl im Studienverlauf	27
4.2	Patientenkollektiv	29
4.3	Korrelation zwischen dem maximalen Wachstumshormonanstieg im Re-Test und dem Body Composition-Score	33
4.4	Vergleich der Entwicklung von Magermasse, Fettmasse und Body Composition-Score im Verlauf der Studie	35
4.5	ROC-Kurve und Bestimmung des Cut-offs	40
4.6	Bewegungsfragebogen	41
4.7	Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen (Kiddo KINDL ^R)	43
4.8	Rezidierte Selbstwertkala nach Rosenberg	43

5	Diskussion.....	48
5.1	Aussagen der Studie.....	48
5.2	Der GHRH-Arginin-Stimulationstest zur Diagnosestellung eines schweren Wachstumshormonmangels im Erwachsenenalter.....	49
5.3	Die Dualenergie-Röntgen-Absorptiometrie zur Messung der Veränderungen der Körperzusammensetzung	50
5.4	Die Auswertung der psychometrischen Fragebogen	55
5.5	Limitationen, Methodenkritik und Verbesserungsvorschläge	59
5.6	Schlussfolgerung und Ausblick.....	63
6	Zusammenfassung.....	65
7	Anhang.....	68
8	Literaturverzeichnis	74
9	Erklärung zum Eigenanteil	81

Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
ALS	Acid-labile subunit
AUC	Area under the Curve
BC-Score	Body Composition Score
BMI	Body-Mass-Index
Cut-off	Grenzwert
DXA	Dualenergie-Röntgen-Absorptiometrie
FM	Fettmasse
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
HDL	High Density Lipoprotein
IGFBP-3	Insulin like growth factor binding protein 3
IGF-I	Insulin like growth factor 1
ITT	Insulin-Toleranz-Test
LDL	Low Density Lipoprotein
MM	Magermasse
MW	Mittelwert
N	Anzahl
RIA	Radioimmunoassay
ROC	Receiver Operating Characteristic
R-Wert	Röntgenschwächungswert
SD	Standardabweichung
SDS	Standard deviation score
WH	Wachstumshormon
WHI	wachstumshormoninsuffizient
WHS	wachstumshormonsuffizient
Y-Wert	Youden's Index

1 Einleitung

1.1 Physiologie des kindlichen Wachstums

Wachstum entsteht durch das kontrollierte Zusammenspiel von Zellvermehrung, Zellvergrößerung und kontrolliertem Zelltod. Die Kontrolle über den individuell unterschiedlichen Wachstumsprozess erfolgt mittels der genetischen Ausstattung, den vom Genotyp-abhängigen Signalsystemen sowie weiteren Umweltfaktoren. Sie ist notwendig, damit sich die Zielgröße in einem für den menschlichen Organismus angemessenen Rahmen bewegt [1]. Der Wachstumsprozess verläuft hierbei nicht linear, sondern kann grob in drei Abschnitte unterteilt werden [2]. In den ersten drei Lebensjahren, dem Abschnitt des frühen Kindalters (Infancy-Phase), unterliegt das schnell vor sich gehende Wachstum vor allem dem Einfluss der Ernährung, es kommt daher nur bei einem sehr schweren Wachstumshormonmangel zu dessen Beeinträchtigung. Erst im zweiten Abschnitt, dem der Kindheit (Childhood-Phase), welcher überlappend mit dem Ersten beginnt und durch eine verminderte Wachstumsrate gekennzeichnet ist, kommt dem Wachstumshormon (WH) die zentrale Rolle des Wachstums zu. In der Pubertät (Puberty-Phase), dem letzten Abschnitt, steigt die Wachstumsrate zunächst wieder an, bevor sich das Wachstum allmählich verlangsamt und zum Stillstand kommt. Zentrale Faktoren dieses Prozesses sind neben dem Wachstumshormon die Sexualhormone [2].

Das WH wird in der Hypophyse gebildet und durch Stimulation mit dem im Hypothalamus gebildeten „growth hormone releasing hormone“ (GHRH) pulsatil freigesetzt. Es bindet an den Wachstumshormonrezeptor, der in zahlreichen Geweben vorkommt. Dadurch kommt es zur Aktivierung intrazellulärer Signalwege, welche insbesondere in der Leber entscheidende Bedeutung haben, da es zur WH-abhängigen Produktion von „insulin-like growth factor“ (IGF-I) kommt. Im Serum liegt IGF-I nahezu komplett in einem ternären Komplex gebunden vor. Dieser besteht aus IGF-I, dem „insulin-like growth factor binding protein 3“ (IGFBP-3) und der „acid-labile subunit“ (ALS). Ungebunden vermittelt IGF-I seine Wirkung über den IGF-I-Rezeptor zusammen mit dem WH an das Endorgan dieses Regelkreises, den Knochen [1].

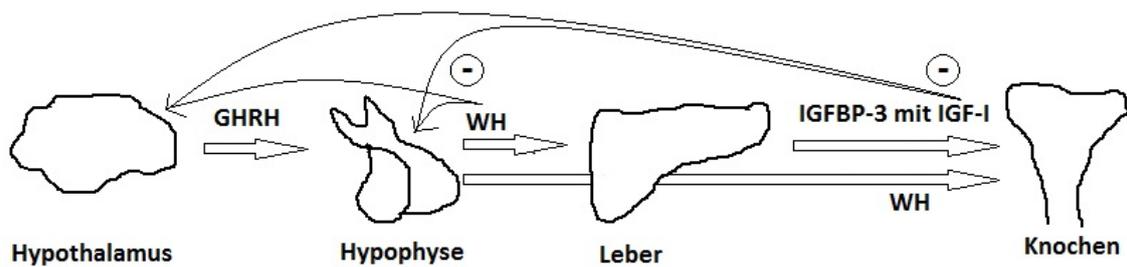


Abb. 1: Schematische Darstellung des physiologischen Regelkreises der Hypothalamus-Hypophysen-IGF-I-Achse. Modifiziert nach Binder [1]. GHRH = Growth hormone releasing hormone; WH = Wachstumshormon; IGFBP-3 = Insulin-like growth factor binding protein 3; IGF-I = Insulin-like growth factor 1

1.2 Wachstumshormonmangel im Kindesalter

1.2.1 Ursachen des kindlichen Wachstumshormonmangels

Die häufigste Ursache des kindlichen WH-Mangels ist idiopathisch. Selten sind monogene, autosomal-dominant oder –rezessiv vererbte Formen [1]. Einen Überblick über die verschiedenen, möglichen Auslöser eines WH-Mangels soll Tabelle 1 geben.

Tab. 1: Ursachen eines Wachstumshormonmangels. Modifiziert nach Binder [1]

Ursachen eines Wachstumshormonmangels

- Kongenitale Fehlbildung von Hypophyse und Hypothalamus
 - septooptische Dysplasie (de-Morsier-Syndrom)
 - andere Mittellinienfehlbildungen
- Abnormale Morphologie der Hypophyse mit ektoper Neurohypophyse unklarer Ursache
- Bestrahlung, Trauma oder Infektion von Hypophyse und/oder Hypothalamus
- Tumoröse oder entzündliche Infiltration von Hypophyse und/oder Hypothalamus
- Chirurgische Eingriffe an oder in der Nähe von Hypophyse und/oder Hypothalamus
- Mutationen von Transkriptionsfaktoren der Hypophysen- und/oder Hypothalamus-Organogenese wie HESX1, SOX3, LHX4, PROP1, PIT1
- Mutationen des GH-1-Gens
- Mutationen des GHRH-Rezeptor-Gens
- Bioinaktives Wachstumshormon (Kowarski-Syndrom)

1.2.2 Symptome des kindlichen Wachstumshormonmangels

Die geschätzte Prävalenz für einen Wachstumshormonmangel (WH-Mangel) im Kindesalter liegt bei 1:4.000 bis 1:30.000 [3-5]. Klassischerweise befinden sich die Kinder zum Zeitpunkt der Erstmanifestation in der Childhood-Phase [1]. Prinzipiell kann ein WH-Mangel jedoch im gesamten Zeitraum von den ersten Lebensmonaten bis hin zur Pubertät manifest werden [6]. Variabilität der Symptome und Alter zum Zeitpunkt der Erstmanifestation sind dabei abhängig von der Schwere des vorliegenden WH-Mangels [6]. Im Kindes- und Jugendalter sind die typischen Symptome Kleinwüchsigkeit (Körpergröße unterhalb der dritten alters-, geschlechts- und populationsbezogenen Perzentile ($< -1,88$ SDS) [1]), eine reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit sowie eine Zunahme des subkutanen Fettgewebes, insbesondere stammbetont. Auch können eine verzögerte Zahn- und Pubertätsentwicklung beobachtet werden [6-9]. In der Infancy-Phase weisen vor allem schwere rezidivierende Hypoglykämien, Gedeihstörung, und ein Mikropenis des männlichen Neugeborenen auf einen WH-Mangel hin [7-9]. Auffälligkeiten der Körpergröße durch eine verminderte Wachstumsgeschwindigkeit zeigen sich erst sechs bis zwölf Monate postnatal [9]. Eine Kombination mit weiteren Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Achse ist ebenso möglich [10].

1.2.3 Diagnose des kindlichen Wachstumshormonmangels

Der fehlende diagnostische Goldstandard kann zu Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung eines WH-Mangels führen [8; 10], weswegen neben den eben genannten klinischen Symptomen, Auxologie, radiologische Untersuchung und biochemische Testverfahren von entscheidender Bedeutung sind. Andere Gründe der Kleinwüchsigkeit, wie zum Beispiel ein Ulrich-Turner-Syndrom sollten zuvor ausgeschlossen sein [10].

Auxologisch legen ein auffälliger Wachstumsverlauf mit Perzentilenflüchtigkeit, eine Wachstumsgeschwindigkeit über ein Intervall von sechs bis zwölf Monaten unterhalb der 25. Wachstumsgeschwindigkeitsperzentile und eine Körpergröße unterhalb des Zielgrößenbereiches einen WH-Mangel nahe [1]. Der Zielgrößenbereich ergibt sich aus der berechneten Zielgröße [(Größe des Vaters (cm) +

Größe der Mutter (cm))/2 + 6,5 cm bei Jungen bzw. -6,5 cm bei Mädchen[11]] ± 8,5 cm, eineinhalb Standardabweichungen (SD) entsprechend.

Als bildgebendes Verfahren wird das klassische Röntgen eingesetzt. Da eine Korrelation zwischen Dauer und Schwere des WH-Mangels und verzögerter Knochenreife bekannt ist [6], soll das Knochenalter durch Röntgen der linken Hand bestimmt und mit dem chronologischen Alter verglichen werden [8; 10]. In Abhängigkeit vom chronologischen Alter des Kindes liegt ein verzögertes Knochenalter von deutlich mehr als zwölf Monaten vor [1]. Die Magnetresonanztomografie dient bei biochemisch bestätigtem WH-Mangel einerseits dem Tumorausschluss in der Umgebung von Hypothalamus und Hypophyse, andererseits dem Ausschluss bzw. Nachweis hypophysärer Fehlbildungen [8; 10]. Typische Fehlbildungen sind eine Ektopie der Neurohypophyse, ein dünner oder unterbrochener Hypophysenstiel sowie eine hypoplastische oder aplastische Adenohypophyse [6; 12].

Biochemisch können IGF-I und IGFBP-3 zur Unterstützung der Verdachtsdiagnose herangezogen werden, da ihre Konzentrationen in Plasma oder Serum von WH abhängig sind, sie jedoch im Gegensatz zu WH keiner pulsatilen Ausschüttung unterliegen und daher stabile Konzentrationen aufweisen [1; 6]. Für ihre Bestimmung soll eine Methode mit vorliegenden Referenzwerten für Alter, Geschlecht und möglichst auch Pubertätsstadien gewählt werden [8]. Bei der Interpretation gilt es zu beachten, dass IGF-I und IGFBP-3 durch weitere Variablen wie Ernährung, Sexualhormone, Medikamente oder Erkrankungen beeinflusst werden [6; 10; 13]. Sind derartige Ursachen für eine Störung der Hypothalamus-Hypophysen-IGF-I/IGFBP-3-Achse ausgeschlossen, so sprechen Hormonkonzentrationen < -2 SDS für einen WH-Mangel, > -1 SDS eher dagegen [10].

WH-Stimulationstests dienen der Erfassung des WH-Status und der Bestätigung der Verdachtsdiagnose bei klinisch, auxologisch, radiologisch und biochemisch auffälligen Kindern ohne anderen, für diese Auffälligkeiten verantwortlichen Grund [6; 10]. Direkt vor Pubertätsbeginn ist die stimulierte

WH-Ausschüttung physiologisch niedriger, weswegen in diesem Fall eine Vorbehandlung mit Sexualhormonen notwendig ist, um die gültigen Grenzwerte (Cut-off) als Referenz verwenden zu können [14]. Als Testsubstanzen dienen zum Beispiel Arginin oder Insulin. Alternativ kann die spontane, nächtliche WH-Ausschüttung bestimmt werden [10]. Um ein falsch positives Testergebnis auszuschließen, sind für die endgültige Diagnosestellung, neben den oben genannten Auffälligkeiten, immer zwei pathologische Testergebnisse gefordert [6; 10]. Bei radiologischen Auffälligkeiten von Adeno-, Neurohypophyse oder Hypophysenstiel, Zustand nach Bestrahlung oder Resektion der Hypophyse, monogener Form des WH-Mangels oder multiplen hypophysären Hormonmangelzuständen reicht ein einziger WH-Stimulationstest zur endgültigen Diagnosestellung aus, da hier die Prätest-Wahrscheinlichkeit sehr hoch ist [10; 15].

1.2.4 Konsequenzen und Therapie des kindlichen Wachstumshormonmangels

Primäres Ziel der Therapie ist die Normalisierung der Körpergröße während der Kindheit mit Erreichen einer Endgröße im genetisch determinierten Zielgrößenbereich [1; 10; 16]. Hierzu steht seit 1986 ein rekombinantes WH zur Verfügung [16], welches gewichtsadaptiert jeden Abend subkutan injiziert wird [1; 10; 16], um die physiologische WH-Ausschüttung zu imitieren [16]. Diese Therapie ist sehr sicher und nebenwirkungsarm [10; 17-20]. Der therapeutische Effekt kann anhand von Zugewinn an Körpergröße und Änderungen der Wachstumsgeschwindigkeit festgestellt und beurteilt werden [10].

Ein WH-Mangel hat jedoch nicht nur Auswirkungen auf die Körpergröße. So bewirkt eine verminderte Körpergröße einen Verlust an Lebensqualität, welche sich unter einer Substitutionstherapie mit WH in Folge einer Normalisierung der Körpergröße signifikant bessert [21]. Ein positiver Effekt ergibt sich auch auf den Fettstoffwechsel. Es konnte gezeigt werden, dass es in der Regel ein Jahr nach Therapiebeginn zu einer deutlichen Reduktion von Leptin, Gesamtcholesterin, Low Density Lipoprotein (LDL) und Triglyzeriden bei gleichzeitig leichter Zunahme von High Density Lipoprotein (HDL) kommt [22; 23]. Auch nehmen die Lipogenese ab sowie die Lipolyse zu [23]. Insgesamt führt dies zu einer Abnahme des Körperfettanteils, einer Zunahme der Magermasse (MM) und ver-

besserten Fitness der Kinder [23; 24]. Substanzen der WH-IGF-I-Achse haben ebenso einen wichtigen Anteil an Entwicklung und Funktion des Zentralnervensystems [25]. Zusätzlich konnte vor allem bei jüngeren Kindern nach Beginn einer WH-Therapie eine Verbesserung der kognitiven Entwicklung und des Intelligenzquotienten verzeichnet werden [26]. Einen Einfluss hat das WH auch auf die Entwicklung und Größe des kindlichen Herzens. So konnte bei Kindern mit WH-Mangel eine veränderte Morphologie des Herzens mit signifikant reduzierter, linksventrikulärer Wanddicke bei insgesamt verminderter Herzgröße festgestellt werden, was sich unter Therapie binnen zweier Jahre vollständig normalisierte [22].

1.3 Wachstumshormonmangel während der Transition nach Abschluss der Wachstumsphase und im Erwachsenenalter

1.3.1 Konsequenzen des adulten Wachstumshormonmangels

In den letzten Jahren zeigten zahlreiche Studien, dass das WH im menschlichen Stoffwechsel weit mehr Aufgaben als nur das lineare Größenwachstum innehat und wichtig für einen normalen Metabolismus, auch nach Erreichen der Endgröße, ist [27]. Bei Jugendlichen wird das anabole Hormon darüber hinaus oft auch noch nach Abschluss des Wachstumsprozesses zur vollständigen körperlichen Reifung benötigt [28; 29]. Entscheidenden Einfluss hat das WH auf die Regulation der Körperzusammensetzung und führt bei einem ausgeprägten Mangel zu einer bedeutsamen Zunahme der Fettmasse (FM), einem Verlust der MM und einer Abnahme der konzentrischen Muskelkraft [30-33]. Jugendliche und Erwachsene mit einem schweren WH-Mangel haben daher ein deutlich erhöhtes Risiko ein krankhaftes Übergewicht zu entwickeln. Biochemisch zeigen sich Veränderungen im Fettstoffwechsel mit einem erhöhten Anteil an Gesamtcholesterin, LDL sowie Apoprotein B bei gleichzeitig erniedrigtem HDL [31; 32]. Diese und weitere metabolische Folgen, wie zum Beispiel die häufig im Rahmen von erworbenem Übergewicht vorkommende Insulinresistenz [34; 35], können zum Vorliegen eines metabolischen Syndroms mit dem erheblichen Risiko für Zweiterkrankungen, insbesondere kardiovaskulärer Art, führen [32-34]. Darüber hinaus werden Vitalität und Lebensqualität häufig negativ beeinflusst und die Betroffenen leiden unter schlechter Stimmung, Lethargie und/oder sozi-

aler Isolation [31; 34; 36-40]. Die Knochendichte kann durch einen WH-Mangel ebenfalls deutlich reduziert [41] und mit einem erhöhten Risiko für Frakturen verbunden sein. Eine Substitution mit WH bei Vorliegen eines schweren WH-Mangels, führt hingegen zu einem Ausbleiben oder nach Wiederbeginn nach einer Therapiepause zur signifikanten Besserung der genannten ungünstigen Veränderungen. Den Kindern ähnlich kommt es auch bei Erwachsenen durch den Einfluss von WH und IGF-I zu einer Induktion von Zellgenese der Nervenzellen und Astrozyten sowie einem neuroprotektiven und zellregenerativen Effekt [25].

1.3.2 Momentane Empfehlungen

Bei einem gewissen Teil der Patienten mit kindlichem WH-Mangel kommt es zum Fortbestehen des schweren Mangels im Erwachsenenalter [10]. Bei Vorliegen eines Solchen wird, aufgrund des oben genannten Sachverhaltes, empfohlen, die bereits bestehende Substitutionstherapie (Prinzip gleich dem im Kindesalter [42]) im Erwachsenenalter fortzuführen [10; 42; 43].

Ein schwerer WH-Mangel besteht eindeutig, wenn eine schwere Fehlbildung der Hypophyse, ein Hypophysentumor, ein kompletter hypophysärer Ausfall oder eine monogene Ursache als Grund für den WH-Mangel vorliegt [10; 15; 44]. Bei allen anderen soll nach Abschluss der Wachstumsphase eine Re-Evaluation erfolgen, um zu ermitteln, ob weiterhin ein schwerer WH-Mangel existiert [6; 10; 42; 44]. Dazu wird die WH-Substitution ein bis drei Monate pausiert, um daran anschließend die IGF-I-Konzentration zu messen sowie einen Stimulationstest durchzuführen [42]. Da es keinen nachgewiesenen diagnostischen Unterschied zwischen den Ergebnissen der einzelnen Testverfahren (zum Beispiel Insulin-Toleranz-Test (ITT), GHRH-Arginin-Test) gibt, wird der GHRH-Arginin-Test wegen seiner guten Zuverlässigkeit und Fehlen nennenswerter Nebenwirkungen bevorzugt [45; 46]. Anhand dieser Laborergebnisse wird dann in Verbindung mit einer definierten Prätest-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines schweren WH-Mangels die Diagnose eines dauerhaft therapiebedürftigen WH-Mangels gestellt [42]. Ebenfalls sollten zum Zeitpunkt der Re-Evaluation die weiteren Hormonachsen, die Lebensqualität sowie die Körperzusammensetzung bestimmt werden [10].

Durch den pharmakologischen Test-Stimulus ergibt sich eine maximale WH-Ausschüttung, welche mit einem arbiträr festgelegten Cut-off verglichen wird. Liegt das Ergebnis unterhalb des Cut-offs, so gilt es als pathologisch und die Diagnose damit als gesichert [45; 47-49]. Ein solcher Cut-off ist unter anderem abhängig von Alter, Körpergewicht und verwendetem Assay [47; 50]. Auch der IGF-I-Spiegel als zweiter Parameter ist nicht nur abhängig von der WH-Sekretion, sondern wird ebenso durch viele weitere Faktoren wie Ernährung, Sexualhormonspiegel, chronische Erkrankungen und Body-Mass-Index (BMI) beeinflusst [8]. Oberhalb des Cut-offs liegende Ergebnisse schließen das Vorliegen eines schweren WH-Mangels jedoch nie vollständig aus [44]. Im Gegenzug gibt es einen gewissen Anteil, der im Test unterhalb des Cut-offs liegende Ergebnisse aufweist, aber keinen schweren WH-Mangel hat [42]. Diese generelle inhärente Unsicherheit der Richtigkeit eines einzelnen Messergebnisses führt zu berechtigten Zweifeln an der weitestgehend biochemischen Definition für den therapiebedürftigen WH-Mangel im Erwachsenenalter. Es gibt daher die Empfehlung die Indikation der Behandlungsbedürftigkeit durch klinisch erfassbare Veränderungen des Körpers zu stützen, welche bei einem WH-Mangel eintreten [43]. Auxologische Parameter zur Objektivierung liegen jedoch nur beim schlecht wachsenden Kind, nicht aber beim ausgewachsenen Adoleszenten oder Erwachsenen, vor.

1.4 Ziele der Studie

Ziel dieser Studie war es, Daten über die Veränderungen der Körperzusammensetzung und die psychometrisch erfassbare Lebensqualität bei Adoleszenten in der Transition in einem Zeitraum von sechs Monaten vor bis zwölf Monaten nach Beenden der WH-Therapie systematisch zu erfassen und mit endokrinen Parametern (WH-Maximum) zu vergleichen. Dadurch sollte überprüft werden, ob es somatische und/oder psychometrische Veränderungen gibt, die neben den biochemischen Testergebnissen einen Indikator für einen schweren WH-Mangel im Erwachsenenalter, mit der Bedürftigkeit einer Fortführung der Therapie, darstellen.

2 Transition-Studie

2.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelte es sich um eine unizentrische, prospektive Longitudinalstudie an Patienten der endokrinologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen über einen Studienzeitraum von fünfeinhalb Jahren. Die retrospektive Pilotstudie von Frau cand. med. Jana Bauer, Universitätsklinikum Tübingen, bildete die Grundlage. Diese Studie diente der systematischen Erhebung von Daten über die Veränderungen der Körperzusammensetzung und des Bewegungsverhalten sowie der psychometrisch erfassbaren Lebensqualität im Zeitraum von sechs Monaten vor bis zwölf Monaten nach Beenden der Substitutionstherapie mit WH bei Adoleszenten in der Transition. Zusätzlich sollten diese mit den endokrinen Befunden verglichen werden. Eine Besonderheit der Datenerhebung war, dass die Patienten in dieser Studie gleichzeitig ihre eigene Kontrollgruppe darstellten. So konnten festgestellte Veränderungen von Parametern nach Beenden der WH-Therapie mit denen unter der WH-Therapie direkt verglichen werden. Die Daten wurden bei allen Patienten zu den Zeitpunkten der klinischen Routinekontrollen durch folgende Untersuchungsmethoden erhoben: Die Körperzusammensetzung wurde mittels der Dualenergie-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) ermittelt. Alltagsaktivitäten und sportliche Betätigung wurden über einen Bewegungsfragebogen der sportmedizinischen Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen erfasst. Die psychometrische Untersuchung der Patienten erfolgte anhand des „Fragebogens zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen“ (KINDL^R) [51] und der „Rezidierten Selbstwertskala nach Rosenberg“ [52]. Zusätzlich erfolgten im Rahmen der routinemäßigen ambulanten klinischen Betreuung, und somit nicht studienbedingt, die auxologischen Messungen, die Laboruntersuchungen sowie die erneute Testung mit einem GHRH-Arginin-Stimulationstest drei Monate nach Ende der WH-Therapie. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen genehmigt.

2.2 Studienpopulation

An der Studie nahmen 16 weibliche und 48 männliche Patienten im Alter von zwölf bis 19 Jahren teil. Das durchschnittliche Alter der Adoleszenten zu Studienbeginn betrug 15,9 Jahre. Alle Teilnehmenden waren Patienten der endokrinologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, bei denen im Kindesalter die Diagnose eines WH-Mangels gestellt worden war. Zum Zeitpunkt ihres Eintritts in die Studie befanden sich alle unmittelbar vor dem regulären Abschluss ihrer jahrelangen Substitutionstherapie mit WH, da sie zum Zeitpunkt ihrer Rekrutierung (zwölf Monate vor WH-Therapieende) bereits eine Wachstumsrate von 2,5 cm (Mädchen) bzw. 3 cm (Jungen) im letzten halben Jahr unterschritten und somit definitionsgemäß den Zeitpunkt des near-final-height erreicht hatten [42]. Die Pubertät war ebenfalls abgeschlossen (Tannerstadien B5PH5 bzw. G5PH5). Für den Einschluss bzw. Ausschluss zur Teilnahme an der Studie waren die im Folgenden genannten Kriterien festgelegt worden.

2.2.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren das diagnostisch nachgewiesene Vorhandensein eines WH-Mangels, welcher nicht mit eindeutiger Sicherheit schwerer Genese war (siehe 1.3.2), eine Substitutionstherapie mit WH, ein erreichtes near-final-height-Wachstum mit einer Wachstumsgeschwindigkeit $< 2,5$ cm (Mädchen) bzw. < 3 cm (Jungen) im letzten halben Jahr vor dem Rekrutierungszeitpunkt (zwölf Monate vor Therapieende), sowie das unmittelbare Bevorstehen des regulären Beendens der Substitutionstherapie und der erforderlichen Re-Testung. Einschlusskriterium war zudem das schriftliche Einverständnis der Eltern und Jugendlichen.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien für eine Teilnahme an der Studie waren ein eindeutig sicherer, sehr schwerer WH-Mangel, aufgrund dessen ein Pausieren der WH-Therapie in der Transition kontraindiziert war. Weitere Ausschlusskriterien waren Ess-Störung, Schwangerschaft, schwere Systemerkrankungen sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Auch führte eine geistige Behinderung oder psychiatri-

sche Erkrankung zum Ausschluss der Patienten, da deren psychometrische Parameter nicht verwertbar gewesen wären.

2.3 Fallzahl

Bei Kindern mit WH-Mangel, bei denen man die Gesamtkörper-MM und -FM zu Beginn einer WH-Therapie und sechs Monate später unter Therapie mittels DXA untersuchte, zeigte sich, dass signifikante Veränderungen ab einer Fallzahl von acht nachweisbar sind. Unter der Annahme, dass eine ähnliche Dynamik zu erwarten wäre, wenn Jugendlichen mit WH-Bedürftigkeit die Substitution dieses Hormons entzogen wird und circa 10 bis 15 % aller Jugendlichen mit kindlichem WH-Mangel im Re-Test weiterhin einen schweren WH-Mangel aufweisen, beträgt die geschätzte Fallzahl 75. Demnach haben bei dieser Fallzahl acht bis elf Jugendliche ein Re-Test-Ergebnis, das einen behandlungsbedürftigen WH-Mangel des Erwachsenenalters bestätigt und signifikante Veränderungen der Körperzusammensetzung erwarten lässt.

Diese Fallzahl konnte nicht rekrutiert werden, da es sich um eine unizentrische Studie und dadurch eingeschränkte, maximal mögliche Teilnehmerzahl handelte. Um die Fallzahl zu erreichen, hätte die Studie mindestens weitere eineinhalb Jahre durchgeführt werden müssen. Angesichts der bereits langen Studiendauer wurde hierauf verzichtet und die Studie vorzeitig beendet. Trotz geringerer Anzahl an eingeschlossenen Patienten wurde die Fallzahl von mindestens acht Jugendlichen mit schwerem WH-Mangel des Erwachsenenalters erreicht.

3 Studienablauf und Untersuchungsmethoden

3.1 Studienablauf

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte zwölf Monate vor dem regulären Beenden der WH-Therapie durch die Prüfarzte im Rahmen der stattgefundenen Routinekontrollen in der endokrinologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen. Diese prüften zum einen auf das Vorliegen von Ein- und Ausschlusskriterien, zum anderen legten sie den Zeitpunkt des Abschlusses der Substitutionstherapie und somit den Zeitpunkt des Eintritts in die Studie fest. Nach Einwilligung der Eltern und Jugendlichen zur Teilnahme an der Studie, erfolgten die Studienuntersuchungen im Rahmen der üblichen routinemäßigen, ambulanten Kontrollen. Die Zeitpunkte -6, 0, +6 und +12 Monate, zu denen die Studienuntersuchungen im Body Composition-Labor der Klinik zusätzlich zum Standardprogramm der klinischen Betreuung während der Routinekontrollen durchgeführt wurden, waren dabei wie folgt definiert:

Tab. 2: Definition der Studienzeitpunkte

Zeitpunkt	Definition des Zeitpunkts
-12 Monate	Rekrutierung der Patienten
-6 Monate	Sechs Monate vor Beenden der Wachstumshormontherapie / erste Messung
0 Monate	Ende der Wachstumshormontherapie / zweite Messung
+3 Monate	Re-Test mit GHRH-Arginin-Stimulationstest
+6 Monate	Wiederbeginn der Wachstumshormontherapie, sofern nach +3-Ergebnis notwendig / dritte Messung
+12 Monate	Erneute Routinekontrolle des Verlaufs / vierte Messung

Neben den routinemäßigen Blutentnahmen zur Bestimmung der Laborparameter IGF-I und IGFBP-3 sowie den auxologischen Messungen, beinhalteten die Studienuntersuchungen das Beantworten der Fragebogen und die Messung der Körperzusammensetzung mittels DXA. Drei Monate (Zeitpunkt +3) nach Beenden der WH-Therapie erfolgte der Re-Test gemäß der üblichen klinischen Routine mit einem GHRH-Arginin-Stimulationstest in der endokrinologischen Tagesklinik. Für die Interpretation des Testergebnisses wurden die Patienten in

Anlehnung an Clayton et al. in zwei Gruppen eingeteilt [42]: Eine Gruppe mit einer hohen Prätest-Wahrscheinlichkeit und eine Gruppe mit geringer Wahrscheinlichkeit für einen fortbestehenden schweren WH-Mangel im Erwachsenenalter. Je nach Prätest-Wahrscheinlichkeit, IGF-I-Ergebnis und Testergebnis erfolgte die Zuteilung zu einer der drei Gruppen (siehe Tabelle 3) sowie das weitere Prozedere der WH-Substitution. Bei biochemisch festgestelltem, schwerem WH-Mangel des Erwachsenenalters bekamen die Patienten ab Zeitpunkt +6 erneut WH. Bei Patienten mit widersprüchlichen Testergebnissen wurde die physische und hormonelle Entwicklung ohne WH-Substitution weiter beobachtet und im weiteren Verlauf entschieden, ob aufgrund dieser Daten eine WH-Bedürftigkeit im Erwachsenenalter vorliegt oder nicht. Die Patienten wurden dementsprechend retrospektiv in die Gruppen wachstumshormoninsuffizient (WHI) oder wachstumshormonsuffizient (WHS) eingeteilt. In der dritten Gruppe konnte ein schwerer WH-Mangel im Erwachsenenalter sicher ausgeschlossen werden.

Tab. 3: Einteilung der Studienpopulation in Anlehnung an Clayton et al. [42] gemäß Prätest-Wahrscheinlichkeit für das Fortbestehen eines schweren Wachstumshormonmangels im Erwachsenenalter, IGF-I-Ergebnis und Re-Test-Ergebnis im GHRH-Arginin-Stimulationstest. Die genannten Referenzwerte beziehen sich auf einen normalen Body-Mass-Index (19 – 25 kg/m²). WH = Wachstumshormon

Hohe Prätest-Wahrscheinlichkeit	+	IGF-I ≤ -2 SDS →	Re-Start der WH-Substitution
		IGF-I > -2 SDS und max. WH-Antwort (*) < 15,9 µg/L →	
		IGF-I > -2 SDS und max. WH-Antwort (*) ≥ 15,9 µg/L →	
Geringe Prätest-Wahrscheinlichkeit	+	IGF-I ≤ -2 SDS und max. WH-Antwort (*) < 15,9 µg/L →	Re-Start der WH-Substitution
		IGF-I ≤ -2 SDS und max. WH-Antwort (*) ≥ 15,9 µg/L →	Überdenken der Diagnose und weitere Beobachtung notwendig
		IGF-I > -2 SDS und max. WH-Antwort (*) < 15,9 µg/L →	
		IGF-I > -2 SDS und max. WH-Antwort (*) ≥ 15,9 µg/L →	Keine weitere Therapie notwendig

*) im GHRH-Arginin-Stimulationstest

3.2 Auxologische Messungen

Die Prüfärzte führten die in der Studie verwendeten auxologischen Messungen, (Körpergröße und Körpergewicht) durch. Die Messung der Körpergröße erfolgte barfuß im Stehen an einem geeichten Stadiometer des Systems „Dr. Keller I“ der Firma Längenmesstechnik GmbH mit einer Messgenauigkeit von 1 mm. Auf einen geraden Stand sowie Kontakt von Fersen, Beinen, Wirbelsäule und Hinterhaupt mit der Wand wurde ebenso geachtet wie auf das Berühren der medialen Malleolen miteinander. Im Falle eines Genu valga berührten sich die Knieinnenflächen. Der Kopf wurde so ausgerichtet, dass sich Augenwinkel und oberer Insertionsrand der Ohrmuscheln parallel zum Fußboden befanden [53]. Die Messung des Körpergewichts erfolgte in Unterwäsche auf einer geeichten digitalen Säulenwaage des Modells „seca 702“ der Firma seca mit einer Messgenauigkeit von 0,1 kg. Auf eine gleichmäßige Belastung der Waage und einen ruhigen Stand ohne Festhalten oder Abstützen an der Waage oder Gegenständen der Umgebung wurde geachtet. Der BMI berechnete sich anschließend anhand folgender Formel: $BMI = \text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körpergröße [m]})^2$

3.3 Präanalytik und Messmethodik der Hormonbestimmungen

3.3.1 Grundprinzip eines Radioimmunoassays

Da Hormone, wie auch die in der Studie analysierten, in der Regel in sehr niedrigen Konzentrationen im Blut vorliegen, ist eine besonders sensitive Bestimmungsmethode für Messungen von Hormonspiegeln erforderlich. Diese beruhen daher vorwiegend auf der Grundlage von Immunoassays. Das am meisten verwendete Prinzip stellt der kompetitive Bindungsassay dar, für welchen der Radioimmunoassay (RIA) prototypisch ist [54]. Der RIA beruht auf dem Prinzip der Konkurrenz zwischen einem radioaktiv-markierten Hormon, dem sogenannten Tracer, und dem in der Probe enthaltenen unmarkierten Hormon um eine begrenzte Anzahl spezifischer Antikörper (AK). Die Menge der verwendeten AK entspricht der Anzahl an AK, die zur Bindung des radioaktiv-markierten Hormons benötigt werden. In Anwesenheit einer hormonhaltigen Probe kommt es folglich zur Konkurrenz zwischen den markierten und den unmarkierten Hormonmolekülen um die Bindungsstellen der AK (siehe Abbildung

2). Je mehr unmarkiertes Hormon die Probe enthält, desto mehr radioaktiv markiertes Hormon wird kompetitiv verdrängt und liegt ungebunden vor. In einem nächsten Schritt werden alle ungebundenen Hormonmoleküle ausgewaschen. Durch Messung der gebundenen Menge radioaktiv markierter Hormonmoleküle und anschließendem Vergleich mit der entsprechenden Eichkurve, kann die Hormonkonzentration der Probe bestimmt werden [55].

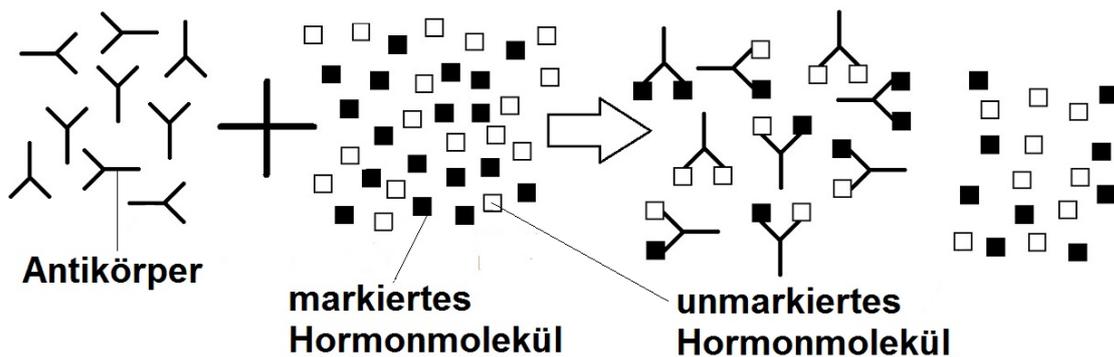


Abb. 2: Prinzip eines Radioimmunoassays. Modifiziert nach Deutzmann [55]

3.3.2 Bestimmung der IGF-I- und IGFBP-3-Hormonspiegel

Die Probenentnahmen zur Bestimmung der IGF-I- und IGFBP-3-Hormonspiegel erfolgten zu den Zeitpunkten -6, 0, +3, +6 und +12. Alle Messungen wurden aus Serum der Patienten mit einem inHouse-RIA-Verfahren unter Verwendung polyklonaler Kaninchen-AK und rekombinatem humanem IGF-I-Standard bzw. nativem humanem IGFBP-3-Standard durchgeführt. Die Inter-Assay-Varianz für IGF-I lag bei 8,9 %, die Intra-Assay-Varianz bei 7,0 %. Die Inter-Assay-Varianz für IGFBP-3 lag bei 10 %, die Intra-Assay-Varianz bei 6,0 %. Für die verwendeten Verfahren wurden im selben Labor eigens Norm- und Grenzwerte ermittelt und im Leistungsverzeichnis des Hormonlabors der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen veröffentlicht [56].

3.3.3 Bestimmung der Wachstumshormonspiegel im GHRH-Arginin-Stimulationstest

Zur Durchführung des GHRH-Arginin-Stimulationstests blieben die Patienten die Nacht über nüchtern und kamen zwischen acht und neun Uhr des nächsten Tages in die endokrinologische Tagesklinik. Die Gabe der Testsubstanzen er-

folgte über einen vorher gelegten Venenkatheter. 0,5 g Argininhydrochlorid pro Kilogramm Körpergewicht wurden als Infusion, 1 µg GHRH pro Kilogramm Körpergewicht im Bolus verabreicht. Die Entnahme der Serumproben zur Bestimmung des WH erfolgte alle 15 Minuten über einen Zeitraum von 2,25 Stunden. Begonnen wurde 15 Minuten vor Verabreichen der Testsubstanzen. Alle Messungen wurden ebenfalls mit einem inHouse-RIA-Verfahren unter Verwendung polyklonaler Kaninchen-AK und dem rekombinanten humanem WH-Standard 98/574 durchgeführt. Die Inter-Assay-Varianz betrug 8,7 %, die Intra-Assay-Varianz 5,5 %. Auch für den hier verwendeten Cut-off wurden eigens im Hormonlabor der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen Norm- und Grenzwerte für den Tübinger RIA bestimmt [56].

3.4 Messung der Körperzusammensetzung mittels Dualenergie-Röntgen-Absorptiometrie

3.4.1 Untersuchungsablauf

Vor der Untersuchung mussten eine Schwangerschaft sicher ausgeschlossen sowie alle Schmuck- und Kleidungsstücke mit Metall abgelegt werden. Anschließend erfolgte eine kurze Instruktion und die Patienten wurden gebeten sich auf den Scannertisch des DXA-Gerätes zu legen. Dabei wurde darauf geachtet, dass sich diese innerhalb der aufgezeichneten Linien des Scannertisches befanden. Ein weiteres Entkleiden sowie Strahlenschutzmaßnahmen waren nicht erforderlich. Bei der anschließenden Untersuchung, welche circa zehn bis zwölf Minuten dauerte, sollten die Patienten möglichst ruhig und entspannt liegen. Die Untersuchung erfolgte, indem sich die in den Tisch integrierte Röntgenröhre und der sich über den Patienten befindende Röntgenstrahlendetektor gemeinsam in gleichen, voreingestellten Rasterschritten quer zur Längsachse des Tisches bewegten. Der Detektor diente der Registrierung der Intensitäten der Röntgenstrahlung nach Durchqueren des Körpers für beide der eingesetzten Energieniveaus.

Eine geschulte Kinderkrankenschwester führte alle Messungen an einem DXA-Gerät der Serie LUNAR DPX NT der Firma GE Healthcare (Chalfont St Giles, UK) im Body Composition-Labor der Kinderklinik durch. Die maximale Strom-

spannung der Röntgenröhre lag bei 76 V, die maximale Stromstärke bei 5 mA. Die Strahlenbelastung lag bei $< 2 \mu\text{Sv/hr}$ und war somit während der Untersuchung sehr gering [57]. Der Auswertung diente die vom Hersteller mitgelieferte Software „encore 2007“. Tägliche Maßnahmen zur Qualitätssicherung erfolgten.

3.4.2 Funktionsweise

Die DXA entwickelte sich aus der Dualphoton-Absorptiometrie indem die radioaktive Strahlenquelle durch eine Röntgenröhre ersetzt wurde. Das Prinzip der DXA beruht auf Verwendung eines polyenergetischen Röntgenstrahls, welcher durch einen K-Kantenfilter (bestehend aus Cerium oder Samarium) oder eine zwischen zwei sequentiellen Messpunkten pulsierende Röntgenröhre in zwei Hauptenergieniveaus aufgespalten bzw. generiert wird [58; 59]. Nachdem die Röntgenstrahlen ein Objekt (zum Beispiel den Patienten) passiert haben, misst ein Röntgenstrahlendetektor die noch vorhandene Intensität des Röntgenstrahls. Dessen anfängliche Intensität wird während der Passage durch physikalische Interaktionen, vor allem Photo- und Comptoneffekt, abgeschwächt. Darüber hinaus ist die Abschwächung abhängig vom Energieniveau des einfallenden Photons sowie von Dicke, Dichte und chemischer Zusammensetzung des Objektes [58; 60]. Mit steigender Photonenenergie nimmt die Abschwächung ab [58]. Aus experimentellen Studien ist für jedes Element und jedes gegebene Energieniveau der entsprechende Massenschwächungskoeffizient bekannt [58]. Wenn Photonen zweier Energieniveaus ein Element durchquert haben, so kann die Abschwächung des niedrigeren als Verhältnis zum höheren Energieniveau ausgedrückt werden und es ergibt sich für jedes Element zusätzlich ein charakteristischer R-Wert und somit auch Unterschiede zwischen der R-Werte für Fettgewebe, Magerweichgewebe und Knochengewebe [58; 59]. Bei heterogenen Objekten stellt der R-Wert eine Funktion aus dem jeweiligen Massenschwächungskoeffizient und Masseanteil der Komponente dar [58].

Die Bestimmung der Körperzusammensetzung mittels DXA nimmt an, dass der Mensch aus den drei Komponenten Fettgewebe, Magergewebe und Knochengewebe besteht (siehe Abbildung 3). Dies bedeutet, dass zur Lösung des Gleichungssystems mit drei Unbekannten auch drei verschiedene Energieniveaus

benötigt würden. Da die DXA-Untersuchung aber von einem Zwei-Kompartiment-Modell ausgeht können nur die Anteile zwei verschiedener Elemente eines Kompartiments bestimmt werden. Dadurch erfolgt zunächst eine Auftrennung in Bildpunkte mit und ohne Knochengewebsanteile. Um zwischen diesen unterscheiden zu können, musste zuvor, durch komplexe Algorithmen berechnet, ein Schwellenwert für R festgelegt worden sein. Anschließend erfolgt für jeden Bildpunkt die Berechnung eines R-Wertes [58]. Die Skizzierung der Skelettgrenzen erfolgt durch Bild-verarbeitende Methoden und unter der Annahme, dass dieses aus zusammenhängenden, individuellen Knochen mit Mindestgröße besteht, sodass Verwechslungen mit Kalziumablagerungen in Gefäßen vermieden werden [58]. Für die Bestimmung der Zusammensetzung eines jeden Bildpunktes wird ein Gleichungssystem, bestehend aus dem ermittelten R-Wert und den für jedes der zwei Energieniveaus bekannten und als konstant vorausgesetzten Massenschwächungskoeffizienten für je beide Komponenten, gelöst. In Bildpunkten mit reinem Weichgewebe erfolgt die Aufteilung in Fettgewebe und Magergewebe, in denen mit knochenhaltigem Gewebe in Knochengewebe und Weichgewebe [58-60]. Schwierig wird die Bestimmung der Weichgewebezusammensetzung in den Bildpunkten, die ebenfalls Knochengewebe enthalten. Diese Problematik wird durch die Annahme gelöst, dass in diesen Bildpunkten das gleiche Verhältnis von Fettgewebe zu Magergewebe besteht, wie in den benachbarten Bildpunkten ohne Knochenanteil [58-60].

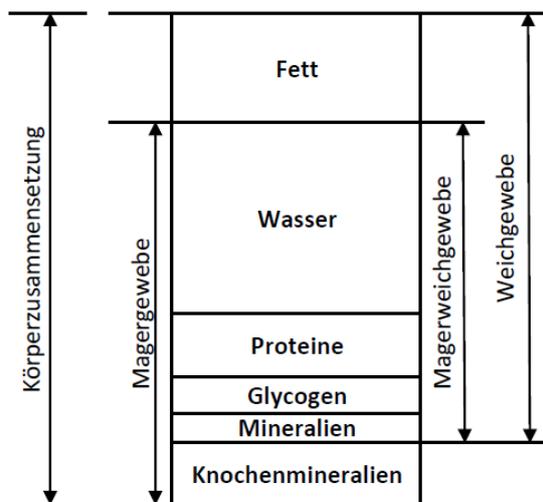


Abb. 3: Zwei-Komponenten-Modell der Dualenergie-Röntgen-Absorptiometrie nach Pietrobelli [58]

3.4.3 Auswertung

Neben der separaten Betrachtung von FM und MM (\triangleq Magerweichgewebe) wurde zur Auswertung ein Body Composition-Score (BC-Score) entwickelt, welcher die Tendenz der körperlichen Entwicklung abbildet und sich wie folgt berechnet: BC-Score = Zuwachs Fettmasse + Verlust Magermasse

Der Zuwachs an FM berechnet sich dabei als Differenz des zeitlich jüngeren minus des zeitlich älteren Ergebnisses. Der Verlust an MM berechnet sich gegengleich. Dementsprechend werden die Ergebnisse zu den Zeitpunkten -6 und 0, zu den Zeitpunkten 0 und +6 und zu den Zeitpunkten +6 und +12 gemeinsam betrachtet. Folgendes Beispiel soll die Rechnung verdeutlichen:

$$\text{BC-Score (Zeitpunkt -6/0)} = (\text{FM}^1(0) - \text{FM}(-6)) + (\text{MM}^2(-6) - \text{MM}(0))$$

1) Fettmasse, 2) Magermasse

3.5 Fragebogen

3.5.1 Durchführung der Fragebogen

Die drei verschiedenen Fragebogen wurden von den Patienten jeweils unter ruhigen Umgebungsbedingungen ohne Zeitdruck und unter Ausschluss fremder Einflussnahme oder Hilfe in gedruckter Version ausgefüllt.

3.5.2 Bewegungsfragebogen

Der Bewegungsfragebogen wurde eingesetzt, um mögliche Verhaltensänderungen in Alltagsaktivität und Bewegung feststellen und um somit ausschließen zu können, dass nicht diese primär für Veränderungen der Körperzusammensetzung verantwortlich sind. Da dieser ursprünglich von der sportmedizinischen Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen für andere Zwecke entwickelt wurde, wurden in dieser Studie nur Teile des Fragebogens als relevant angesehen, in drei Kategorien zusammengefasst und zur Auswertung genutzt (siehe Tabelle 4). Die Stufen-Antwort-Aufgaben des Fragebogens dienen der Selbstbeurteilung [61].

Tab. 4: Verwendete Fragen und Antworten des Bewegungsfragebogens

Kategorie	Verwendete Fragen	Verwendete Antworten	Max. erreichbare Punktzahl
Beschäftigung in der Schule	„Deine tägliche Beschäftigung in der Schule ist:“	- stehend - gehend - körperlich schwer	15
Freizeitverhalten	„Wie viele Minuten pro Tag läufst bzw. fährst du Fahrrad zum Beispiel zur Schule, zu Freunden etc.?“	Entsprechende Antwort	25
	„In der Freizeit:“	- Sport - Fernsehen/Computer - Spaziergehen - Fahrradfahren	
Sport	„Sport:“	Für Hauptsportart und weitere Sportarten je „Wie viele Stunden pro Woche“ und „Wie viele Monate im Jahr“	10

Es handelt sich um einen nicht standardisierten Fragebogen, da er weder wissenschaftlich entwickelt noch hinsichtlich der wichtigsten Gütekriterien Objektivität, Reliabilität und Validität untersucht wurde [61]. Von Durchführungs-, Auswertungs- und Interpretationsobjektivität kann jedoch ausgegangen werden, da die Bearbeitung unabhängig vom Verhalten eines Untersuchers und durch die numerische Auswertung unabhängig von der auswertenden Person ist [61]. Trotz fehlender Normierung (also fehlender Vergleichbarkeit der Patientenergebnisse mit Bezugswerten) erwies sich der Fragebogen als ökonomisches und geeignetes Hilfsmittel zur Überprüfung möglicher Veränderungen im Bewegungsverhalten.

Alle Fragen wurden auf einer Fünf-Likert-Skala beantwortet. Es konnte zwischen den Antwortmöglichkeiten „nie“, „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“ in den Kategorien 1 und 2 gewählt werden. Für jede Kategorie wurde eine Gesamtpunktzahl ermittelt. Hierfür erhielt die Antwort „nie“ den Wert 1, „immer“ den Wert 5. Die Punkte 2 bis 4 wurden den übrigen Antwortmöglichkeiten zugeordnet. Die Antwort zum Fernseh-/ Computerverhalten wurde zuvor umge-

polt, sodass „nie“ als bestmögliche Antwort der höchsten Punktzahl (5) zugeordnet wurde. In Teil 3 standen je fünf verschiedene Zeitraumangaben als Antwortmöglichkeiten zur Verfügung (siehe Tabelle 5). Die Auswertung von Teil 3 erfolgte, indem die Stunden pro Woche bzw. die Monate pro Jahr der Hauptsportart mit denen der weiteren Sportarten zusammengefasst und neuen Zahlenwerten zugeordnet wurden. Die neuen Punktzahlen ergaben sich entsprechend Tabelle 6. Dieses Verfahren wurde zur besseren Auswertbarkeit dieser Kategorie verwendet, da einige Patienten die Fragen korrekt ausfüllten, einige andere jedoch ihr komplettes Sport-Verhalten unter der Hauptsportart aufzählten.

In allen drei Teilen wurden die Fragen ausgewertet, wenn jeweils mehr als 60 % beantwortet waren. Eine fehlende Antwort wurde durch den Median der anderen Fragen dieser Kategorie ersetzt.

Tab. 5: Auswertung von Teil 3 des Bewegungsfragebogens: Je nach angegebener Häufigkeit der praktizierten Stunden Sport pro Woche bzw. praktizierten Wochen pro Jahr wurde zur weiteren Auswertung, wie in der dieser Tabelle dargestellt, eine bestimmte Punktzahl zugeordnet. Die Berechnung erfolgte jeweils getrennt für die Hauptsportart und die weiteren Sportarten.

Sport Stunden/Woche	Zugeordnete Punktzahl	Sport Wochen/Jahr	Zugeordnete Punktzahl
< 1	1	< 1	1
$1 \leq x < 2$	2	$1 \leq x \leq 3$	2
$2 \leq x < 3$	3	$4 \leq x \leq 6$	3
$3 \leq x < 4$	4	$7 \leq x \leq 9$	4
> 4	5	> 9	5

Tab. 6: Kreuztabelle zur Berechnung einer Gesamtpunktzahl für die weitere Auswertung von Teil 3 des Bewegungsfragebogens aus den jeweiligen Einzelergebnissen für Stunden pro Woche bzw. Monate pro Jahr der Hauptsportart und weiteren Sportarten entsprechend Tabelle 5.

		Punktzahl Stunden/Woche bzw. Monate/Jahr der weiteren Sportarten				
		1	2	3	4	5
Punktzahl Stunden/Woche bzw. Monate/Jahr der Hauptsportart	1	2	3	4	5	5
	2	3	4	5	5	5
	3	4	5	5	5	5
	4	5	5	5	5	5
	5	5	5	5	5	5

3.5.3 Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen (KINDL^R)

Um die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten und mögliche Beeinträchtigungen von Wohlbefinden und Funktionalität nach Beenden der WH-Therapie erfassen zu können, wurde die altersadaptierte Selbstbeurteilungsversion Kiddo-KINDL^R eingesetzt [62; 63]. Die verwendete Version des in deutscher Sprache entwickelten Instrumentes berücksichtigt explizit die spezifischen Kontexte der Jugendlichen wie Familie, Freunde, Schule und Sport [62; 64]. Der Fragebogen umfasst 24 Items, welche sich, gemäß Abbildung 4 in sechs Skalen gliedern. Durchführungs-, Auswertungs- und Interpretationsobjektivität sind gewährleistet. Eine gute Ausnutzung der Skalenbreite sowie gute Koeffizienten für die interne Konsistenz sind bekannt [65-67]. Gute Ergebnisse zur konvergenten und diskriminanten Validität sowie zur Sensitivität liegen vor [65-67].

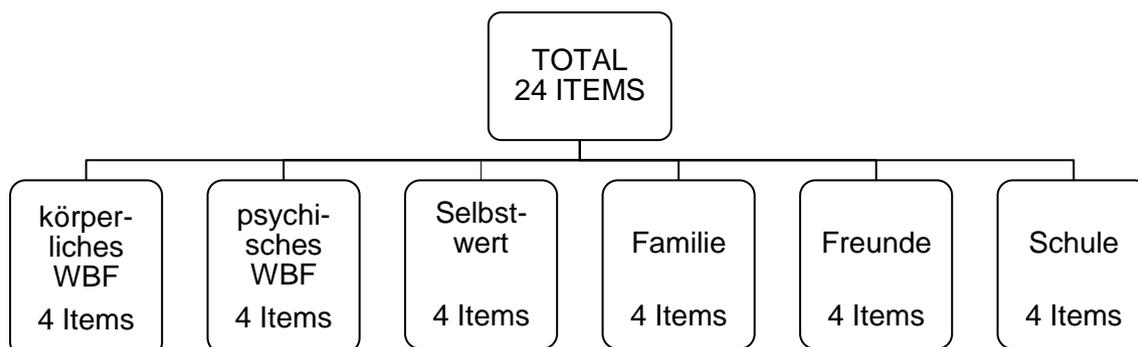


Abb. 4: Skalen des Kiddo-KINDL^R. Modifiziert nach KINDL^R Manual [63]

Die Auswertung erfolgte mittels der im Manual zum Kindl^R beschriebenen Vorgehensweise [63]. Jede der Fragen wurde auf einer Fünf-Likert-Skala beantwortet, indem jeweils die dem eigenen Empfinden am nächsten gelegene Antwort angekreuzt wurde. Dabei konnte zwischen den Antwortmöglichkeiten „nie“, „selten“, „manchmal“, „häufig“ und „immer“ ausgewählt werden [63; 67]. Für jede der Skalen wurde anschließend durch Addition der angekreuzten Antworten eine Punktzahl ermittelt. Ebenso wurde eine Gesamtpunktzahl für alle 24 Fragen berechnet. Die Ergebnisse wurden auf Werte zwischen 0 und 100 transformiert, wobei höhere Werte eine höhere Lebensqualität abbilden [67]. Die

Antwort „nie“ erhielt den Wert 1, „immer“ den Wert 5. Die Antwortmöglichkeiten dazwischen wurden dementsprechend den Werten 2 bis 4 zugeordnet. Da in den Fragen 1, 2, 3, 6, 7, 8, 15, 16, 20, 24 ein höherer Wert eine schlechtere Lebensqualität bedeutet, wurden diese vor Addition zunächst umgepolt. Eine Auswertung war möglich, wenn in einer Skala mindestens 70 %, also 3 der 4 Fragen, beantwortet wurden. Eine fehlende Antwort wurde durch den Mittelwert (MW) der aufaddierten Punktzahl der anderen Fragen dieser Skala ersetzt [63]. Fehlte mehr als eine Antwort pro Skala, so konnte diese, ebenso wie die totale Punktzahl nicht ausgewertet werden. Folgende Formeln wurden zur Auswertung benötigt [63]:

Summenscore = Summe der Skalenitems

Skalenscore = Summe der Skalenitems / Anzahl der Skalenitems

Skalenscore gesamt = Summe aller Items / 24

Auf 100 transformierte Skalen = $(\text{Skalenscore} - \text{niedrigster möglicher Score}) / (\text{mögliche Spannweite des Rohwertes}) \times 100$

Die Berechnung der transformierten Skalen erfolgte, um die Ergebnisse mit der Referenzpopulation vergleichen zu können.

3.5.4 Rezidierte Selbstwertkala nach Rosenberg

Zur Erfassung des globalen Selbstwertgefühls wurde die Selbstwert-Skala nach Rosenberg in Form der deutschsprachigen und von Collani und Herzberg rezidierten Fassung verwendet. Diese ist ein kurzes, eindimensionales Selbstbeurteilungsinstrument, das ursprünglich für Jugendliche entwickelt wurde und aus zehn Items besteht, die Aussagen in Bezug auf allgemeine Gefühle zu Selbstwert und die Selbstakzeptanz machen [68]. Dies sollte Rückschlüsse auf mögliche Veränderungen von Akzeptanz, Einstellung und Zufriedenheit der Patienten zu sich und zu ihrem Leben nach Beenden der WH-Therapie ermöglichen. Durchführungs-, Auswertungs- und Interpretationsobjektivität sind gewährleistet. Eine sehr gute interne Konsistenz, hervorragende Trennschärfen der Items und eine gute Validität für deutschsprachige Patientenkollektive wur-

den bestätigt [52; 68; 69]. Die Test-Retest-Stabilität und damit die Stabilität des Selbstwertgefühls über die Zeit ist gegeben [70].

Jede der zehn Fragen wurde auf einer Vier-Likert-Skala bewertet, indem eine der Antwortmöglichkeiten von „trifft gar nicht zu“, entspricht 0 Punkten, bis „trifft voll und ganz zu“, entspricht 3 Punkten, ausgewählt wurde. Fünf Fragen (2, 5, 6, 8, 9) sind negativ formuliert, sodass „trifft voll und ganz zu“ 0 Punkten und „trifft gar nicht zu“ 3 Punkten entspricht und ein Umpolen der Antworten vor Berechnen der Gesamtpunktzahl erforderlich machte. Bei 90 % beantworteter Fragen, wurde eine nicht fehlende Antwort durch den Mittelwert der aufaddierten Punktzahl der anderen Fragen ersetzt. War mehr als eine Frage nicht beantwortet, so konnte der Fragebogen nicht gewertet werden. Die Ermittlung der Gesamtpunktzahl erfolgte durch Addieren der erreichten Punktzahlen pro Frage. Dementsprechend konnte eine Punktzahl zwischen Null und 30 erreicht werden. Höhere Ergebnisse spiegeln ein stärkeres Selbstwertgefühl wider [68; 70; 71].

3.6 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen.

Um die Merkmale der Patienten, die Ergebnisse der GHRH-Arginin-Stimulationstests und der DXA-Untersuchungen sowie der psychometrischen Fragebogen zusammenzufassen, wurde die deskriptive Statistik angewandt. Für die Darstellung der Grunddaten wurden MW und SD berechnet. Gleiches gilt für die Ergebnisse des Kiddo-KINDL^R und der rezidierten Selbstwertkala nach Rosenberg, um eine Vergleichbarkeit mit den Referenzwerten zu erhalten. Aufgrund der kleinen Populationsgröße wurden für die Ergebnisse der DXA-Untersuchung Median sowie Minimum und Maximum berechnet. Um das Bewegungsverhalten abzubilden, wurde Zeitpunkt 0 als Referenzwert festgelegt und die Ergebnisse der anderen drei Studienzeitpunkte dazu ins Verhältnis gesetzt. Anhand des Re-Test-Ergebnisses wurde definiert, ob die Patienten als

Erwachsene weiterhin einen oder keinen Bedarf an Wachstumshormon haben oder zunächst weiterer Beobachtung bedürfen.

Für die analytische Statistik wurde der Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Die Ergebnisse wurden ab einem p-Wert $< 0,05$ und die Korrelation ab einem Korrelationskoeffizienten $> 0,3$ als statistisch signifikant angesehen.

Für die longitudinale Auswertung, dem Zeitraum von Zeitpunkt -6 bis +12 entsprechend, wurden die DXA-Ergebnisse und die psychometrischen Fragebogen nur von den Patienten verwendet, von denen an allen vier Studienzeitpunkten Messergebnisse vorlagen. Da es dadurch jedoch zum Ausschluss von Patienten kam, wurden zur besseren Auswertbarkeit der Veränderungen der Körperzusammensetzung im ersten halben Jahr nach Beenden der Wachstumshormontherapie die Daten von allen Patienten verwendet, die mindestens zu den Zeitpunkten 0 und +6 Messergebnisse aufwiesen. Letztere Auswahl wurde auch zur Berechnung der Cut-offs verwendet. In die Auswertung der Grunddaten flossen alle Patienten ein.

Der Standard-Deviation-Score (SDS) berechnete sich anhand folgender Formel: $SDS = (\text{Messwert} - \text{Mittelwert}) / \text{Standardabweichung}$. Die zur Berechnung verwendeten MW und SD entsprachen den altersentsprechenden Werten der Referenzpopulation für Größe und Gewicht [72], BMI [73; 74] und IGF-I [75]. Alle SDS-Werte zwischen -2 und +2 liegen definitionsgemäß im Normalbereich.

Zur Bestimmung der diagnostischen Güte wurde die Receiver Operating Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) ermittelt und die Area under the Curve (AUC) berechnet. Für die Fragestellung WHI im Erwachsenenalter ja/nein wurde zur Ermittlung des besten Cut-offs, ermittelt anhand des BC-Scores 0/+6, der Youden-Index für jeden möglichen Cut-off berechnet. Durch diesen wird die Leistung eines diagnostischen Tests erfasst. Die Definition des Youden-Index Y lautet: $Y = \text{Spezifität} + \text{Sensitivität} - 1$. Folglich gehen höhere Y-Werte mit einer höheren diagnostischen Güte einher. Der beste Cut-off für ein positives Testergebnis ergibt sich aus der Paarung ($\text{Spezifität} + \text{Sensitivität} - 1$) mit dem höchst-

ten Y-Wert. Anhand des Cut-offs ergeben sich Spezifität und Sensitivität des verwendeten Testverfahrens.

Um die Effekte der beendeten WH-Substitution auf Körperzusammensetzung sowie Lebensqualität und Selbstwertgefühl zwischen den WHS und den WHI Patienten vergleichen zu können, wurde der Wilcoxon-Test verwendet.

Für sämtliche statistische Analysen wurde die Statistik-Software jmp (jmp. Statistical DiscoveryTM. From SAS, Version 11, SAS Institute Inc.) verwendet.

Für die Auswertung der AUC bzw. des Korrelationskoeffizienten gelten in der vorliegenden Studie folgende Definitionen:

- Interpretation der Höhe des Wertes der AUC: 0,5 bis <0,6 = ungenügend; 0,6 bis < 0,7 = gering; 0,7 bis < 0,8 = ausreichend; 0,8 bis < 0,9 = gut; 0,9 bis 1,0 = sehr gut.
- Interpretation der Höhe des Korrelationskoeffizienten: 0 bis < 0,1 = sehr schwache Korrelation; 0,1 bis < 0,3 = schwache Korrelation; 0,3 bis < 0,5 = moderate Korrelation; 0,5 bis < 0,7 = starke Korrelation; 0,7 bis < 0,9 = sehr starke Korrelation; 0,9 bis 1,0 = nahezu perfekte Korrelation.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenanzahl im Studienverlauf

Wie in Abbildung 5 dargestellt, lagen nicht zu jedem Zeitpunkt Messergebnisse von allen Patienten vor. Die Gründe für unvollständige oder fehlende Messungen waren mangelnde Mitarbeit und Nicht-Erscheinen zu Routinekontrollen oder hatten technische Ursachen. Insgesamt sieben Patienten schieden im Verlauf vorzeitig aus der Studie aus, da sie die weiteren Routinekontrolltermine nicht mehr wahrnahmen. Ein Patient wurde fälschlicherweise vor Studienende, bereits nach Zeitpunkt +6, aus der klinischen Betreuung bei Nicht-Erwarten einer hormonellen Störung im Erwachsenenalter entlassen. Daher liegen zum Zeitpunkt -6 nur bei 57 von 64 Patienten DXA-Untersuchungen und psychometrische Daten vor. Zum Zeitpunkt 0 und +3 nahmen jeweils noch 62 Patienten an der Studie teil, bei je 61 von ihnen lagen verwertbare Ergebnisse vor. Bei 59 von noch 60 Patienten zum Zeitpunkt +6 konnten brauchbare Messergebnisse erhoben werden. Zum Zeitpunkt +6 erfolgte gleichzeitig eine Einteilung der Patienten aufgrund des Re-Test-Ergebnisses in drei Gruppen. Die Patienten aller drei Gruppen blieben in der Studie, 56 von ihnen erschienen noch zum letzten Studientermin, dem Zeitpunkt +12.

Die psychometrischen Fragebogen wurden teils nur unvollständig ausgefüllt, sodass trotz wahrgenommenem Termin mit vorhandenen DXA-, biochemischen und auxologischen Ergebnissen, die psychometrischen Daten zu diesem Zeitpunkt nur teilweise oder gar nicht ausgewertet werden konnten (hierzu keine Abbildung).

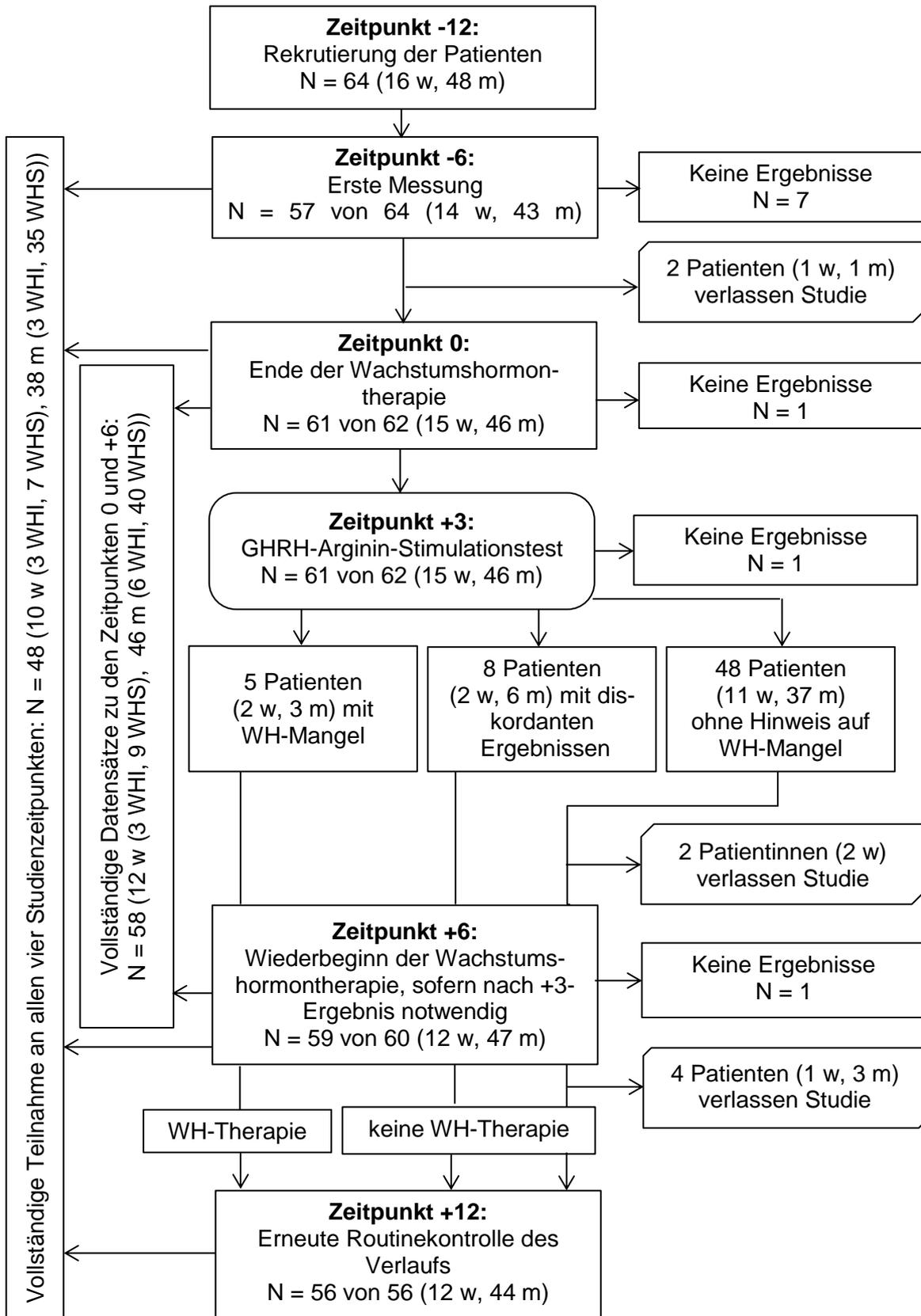


Abb. 5: Übersicht über die Patienten, die an der Transition-Studie teilgenommen haben und die Patientenanzahl im Verlauf. WH = Wachstumshormon, WHI = wachstumshormoninsuffizient, WHS = wachstumshormonsuffizient

4.2 Patientenkollektiv

64 Patienten, davon 16 weiblich, wurden in die Studie eingeschlossen. Bei allen war ein WH-Mangel im Kindesalter festgestellt und mit rekombinantem WH bis zum Abschluss von Längenwachstums und Pubertät therapiert worden. Hinsichtlich der Daten bei Geburt, zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und des Therapiestarts waren die Gruppe der männlichen und die der weiblichen Patienten ausgeglichen. Auch in Bezug auf hypothalamische und hypophysäre Fehlbildungen sowie weitere hormonelle Mangelzustände lag zwischen den weiblichen und den männlichen Patienten ein annähernd ausgeglichenes Verhältnis vor. Gleiches galt hinsichtlich Alter, annähernd erreichter familiärer Zielgröße, BMI, Blutdruck und den hormonellen Achsen zum Zeitpunkt 0. Jedoch betrug die männliche Patientenanzahl das Dreifache der weiblichen. Tabelle 7 und 8 geben die demographischen Charakteristika und Daten des Patientenkollektivs wieder.

In Abhängigkeit der Prätest-Wahrscheinlichkeit wurde nach dem Testergebnis des GHRH-Arginin-Stimulationstests (siehe 3.1) bei fünf Patienten, davon zwei weiblich, zum Zeitpunkt +6 ein schwerer WH-Mangel im Erwachsenenalter diagnostiziert und die WH-Therapie wieder begonnen. Bei elf weiblichen und 37 männlichen Patienten konnte aufgrund der Testergebnisse ein behandlungsbedürftiger WH-Mangel im Erwachsenenalter ausgeschlossen werden. Bei einem Patienten wurde wegen technischer Gründe kein Re-Test durchgeführt, aufgrund hochnormaler IGF-I-Spiegel wurde er jedoch ebenso der WHS Gruppe zugeordnet. Ein unklares Ergebnis aufgrund widersprüchlicher Laborergebnisse wurde bei zwei weiblichen und sechs männlichen Patienten festgestellt. Diese wurden Leitlinien gemäß weiter beobachtet und anhand des klinischen Verlaufs oder eines erneuten Re-Tests retrospektiv zum Abschluss der Studie der WHS oder WHI Gruppe zugeordnet. Von acht dieser Patienten waren vier WHS und vier WHI, davon eine weiblich und drei männlich. Die Patienten, bei denen retrospektiv eine WHI diagnostiziert wurde, bekamen zwischen Zeitpunkt +6 und +12 noch kein Wachstumshormon. Bei 53 Patienten wurde dementsprechend ein schwerer WH-Mangel ausgeschlossen, bei neun bestand weiterhin die Not-

wendigkeit einer WH-Therapie und bei zwei Patienten konnte wegen Verlassens der Studie vor Zeitpunkt +3, keine Aussage diesbezüglich getroffen werden. Tabelle 9 gibt einen Überblick über die jeweiligen Testergebnisse in Abhängigkeit der Prätest-Wahrscheinlichkeit.

Von 48 Patienten lagen DXA-Daten zu allen vier Studienzeitpunkten vor. Von 58 lagen mindestens zu den Zeitpunkten 0 und +6 Ergebnisse vor. Einen genaueren Überblick über die Einteilung der Patienten gibt Abbildung 5.

Tab. 7: IGF-I- und IGFBP-3-Spiegel zu Beginn, im Verlauf und nach Ende der Wachstumshormontherapie sowie zusätzlich der maximale Anstieg von WH im GHRH-Aginin-Stimulationstest (Re-Test). Falls nicht anders gekennzeichnet, geben die Daten den Mittelwert und die Standardabweichung an. WH = Wachstumshormon, IGF-I = insulin-like growth factor I, IGFBP-3 = IGF-I binding protein

	Weibliche Patientinnen	Männliche Patienten
Zeitpunkt des Therapiestarts mit Wachstumshormon		
	N = 16	N = 48
IGF-I SDS	-3,22 ± 2,31	-3,85 ± 2,17
IGFBP-3 SDS	-1,91 ± 1,44	-2,30 ± 1,15
Zeitpunkt nach einem Jahr Wachstumshormontherapie		
	N = 16	N = 48
IGF-I SDS	-0,70 ± 1,53	-0,66 ± 1,28
IGFBP-3 SDS	-0,76 ± 0,94	-0,71 ± 0,94
Zeitpunkt des Therapieendes (= Zeitpunkt 0)		
	N = 15	N = 47
IGF-I SDS	0,86 ± 0,78	1,04 ± 1,11
IGFBP-3 SDS	-0,95 ± 0,41	-1,30 ± 0,83
Zeitpunkt des Re-Tests (= Zeitpunkt +3)		
	N = 15	N = 46
IGF-I SDS	-0,43 ± 1,26	-0,29 ± 0,93
IGFBP-3 SDS	-1,56 ± 0,74	-1,79 ± 0,70
maximaler Anstieg von WH im Re-Test (ng/ml)	35 ± 21	31 ± 19
Wertebereich	3,5 – 76	4,7 - 90,5

Tab. 8: Übersicht über die demographischen Charakteristika und Daten des Patientenkollektivs. Sofern nicht anders gekennzeichnet, geben die Daten den Mittelwert und die Standardabweichung wieder. BMI = Body-Mass-Index

	Weibliche Patientinnen N = 16	Männliche Patienten N = 48
Schwangerschaftsdauer (Wo.)	38,3 ± 2,3	38,7 ± 3,6
Geburtsgewicht (g)	3068 ± 443	3011 ± 902
SDS	-0,11 ± 0,96	-0,56 ± 1,24
Wertebereich	2010 – 3820	630 – 4520
Geburtslänge (cm)	49,1 ± 2,8	48,7 ± 5,4
SDS	0,13 ± 1,08	-0,07 ± 1,48
Wertebereich	41 – 53	30 – 56
familiäre Zielgröße (cm)	161,8 ± 4,0	174,8 ± 4,8
SDS	-0,48 ± 0,68	-0,46 ± 0,69
Wertebereich	154,7 - 170,1	164,5 - 185,0
Daten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose		
Alter (Jahre)	4,9 ± 2,5	5,6 ± 2,8
Wertebereich	0,7 - 9,4	1,3 - 13,2
Körpergröße (cm)	94,3 ± 15,2	100,8 ± 15,0
SDS	-3,4 ± 0,54	-2,7 ± 0,65
Wertebereich	60,0 - 118,9	69,2 - 135,9
BMI SDS	-0,45 ± 0,80	-0,77 ± 1,07
Knochenalter (Jahre)	3,4 ± 2,2	4,3 ± 2,6
Daten zum Zeitpunktes des Therapiestarts mit Wachstumshormon		
Alter (Jahre)	6,1 ± 2,5	7,0 ± 2,8
Wertebereich	2,9 ± 11,2	2,4 - 13,6
Körpergröße (cm)	101,9 ± 12,6	108,2 ± 14,1
SDS	-3,21 ± 0,42	-2,75 ± 0,59
Wertebereich	80,7 - 125,6	81,5 - 139,2
BMI SDS	-0,63 ± 0,80	-0,85 ± 1,09
Daten zum Zeitpunkt des Therapieendes (= Zeitpunkt 0)		
	N = 15	N = 47
Alter (Jahre)	15,0 ± 0,7	16,8 ± 1,1
Wertebereich	13,8 - 16,1	14,7 - 19,6
Körpergröße (cm)	158,7 ± 5,1	171,5 ± 5,9
SDS	-0,61 ± 0,97	-0,51 ± 0,80
Wertebereich	149,0 - 167,6	159,1 - 185,9
BMI SDS	-0,23 ± 0,93	-0,12 ± 1,00
Systolischer Blutdruck (mmHg)	117 ± 10	120 ± 10
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	69 ± 7	68 ± 8

Tab. 8: Fortsetzung

	Weibliche Patientinnen N = 16	Männliche Patienten N = 48
Ektopie Neurohypophyse (N)	2	6
Septooptische Dysplasie (N)	0	0
Empty Sella (N)	0	3
Hypoplasie der Hypophyse (N)	6	20
sehr hypoplastischer Hypophysenstiel/Stielabriss (N)	2	5
TSH-Mangel (N)	3	7
ACTH-Mangel (N)	1	3
LH/FSH-Mangel (N)	0	2
ADH-Mangel (N)	0	1

Tab. 9: Übersicht über den Wachstumshormonstatus nach erfolgtem Re-Test mittels GHRH-Arginin-Stimulationstest in Abhängigkeit der Testergebnisse und Prätest-Wahrscheinlichkeiten. WH = Wachstumshormon, WHI = wachstumshormoninsuffizient, WHS = wachstumshormonsuffizient

		Hohe Wahrscheinlichkeit für schweren WH-Mangel im Erwachsenenalter	Geringe Wahrscheinlichkeit für schweren WH-Mangel im Erwachsenenalter
Bestätigte Diagnose eines schweren WH-Mangels im Erwachsenenalter (= WHI)	Weiblich	N = 2	N = 0
	Männlich	N = 3	N = 0
Widersprüchliche Laborergebnisse	Weiblich	N = 2	N = 0
	Männlich	N = 5	N = 1
Ausschluss eines schweren WH-Mangel im Erwachsenenalter (= WHS)	Weiblich	N = 2	N = 9
	Männlich	N = 15	N = 22

4.3 Korrelation zwischen dem maximalen Wachstumshormonanstieg im Re-Test und dem Body Composition-Score

Abbildung 6 zeigt, dass bei den männlichen Patienten eine auf dem 5%-Niveau signifikante negative Korrelation zwischen dem maximalen WH-Anstieg im GHRH-Arginin-Stimulationstest zum Zeitpunkt +3 und dem BC-Score 0/+6 bestand. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman betrug -0,536, was einer moderaten Korrelation entspricht. Es bestand somit ein näherungsweise gegengleicher monotoner Zusammenhang zwischen den Größen BC-Score und maximaler WH-Anstieg.

Bei den weiblichen Patientinnen konnte hingegen keine Korrelation zwischen dem maximalen WH-Anstieg im GHRH-Arginin-Stimulationstest zum Zeitpunkt +3 und dem BC-Score 0/+6 festgestellt werden und es bestand kein gegengleicher monotoner Zusammenhang zwischen den beiden Größen. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman betrug in diesem Fall nur -0,219.

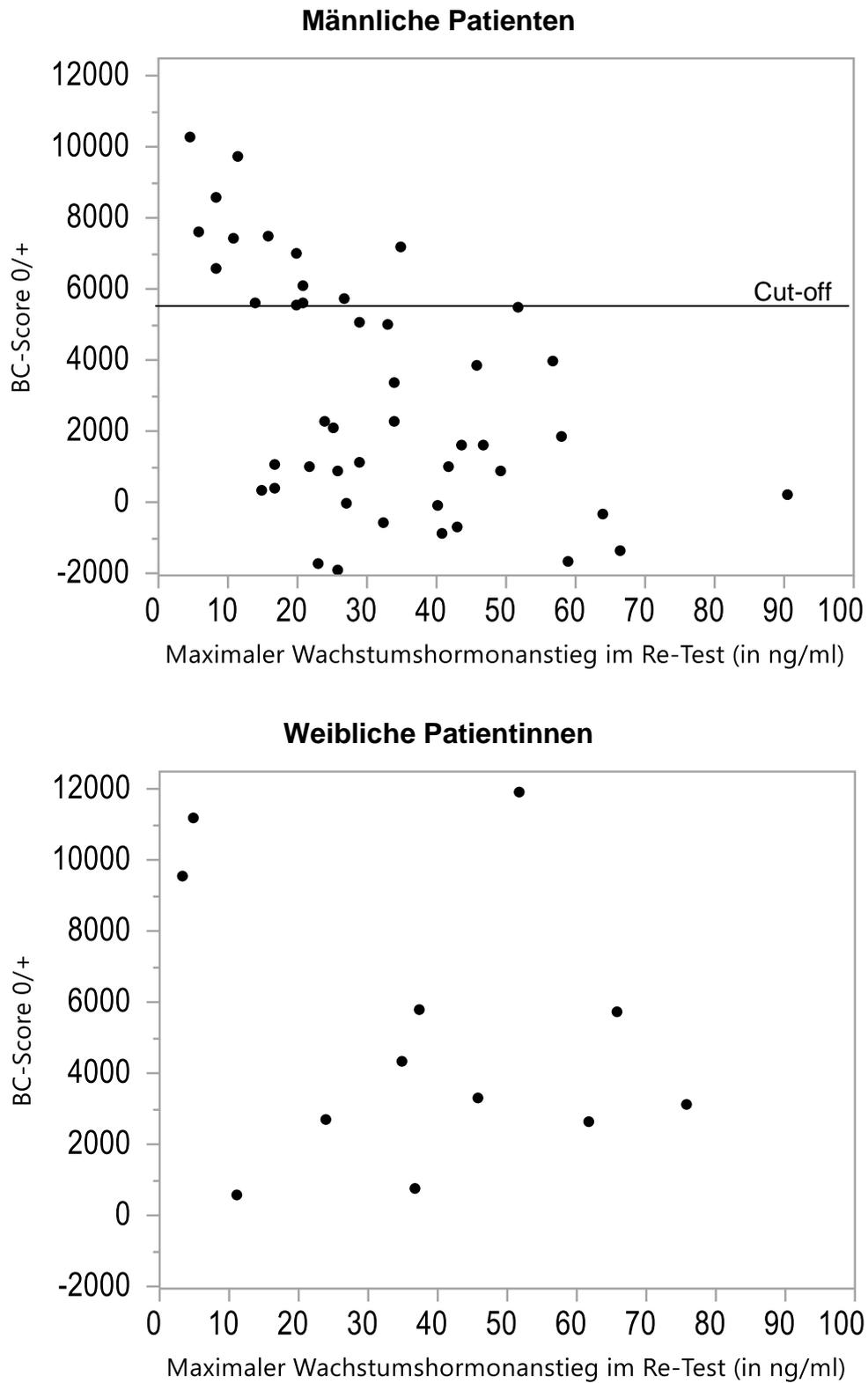


Abb. 6: Korrelation zwischen dem maximal erreichten Wachstumshormonanstieg im Re-Test zum Zeitpunkt +3 und dem Body Composition-Score 0/+6. Zur Veranschaulichung wurde der bei den männlichen Patienten mittels ROC-Kurve ermittelte Cut-off in die Grafik integriert (siehe 4.5).

4.4 Vergleich der Entwicklung von Magermasse, Fettmasse und Body Composition-Score im Verlauf der Studie

Die Messungen von MM und FM mittels DXA zeigten im Verlauf des ersten halben Jahres nach Beenden der WH-Therapie, also von Zeitpunkt 0 nach +6, signifikante Unterschiede zwischen den WHI und WHS männlichen Patienten. Der Median der MM der WHS verringerte sich um 1,7 %, während der Median der WHI um 8,6 % abnahm. Bei Betrachtung der FM verhielt es sich ähnlich. Der Median erhöhte sich bei den WHS um 17,4 %, bei den WHI um 52,4 %. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen wurde gezeigt. Auch die Veränderungen des BC-Scores zeigten einen Unterschied zwischen den WHS und den WHI Patienten. Während der Median des BC-Scores 0/+6 mit 1349 bei den WHS recht gering war, so wies er mit 7510 bei den WHI ein > 5,6faches Ergebnis auf. Beim Vergleich der Veränderungen von MM und FM sowie dem BC-Score ergab sich mittels Wilcoxon-Test für die MM ein p-Wert von 0,0016, für die FM ein p-Wert von 0,0086 und für den BC-Score ein p-Wert von 0,0006.

Bei den weiblichen Patientinnen kam es ebenso zu Veränderungen der MM und FM nach Beenden der WH-Therapie sowie zu Unterschieden zwischen den WHS und WHI, jedoch geringerer Ausprägung. Im gleichen Zeitraum (Zeitpunkt 0 bis +6) verringerte sich der Median der MM bei den WHS um 6,8 %, während der Median bei den WHI um 10,4 % abnahm. Bei Betrachtung der FM erhöhte sich der Median nach WH-Ende bei den WHS um 16,7 %, während er bei den WHI um 34,6 % anstieg. Die Veränderungen des BC-Scores zeigten ebenso einen Unterschied. Während der BC-Score 0/+6 bei den WHS bei 3269 lag, so wies er mit 9533 bei den WHI ein > 2,9fach höheres Ergebnis auf. Die Tendenzen sind bei den weiblichen und den männlichen Patienten gleich, im Gegensatz zu den männlichen konnten bei den weiblichen jedoch keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Bei Betrachtung inwieweit sich die Veränderungen der MM, der FM und des BC-Scores zwischen den beiden weiblichen Patientengruppen unterscheiden, ergab sich mittels Wilcoxon-Test für die FM

ein p-Wert von 0,460, für die MM ein p-Wert von 0,065 und für den BC-Score ein p-Wert von 0,355.

Einen Überblick über die Ergebnisse gibt Tabelle 10. Die Abbildungen 7 und 8 stellen die longitudinalen Daten der Patienten, die an allen Terminen anwesend waren, graphisch dar.

Tab. 10: Ergebnisse der DXA-Untersuchungen; Werte im Median (Minimum/Maximum) angegeben. p-Wert der Differenz zwischen Zeitpunkt 0 und +6 von den Patienten mit und ohne Wachstumshormonmangel, ermittelt durch den Wilcoxon-Test. BC = Body Composition, g = Gramm Gewicht

		Wachstumshormoninsuffizient		Wachstumshormonsuffizient		
		Zeitpunkt 0	Zeitpunkt +6	Zeitpunkt 0	Zeitpunkt +6	p-Wert
Männlich (N = 6/N = 40)	Magermasse (in g)	49412 (36905/55465)	45151 (3371/52129)	49105 (35649/61721)	48267 (35862/59161)	0,0016
	Fettmasse (in g)	8548 (5525/10743)	13027 (9229/16926)	7493 (3706/21181)	8797 (3877/25232)	0,0086
	BC-Score	7510 (5560/10265)		1349 (-1940/9704)		0,0006
Weiblich (N = 3/N = 9)	Magermasse (in g)	34699 (32722/37699)	31103 (30849/32209)	35284 (29821/39130)	32895 (28409/38786)	0,0650
	Fettmasse (in g)	11672 (10248/23407)	15715 (11070/30968)	10529 (7286/20137)	12292 (7836/27219)	0,4600
	BC-Score	9533 (2695/11157)		3269 (556/11910)		0,3550

Männliche Patienten (N = 38)

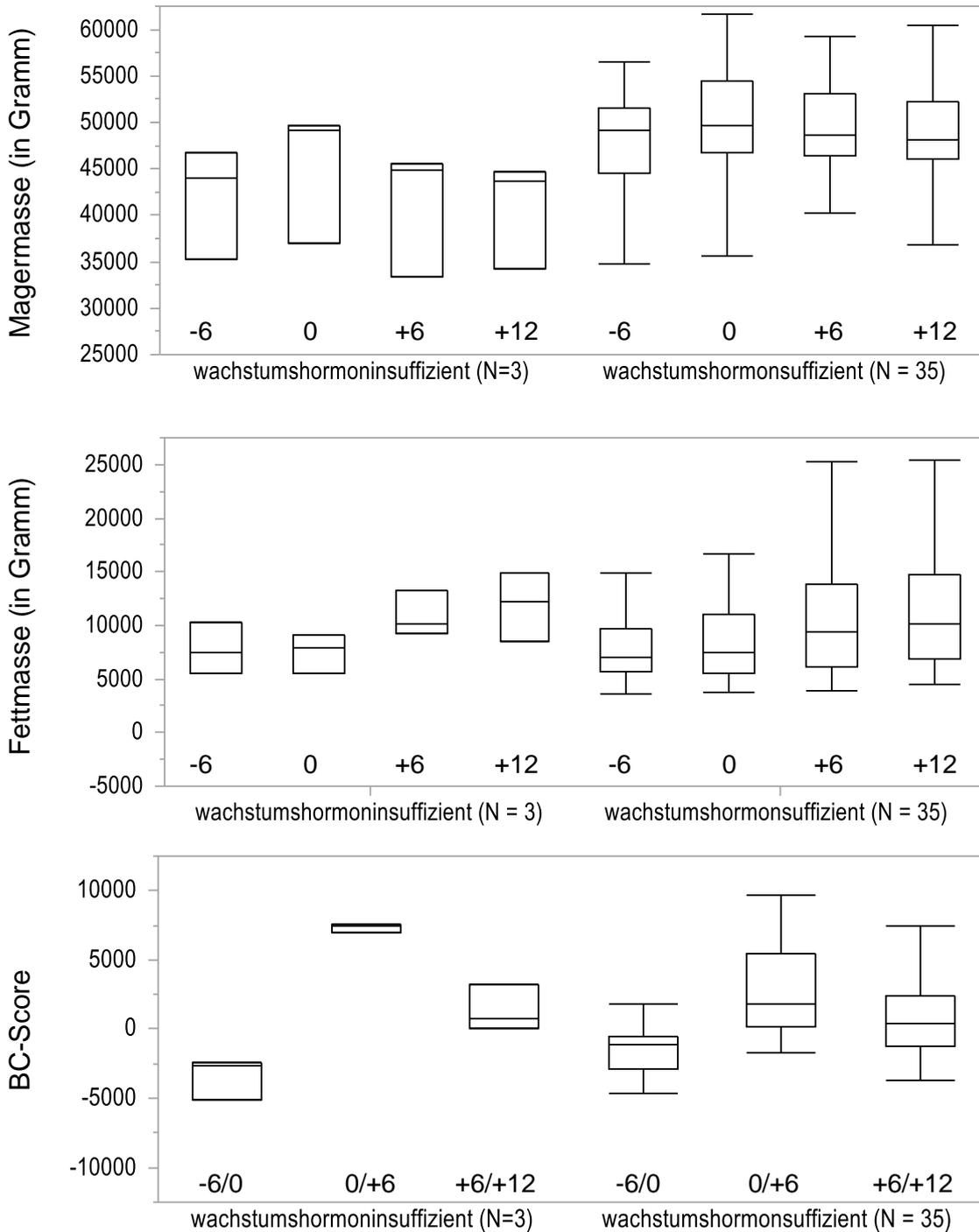


Abb. 7: Ergebnisse der DXA-Untersuchungen zu den vier Studienzeitpunkten sowie BC-Scores aller Patienten mit Ergebnissen zu allen vier Studienzeitpunkten. Die Balken geben das 50%-Konfidenzintervall an, die Linie in den Balken bildet den Median ab. Die horizontalen Linien an der Vertikalen bilden das 100%-Konfidenzintervall ab. BC = Body Composition

Weibliche Patientinnen (N = 10)

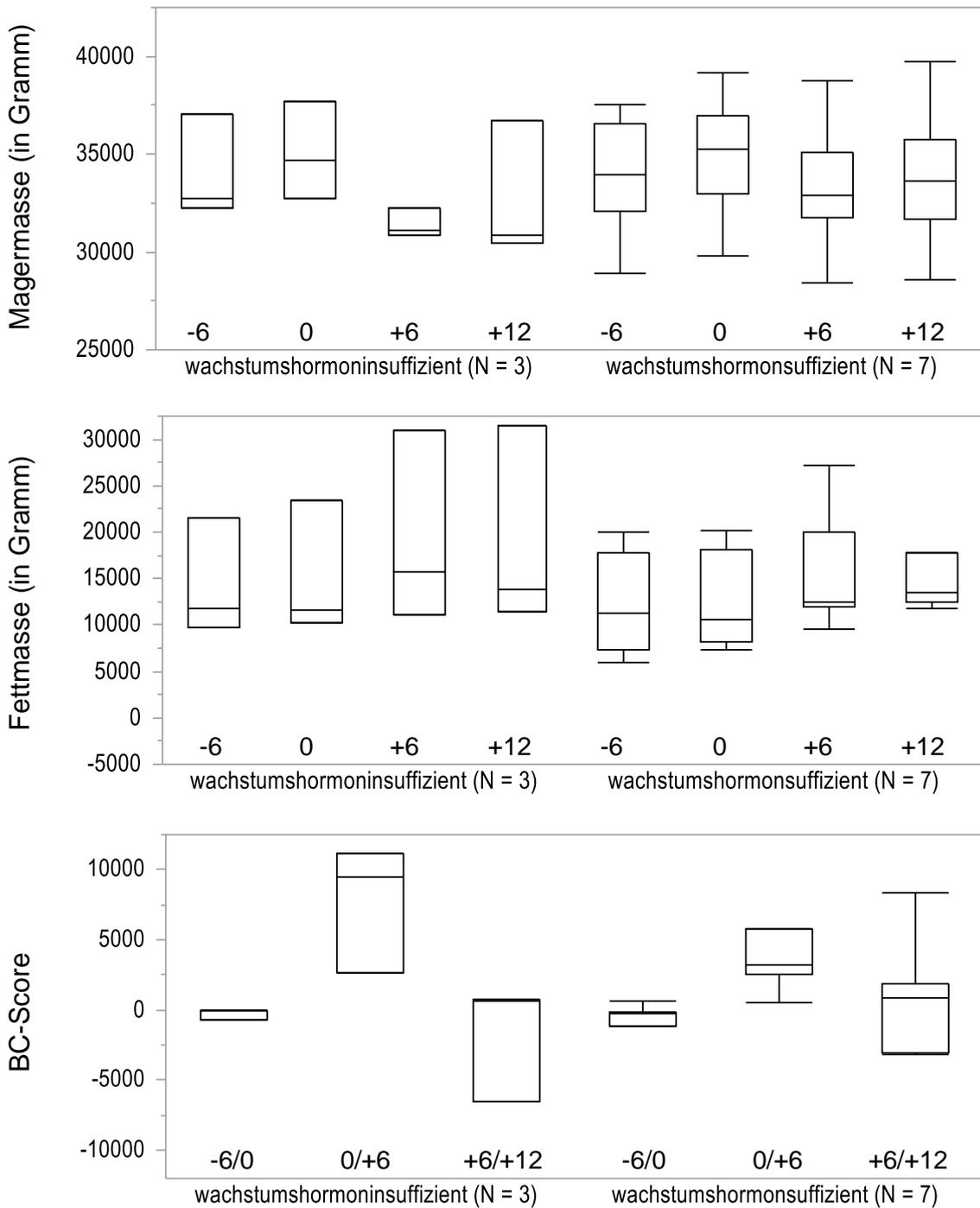


Abb. 8: Ergebnisse der DXA-Untersuchungen zu den vier Studienzeitpunkten sowie BC-Scores aller Patientinnen mit Ergebnissen zu allen vier Studienzeitpunkten. Die Balken geben das 50%-Konfidenzintervall an, die Linie in den Balken bildet den Median ab. Die horizontalen Linien an der Vertikalen bilden das 100%-Konfidenzintervall ab. BC = Body Composition

4.5 ROC-Kurve und Bestimmung des Cut-offs

Die in Abbildung 9 dargestellte ROC-Kurve zeigt für die männlichen Patienten eine AUC mit einem Wert von 0,94 und somit eine sehr gute diagnostische Güte. Der Vorgabe gemäß den Cut-off anhand der Paarung mit dem höchsten Youden-Index festzulegen, ergab sich ein Cut-off für den BC-Score 0/+6 für die männlichen Patienten von 5560. Anhand des festgelegten Cut-offs ergab sich für den BC-Score 0/+6 eine Sensitivität von 1,0 und eine Spezifität von 0,83. Aufgrund des festgelegten Cut-offs ist bei keinem der männlichen Patienten ein falsch negatives Ergebnis und bei sieben ein falsch positives Ergebnis festgestellt worden.

Für die weiblichen Patientinnen wurde aufgrund der geringen Datenmenge auf eine ROC-Kurve und die Bestimmung eines Cut-offs verzichtet.

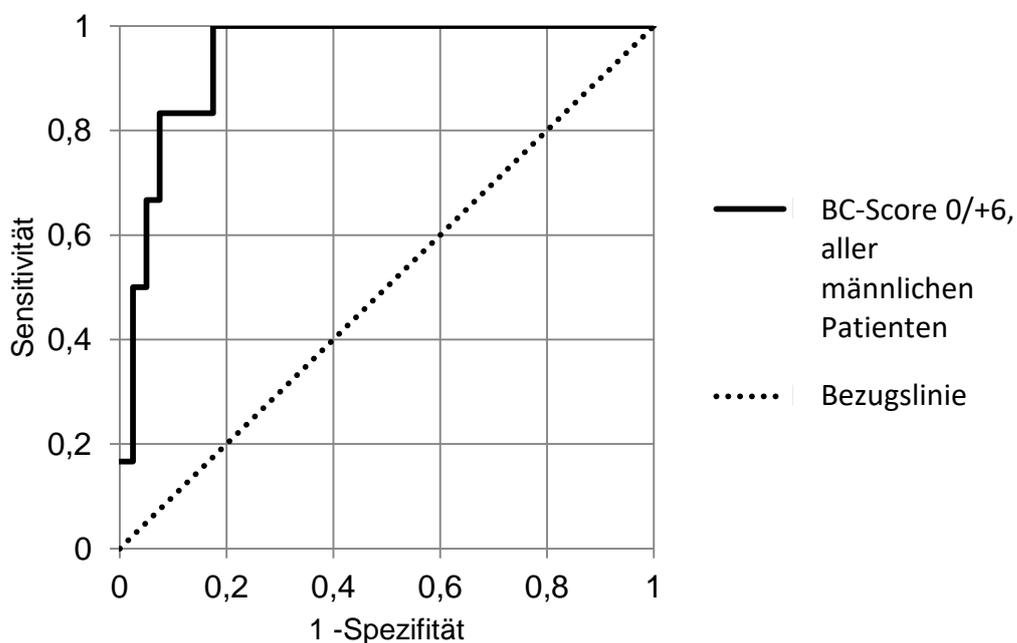
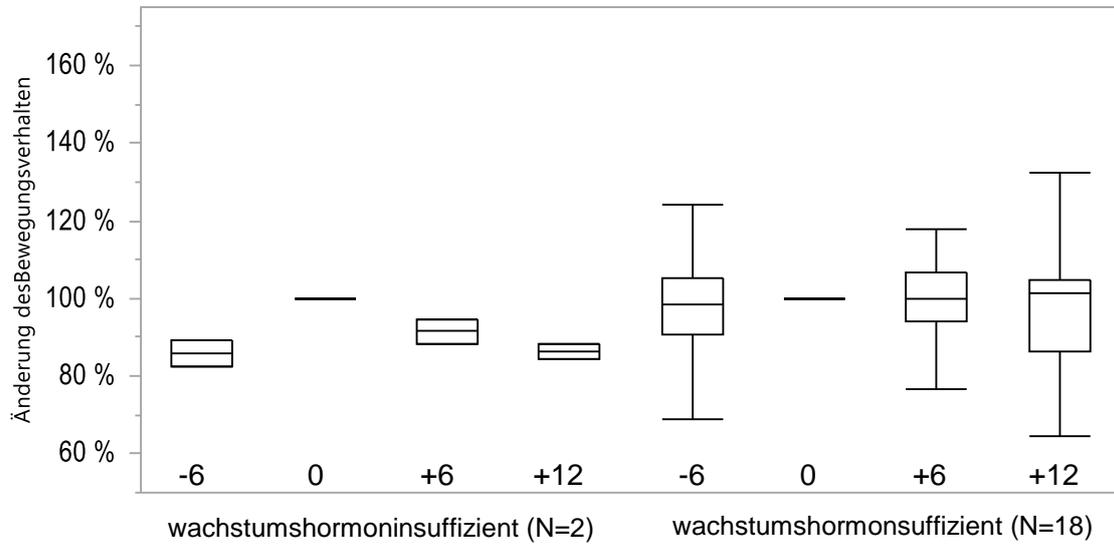


Abb. 9: ROC-Kurven für die Bestimmung der Area under the Curve (AUC) für den Body Composition-Score 0/+6

4.6 Bewegungsfragebogen

Bei Betrachtung von Alltagsaktivität und Bewegungsverhalten (siehe Abbildung 10) ergaben sich sowohl bei den männlichen als auch den weiblichen WHS Patienten keine signifikanten Veränderungen. In der Gruppe der WHI männlichen Patienten wurde das größte Ergebnis zum Zeitpunkt 0 erreicht und nahm nach WH-Ende wieder kontinuierlich auf das Niveau von Zeitpunkt -6 ab. Bei den weiblichen WHI Patientinnen nahm das Ergebnis von Zeitpunkt 0 nach +6 um 21 % zu und blieb bis Zeitpunkt +12 auf diesem Niveau. Dies ist vor allem durch Zunahme an Aktivität einer der beiden Patientinnen bedingt, bei der anderen Patientin ist das Bewegungsverhalten von Zeitpunkt 0 bis +12 nahezu stabil. Der Wilcoxon-Test ergibt aus dem Vergleich der Werteveränderungen von Zeitpunkt 0 nach +6 und von Zeitpunkt 0 nach +12 in keiner der beiden Gruppen einen signifikanten p-Wert. Relevante Ursachen, wie zum Beispiel ein gebrochenes Bein, für eine maßgebende Veränderung des Aktivitätsniveaus und in der Folge der Körperzusammensetzung, konnten ausgeschlossen werden.

Männliche Patienten (N = 20)



Weibliche Patientinnen (N = 6)

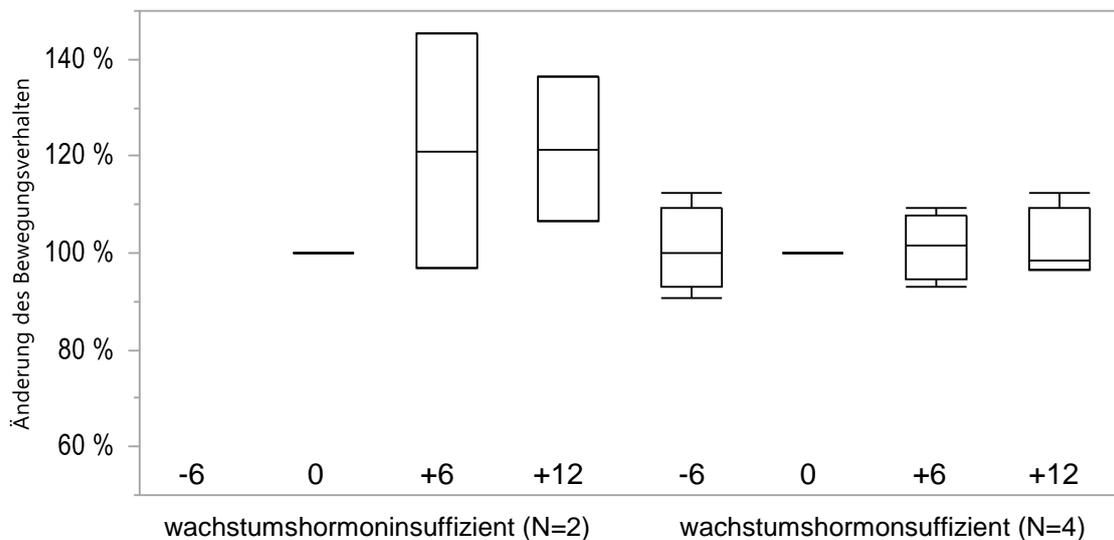


Abb. 10: Ergebnisse des Bewegungsfragebogens der Patienten, die an allen vier Studienzeitpunkten Daten vorliegen hatten. Dargestellt im Verhältnis zu dem Ergebnis zu Zeitpunkt 0. Die Linie zu Zeitpunkt 0 stellt die Referenzlinie für die Ergebnisse der anderen Studienzeitpunkte dar. Die Balken geben das 50%-Konfidenzintervall an, die Linie in den Balken bildet den Median ab. Die horizontalen Linien an der Vertikalen bilden das 100%-Konfidenzintervall ab. Bei den wachstumshormoninsuffizienten Patientinnen lagen zu Zeitpunkt -6 keine Daten vor, daher werden zur Darstellung bei beiden mit Ergebnissen zu den Zeitpunkten 0, +6 und +12 mit eingeschlossen.

4.7 Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen (Kiddo KINDL^R)

Tabelle 11 und Abbildung 11 zeigten einen annähernd stabilen Verlauf der Ergebnisse nach Beenden der WH-Therapie bei den WHS männlichen Patienten in jeder der Skalen im Verlauf von Zeitpunkt 0 bis +6. Die Gruppe der WHI männlichen Patienten verschlechterte sich um 10,8 % in der Skala „körperliches Wohlbefinden“, die restlichen Skalen zeigten ebenso einen annähernd stabilen Verlauf. Ein signifikanter Unterschied zwischen der WHS und WHI Gruppe bestand in keiner der Skalen. Die Ergebnisse aller Skalen befanden sich im Normbereich der Referenzpopulation [63].

Bei Betrachtung der weiblichen Patientinnen fand sich in demselben Zeitraum in der Gruppe der WHS in der Skala körperliches Wohlbefinden eine Abnahme der ermittelten Punktzahl um 18,5 % und eine Zunahme des Ergebnisses in der Skala Schule um 14,2 %. Die restlichen Skalen wiesen annähernd stabile Verläufe auf. In der Gruppe WHI Patientinnen lagen keine Ergebnisse zum Zeitpunkt -6 vor. In den Skalen „psychisches Wohlbefinden“ und „Schule“ kam es zu einer Verschlechterung der Ergebnisse um 4,9 % bzw. 7,7 %. In der Skala „Familie“ verbesserten sie sich um 8,7 %. Ein signifikanter Unterschied der Veränderungen zwischen den WHS und WHI bestand auch hier in keiner der Skalen. Die Ergebnisse aller Skalen, bis auf „Schule“ zum Zeitpunkt -6 bei den WHS (oberhalb des Normwertebereichs) sowie „Familie“, „Gesamt“ zu Zeitpunkt +6 und „Schule“ zu Zeitpunkt 0 und +6 bei den WHI (oberhalb des Normwertebereichs), befanden sich im Normbereich der Referenzpopulation [63].

4.8 Rezidierte Selbstwertkala nach Rosenberg

Tabelle 12 und Abbildung 12 zeigen bei Betrachtung der Patientendaten sowohl bei den männlichen als auch weiblichen WHS und WHI eine leichte Verbesserung der Gesamtpunktzahl zwischen Zeitpunkt 0 und +6. Ein signifikanter Unterschied lag bei keinem der beiden Geschlechter vor. Bis auf die Werte der WHI männlichen Patienten mit Daten an allen vier Studienzeitpunkten zum Zeitpunkt -6 (alle oberhalb des Normwertebereichs), lagen alle Ergebnisse stets im Normbereich der Referenzgruppe [52].

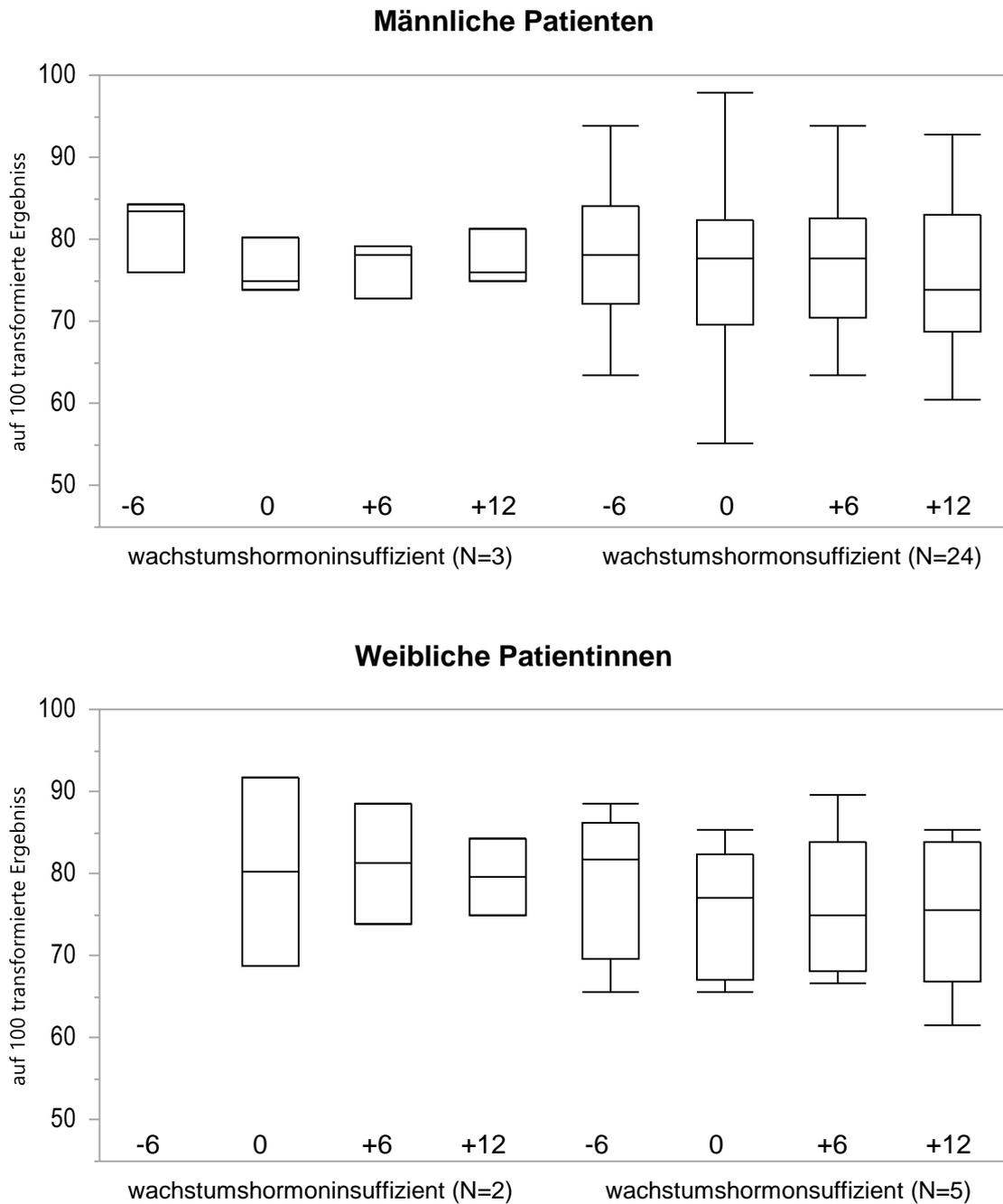


Abb. 11: Auf 100 transformierte Gesamtpunktzahlen des Fragebogen Kiddo-KINDL^R der Patienten, die an allen vier Studienzeitpunkten Daten vorliegen hatten. Die Balken geben das 50%-Konfidenzintervall an, die Linie in den Balken bildet den Median ab. Die horizontalen Linien an der Vertikalen bilden das 100%-Konfidenzintervall ab. Bei den wachstumshormoninsuffizienten Patientinnen lagen zu Zeitpunkt -6 keine Daten vor, daher werden zur Darstellung bei beiden mit Ergebnissen zu Zeitpunkt 0, +6 und +12 mit eingeschlossen.

Tab. 11: Ergebnisse des Kiddo KINDL^R. Dargestellt sind je Mittelwert und Standardabweichung der auf 100 transformierten Werte sowie die Veränderungen von 0 nach +6 aller Patienten mit Daten an allen vier Studienzeitpunkten. Bei den WHI weiblichen Patientinnen lagen zu Zeitpunkt -6 keine Daten vor, daher werden die beiden mit Ergebnissen zu den Zeitpunkten 0, +6 und +12 mit eingeschlossen. Der p-Wert bezieht sich auf die jeweilige Veränderung und zeigt die Signifikanz an. Die angegebenen Referenzdaten entstammen einer großen Hamburger Studie mit 583 Jugendlichen im Alter von 14 bis 17 Jahren.[63] WHS = wachstumshormonsuffizient, WHI = wachstumshormoninsuffizient, WBF = Wohlbefinden

Männliche Patienten							
Skalen	Zeitpunkt -6	Zeitpunkt 0	Zeitpunkt +6	Zeitpunkt +12	Delta ([+6]-[0])	p	Referenz
Körperliches WBF							77,18 ± 13,07
WHS (N = 24)	76,04 ± 15,71	73,18 ± 16,53	75,52 ± 9,91	67,19 ± 18,91	2,34 ± 14,13		
WHI (N = 3)	72,92 ± 13,01	77,08 ± 9,54	68,75 ± 16,53	64,58 ± 9,55	-8,33 ± 9,55	0,16	
Psychisches WBF							79,49 ± 11,80
WHS (N = 24)	84,11 ± 8,83	78,65 ± 13,15	80,73 ± 11,64	80,21 ± 13,75	2,08 ± 12,72		
WHI (N = 3)	83,33 ± 7,22	79,17 ± 9,55	79,17 ± 3,61	77,08 ± 9,55	0 ± 6,25	0,91	
Selbstwert							63,27 ± 19,34
WHS (N = 24)	73,70 ± 13,54	68,75 ± 13,67	71,61 ± 14,03	71,61 ± 13,41	2,86 ± 15,74		
WHI (N = 3)	83,33 ± 3,61	81,25 ± 10,83	81,25 ± 10,83	72,91 ± 9,55	0 ± 18,75	0,82	
Familie							79,56 ± 17,05
WHS (N = 24)	85,94 ± 13,70	85,68 ± 12,29	83,85 ± 11,79	83,59 ± 12,88	-1,82 ± 10,34		
WHI (N = 3)	93,75 ± 6,25	83,33 ± 13,01	89,58 ± 9,55	91,67 ± 9,55	6,25 ± 12,5	0,26	
Freunde							78,43 ± 11,96
WHS (N = 24)	78,65 ± 12,89	78,65 ± 12,62	79,60 ± 12,84	79,51 ± 13,71	0,96 ± 9,48		
WHI (N = 3)	93,75 ± 6,25	85,42 ± 7,22	83,33 ± 13,01	89,58 ± 9,55	-2,08 ± 9,55	0,78	
Schule							63,58 ± 14,04
WHS (N = 24)	70,57 ± 15,79	69,27 ± 16,16	73,18 ± 14,57	75,00 ± 12,90	3,91 ± 12,47		
WHI (N = 3)	60,42 ± 9,55	52,08 ± 9,55	58,33 ± 14,43	68,75 ± 22,53	6,25 ± 6,25	0,70	
Gesamt							73,54 ± 8,83
WHS (N = 24)	78,17 ± 9,29	75,69 ± 10,33	77,42 ± 7,80	76,19 ± 9,30	1,72 ± 7,21		
WHI (N = 3)	81,25 ± 4,54	76,39 ± 3,35	76,74 ± 3,35	77,43 ± 3,35	0,35 ± 4,21	1,0	

Tab. 11: Fortsetzung

Weibliche Patientinnen							
Skalen	Zeitpunkt -6	Zeitpunkt 0	Zeitpunkt +6	Zeitpunkt +12	Delta ([+6]-[0])	p	Referenz
Körperliches WBF							68,24 ± 17,38
WHS (N = 5)	75,00 ± 9,88	80,00 ± 12,02	67,5 ± 8,15	75,00 ± 14,66	-12,5 ± 12,5		
WHI (N = 2)	Keine Daten	75,00 ± 17,68	78,13 ± 4,42	84,38 ± 13,26	3,13 ± 13,26	0,23	
Psychisches WBF							79,41 ± 12,89
WHS (N = 5)	86,25 ± 8,14	82,50 ± 6,85	82,50 ± 11,18	80,00 ± 9,27	0,00 ± 15,31		
WHI (N = 2)	Keine Daten	87,05 ± 17,68	81,25 ± 17,68	84,38 ± 4,42	-6,25 ± 0,00	0,84	
Selbstwert							58,14 ± 19,06
WHS (N = 5)	55 ± 18,96	61,25 ± 18,43	63,75 ± 13,55	65,00 ± 20,54	2,50 ± 10,46		
WHI (N = 2)	Keine Daten	68,75 ± 17,68	68,75 ± 0,00	65,63 ± 4,42	0,00 ± 17,68	0,85	
Familie							75,51 ± 17,68
WHS (N = 5)	88,75 ± 12,02	82,50 ± 12,02	83,75 ± 7,13	78,75 ± 19,57	1,25 ± 6,85		
WHI (N = 2)	Keine Daten	84,38 ± 22,10	96,86 ± 4,42	90,63 ± 4,42	12,5 ± 17,68	0,39	
Freunde							78,06 ± 13,47
WHS (N = 5)	85,00 ± 10,46	82,50 ± 10,27	78,75 ± 11,35	82,50 ± 8,15	-3,75 ± 8,39		
WHI (N = 2)	Keine Daten	78,13 ± 22,10	81,25 ± 17,68	75,00 ± 8,84	3,13 ± 4,42	0,23	
Schule							65,19 ± 13,21
WHS (N = 5)	81,25 ± 9,88	67,50 ± 12,02	78,75 ± 13,69	70,00 ± 5,23	11,25 ± 12,02		
WHI (N = 2)	Keine Daten	87,5 ± 0,00	81,25 ± 17,68	78,13 ± 4,42	-6,25 ± 17,68	0,32	
Gesamt							70,78 ± 10,01
WHS (N = 5)	78,54 ± 9,84	76,04 ± 8,81	75,83 ± 8,88	75,21 ± 10,06	-0,21 ± 6,81		
WHI (N = 2)	Keine Daten	80,21 ± 16,20	81,25 ± 10,31	79,69 ± 6,63	1,04 ± 5,89	0,85	

Tab. 122: Ergebnisse der psychometrisch erfassten Daten mittels der rezidierten Selbstwertskala nach Rosenberg. Dargestellt sind je Mittelwert und Standardabweichung sowie die Veränderungen im ersten halben Jahr nach Beenden der Wachstumshormontherapie (von 0 nach +6) aller Patienten mit Daten an allen vier Studienzeitpunkten. Bei den WHI Patientinnen lagen zu Zeitpunkt -6 keine Daten vor, daher werden die beiden mit Ergebnissen zu den Zeitpunkten 0, +6 und +12 mit eingeschlossen. Der p-Wert bezieht sich auf die jeweilige Veränderung und zeigt die Signifikanz an. Die angegebenen Referenzdaten entstammen einer großen Leipziger Studie mit 285 Personen im Alter von 14 bis 80 Jahren. [52] WHS = wachstumshormonsuffizient, WHI = wachstumshormoninsuffizient

	Zeitpunkt -6	Zeitpunkt 0	Zeitpunkt +6	Zeitpunkt +12	Delta ([+6]-[0])	p	Referenzwerte
Männliche Patienten							22,67 ± 4,81
WHS (N = 25)	25,12 ± 3,87	24,96 ± 4,54	25,24 ± 4,62	24,92 ± 4,40	0,28 ± 3,93	1,0	
WHI (N = 3)	28,33 ± 0,58	27,67 ± 2,31	28,33 ± 1,53	29,67 ± 0,58	0,67 ± 2,52		
Weibliche Patientinnen							22,67 ± 4,81
WHS (N = 5)	24,2 ± 3,19	22,2 ± 5,17	23,00 ± 4,00	24,4 ± 3,65	0,8 ± 4,32	0,55	
WHI (N = 2)	keine Daten	25,5 ± 3,54	26,5 ± 4,95	26,5 ± 4,95	0 ± 1,41		

47

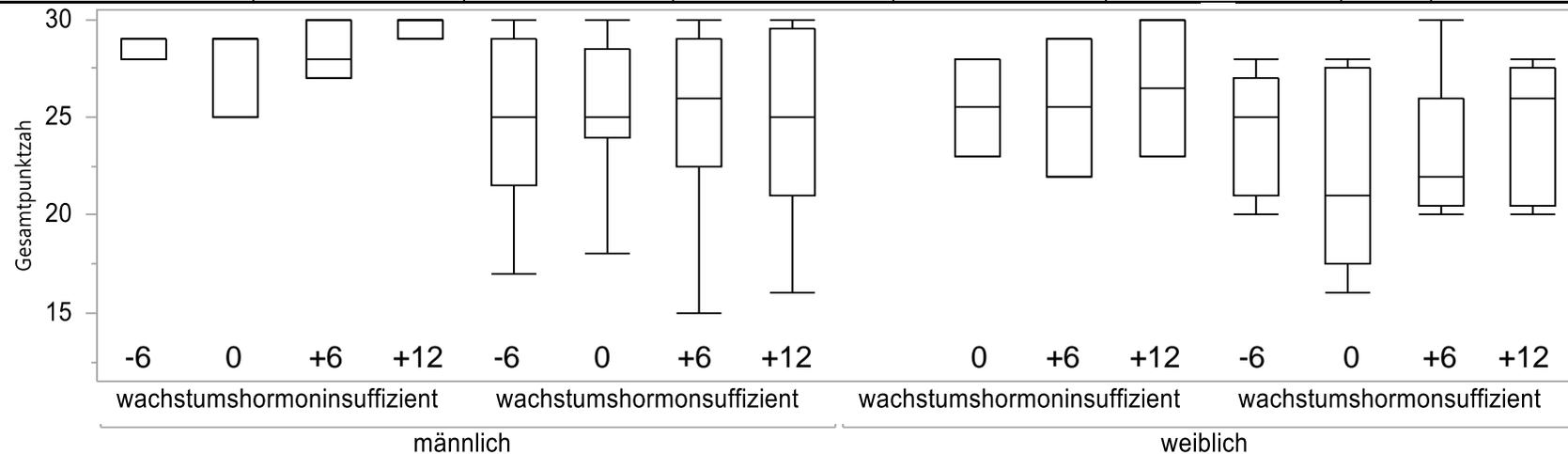


Abb. 12: Ergebnisse der Rosenberg-Skala, aller Patienten mit Daten an allen vier Studienzeitpunkten. Bei den WHI Patientinnen lagen zu Zeitpunkt -6 keine Daten vor, daher werden die beiden mit Ergebnissen zu den Zeitpunkten 0, +6 und +12 mit eingeschlossen. Die Balken geben das 50%-Konfidenzintervall an, die Linie in den Balken bildet den Median ab. Die horizontalen Linien an der Vertikalen bilden das 100%-Konfidenzintervall ab.

5 Diskussion

5.1 Aussagen der Studie

Die vorliegende Studie konnte Veränderungen der mittels DXA gemessenen Körperzusammensetzung mit signifikanter Zunahme der FM und signifikanter Abnahme der MM bei männlichen Adoleszenten mit schwerem WH-Mangel im Erwachsenenalter nach Beenden der WH-Therapie bei abgeschlossenem Längenwachstums und abgeschlossener Pubertät zeigen. Die Auswertung der Studie zeigte ebenfalls eine moderate und auf dem 5%-Niveau signifikante negative Korrelation zwischen dem maximal erreichten WH-Anstieg im GHRH-Arginin-Stimulationstest und den Veränderungen der Körperzusammensetzung, abgebildet durch den BC-Score, in der Gruppe der männlichen Patienten.

Im Gegensatz dazu konnte die Studie bei den weiblichen Adoleszenten weder eine Korrelation zwischen dem maximal erreichten WH-Anstieg und dem BC-Score noch signifikante Veränderungen der FM und MM nach Beenden der WH-Therapie sowohl bei denjenigen mit als auch denjenigen ohne WHI im Erwachsenenalter zeigen.

Ein signifikanter Unterschied in Alltagsaktivität und Bewegungsverhalten zwischen den WHS und WHI Patienten nach Beenden der WH-Therapie konnte in der Studie nicht gezeigt werden. Eindeutige Ursachen, wie zum Beispiel ein gebrochenes Bein, als Gründe für eine maßgebende Veränderung des Aktivitätsniveaus und in der Folge der Körperzusammensetzung konnten ausgeschlossen werden. Das Selbstwertgefühl nahm über den Zeitraum von 0 nach +6 in allen Gruppen zu. Die Lebensqualität zeigte ebenfalls einen annähernd stabilen Verlauf. Bei differenzierter Betrachtung, ergab sich eine Verschlechterung des körperlichen Wohlbefindens der WHI männlichen Patienten im Vergleich zu den WHS um > 6 % nach Therapieende. Die weiblichen WHI Patientinnen wiesen eine Verschlechterung des psychischen Wohlbefindens nach Therapieende auf. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden jedoch weder in Hinblick auf das Selbstwertgefühl noch auf die Lebensqualität gefunden.

Alle angewandten Untersuchungsmethoden hatten eine hohe Akzeptanz bei den Patienten und die Untersuchung mittels DXA stellte sich als eine sehr praktikable und durchführbare Methode dar.

5.2 Der GHRH-Arginin-Stimulationstest zur Diagnosestellung eines schweren Wachstumshormonmangels im Erwachsenenalter

In bereits durchgeführten Studien erwies sich der GHRH-Arginin-Stimulationstest als geeignete Methode zur Re-Testung auf einen weiterhin bestehenden WH-Mangel im Erwachsenenalter bei ausgereiften Adoleszenten mit kindlichem WH-Mangel [42; 45; 48; 50]. Donaubaueer et al. untersuchten in ihrer Studie 43 Adoleszente mit der Diagnose kindlicher WH-Mangel nach dreimonatiger Pause der WH-Therapie und 40 gesunde Adoleszente gleichen Alters und Gewichts mittels ITT, GHRH-Arginin- und GHRH-Pyridostigmin-Stimulationstest und verglichen diese untereinander. Dabei zeigten sie eine diagnostische Sensitivität von 100 % und Spezifität von 97,5 % für den GHRH-Arginin-Test und einen Cut-off-Bereich von 15,1 bis 20,3 µg/l. Signifikante Unterschiede in der Testgüte zwischen den verwendeten Tests konnten nicht nachgewiesen werden. Daher empfahlen sie den GHRH-Arginin-Test aufgrund der fehlenden Nebeneffekte für die Re-Testung. Zudem zeigten sie eine positive Korrelation zwischen der maximal erreichten WH-Antwort im Re-Test und IGF-I sowie IGFBP-3. SDS-Werte < -2 für IGF-I und IGFBP-3 im Vergleich zur gesunden Referenzpopulation wurden als starken Hinweis auf einen schweren WH-Mangel im Erwachsenenalter gewertet [45]. Corneli et al. zeigten ähnliche Ergebnisse sowie die Fähigkeit des Tests zwischen nicht weiterbestehendem und weiterbestehendem WH-Mangel im Erwachsenenalter differenzieren zu können. Auch sie zeigten eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 97 % für den GHRH-Arginin-Test und einen Cut-off von 19 µg/l in 152 normgewichtigen Adoleszenten mit gleicher Diagnose sowie 201 gesunden Adoleszenten als Kontrollgruppe [48]. In einer weiteren Studie zeigten Corneli et al. zudem eine Abhängigkeit der maximalen WH-Antwort im GHRH-Arginin-Test vom BMI. Diese sinkt bei steigendem BMI. Sie konnten erneut zeigen, dass der GHRH-Arginin-Test ein verlässlicher Re-Test sowohl für Normgewichtige ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$), Übergewichtige ($\text{BMI} \geq 25$ und $< 30 \text{ kg/m}^2$) und Adipöse ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ist, sofern die BMI-bezogenen

Cut-offs verwendet werden. Eine BMI-Abhängigkeit der IGF-I-Level wurden dahingegen nicht gefunden [50]. Wie Donaubaer et al. gehen auch Clayton et al. in der von ihnen 2003, im Rahmen der Arbeitsgemeinschaft der europäischen Gesellschaft für pädiatrische Endokrinologie, entwickelten Leitlinie bei einem IGF-I < -2 SDS von einem Fortbestehen des WH-Mangels im Erwachsenenalter aus. Sie bringen jedoch weitere wichtige Aspekte zur Sprache, die bei mangelnder Beachtung zu einem falschen Testergebnis führen können: Der Ablauf der Re-Testung wird zusätzlich von der Prätest-Wahrscheinlichkeit für einen schweren WH-Mangel im Erwachsenenalter abhängig gemacht. Auch empfehlen die Autoren den GHRH-Arginin-Test nur bei Patienten mit hoher Prätest-Wahrscheinlichkeit und IGF-I SDS > -2 und allen Patienten mit geringer Prätest-Wahrscheinlichkeit. Eine Pause zwischen dem Ende der WH-Therapie und dem Re-Test von mindestens einem Monat sollte unbedingt eingehalten werden und es sollten alle weiteren hormonellen Achsen im Normbereich liegen. Zudem kann der GHRH-Arginin-Test bei Patienten mit vermuteter hypothalamischer Erkrankung unzuverlässig sein [42].

Bei Interpretation der Hormonwerte in der vorliegenden Studie werden somit die Empfehlungen und Kenntnisse der aktuellen Studienlage berücksichtigt, sodass von einer korrekten Einteilung der Patienten in die drei Gruppen ausgegangen werden kann. Im Unterschied zu Clayton et al. [42] wurde jedoch ausschließlich der GHRH-Arginin-Stimulationstest verwendet, auch bei den Patienten mit vermuteter hypothalamischer Erkrankung. Diese Patienten könnten hierdurch fälschlicherweise einer Gruppe zugeordnet worden sein, deren WH-Status sie eigentlich nicht entsprachen und dadurch größere Schwankungen in den Ergebnissen der DXA und Psychometrie bedingen.

5.3 Die Dualenergie-Röntgen-Absorptiometrie zur Messung der Veränderungen der Körperzusammensetzung

In der Literatur zeigten mehrere Autoren [76-78], dass die DXA eine präzise und exakte Methode für die Bestimmung von MM und FM im menschlichen Körper und damit auch ein gut gewähltes Mittel zur Bestimmung der Körperzusammensetzung in dieser Studie ist. Zur Untersuchung der Veränderungen der

Körperzusammensetzung mittels DXA bei Adoleszenten mit einem im Kindesalter diagnostizierten WH-Mangel nach Beenden der Substitutionstherapie liegen ebenfalls einige Studien vor [27; 29-33; 79; 80]. Die meisten unter ihnen [29-32; 79; 80] führten zu ähnlichen Ergebnissen wie diese Studie, untersuchten jedoch deutlich ältere Probanden und kaum Frauen.

Svendsen et al. ermittelten die Körperzusammensetzung in sieben lebenden Schweinen mittels DXA, töteten und homogenisierten diese anschließend, entnahmen Proben und bestimmten mittels chemischer Extraktion, Verbrennung und mathematischer Berechnung MM, FM und Knochenmasse. Dabei ergab sich für keine der Komponenten ein signifikanter Unterschied zwischen der DXA-Untersuchung und der chemischen Bestimmung der Körperzusammensetzung. In einer zweiten Studie bestimmten sie die Körperzusammensetzung von sechs Frauen zunächst ohne, dann mit 8,8 kg schwerer Schweinefettschürze auf ihrem Bauch. Auch hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den tatsächlichen und den erwarteten Ergebnissen [76].

Going et al. führten an 17 gesunden Erwachsenen eine Basismessung durch, erzeugten dann durch Dehydratation einen Verlust des Körpergewichts von ca. 2 %, scannten diese erneut mittels DXA, rehydrierten die Versuchsteilnehmer anschließend wieder und führten eine dritte Messung durch. Sie zeigten dabei, dass die DXA in Lage war auch diese geringen Veränderungen mit hoher Genauigkeit zu detektieren [77].

Johnson et al. belegten ebenfalls die Präzision bei DXA-Messungen. Sie untersuchten sechs Personen je sechsmal hintereinander in jeweils leicht veränderter Körperhaltung mittels DXA. Ein Messzyklus initial und ein zweiter neun Monate später. Der mittlere Variationskoeffizient zwischen den Messungen betrug hierbei für die FM 2,2 % und 1,05 % für die MM [78].

In der Studie von Hulthén et al. [29] und Johannsson et al. [32] bekamen 40 Adoleszente (31 männlich, mittleres Alter 19 Jahre) und einem im Kindesalter diagnostizierten WH-Mangel ab dem Zeitpunkt des erachteten Therapieendes noch drei Monate lang eine Stabilisierungsdosis. Anschließend wurde diese ab-

gesetzt und eine Basisuntersuchung, unter anderem mittels DXA durchgeführt, welche nach einem und zwei Jahren wiederholt wurde. Nach einem Jahr wurde zusätzlich die Messung eines 24-Stunden WH-Profiles durchgeführt, anhand derer Ergebnisse eine Einteilung in zwei Gruppen erfolgte: 21 WHI Patienten und 19 WHS Patienten. Hulthén et al. betrachteten nur die MM und zeigten bei den WHS einen geringen, nicht signifikanten Anstieg des Körpergewichts ($64,7 \pm 2,7$ kg auf $68,1 \pm 3,5$ kg) bei unveränderter absoluter MM. In der WHI Gruppe ergab sich jedoch ein signifikanter Verlust der MM ($50,7 \pm 1,9$ kg zu $46,9 \pm 1,7$, $P = 0,002$) [29]. Johannsson et al. betrachteten die körperlichen Veränderungen der 40 Adoleszenten (31 männlich, mittleres Alter 19 Jahre) differenzierter und zeigten in beiden Patientengruppen (WHI und WHS) einen nicht-signifikanten Anstieg des BMI über die Zeit, jedoch zwischen der WHI und WHS Gruppen einen signifikanten Unterschied. Ebenso ergab sich in beiden Gruppen eine signifikante Zunahme der prozentualen FM und Abnahme der prozentualen MM jeweils im Vergleich der Ergebnisse zu Beginn und zum Ende der Studie innerhalb einer Gruppe sowie der Ergebnisse zum Endpunkt der Studie untereinander. Eine ähnliche Tendenz zeigte sich in der Kontrollgruppe, bestehend aus 16 gesunden Jugendlichen gleichen Entwicklungsstatus, jedoch stets ohne signifikante Veränderungen [32].

Auch die vorliegende Studie konnte signifikante Veränderungen von FM und MM bei allen Patienten, sowohl WHS und WHI männlich und weiblich, über die Zeit zeigen. Im Gegensatz zu der Studie von Johannsson et al. konnten jedoch nur zwischen den WHS und WHI männlichen Adoleszenten signifikante Veränderungen der FM und MM festgestellt werden. Zwischen den WHI und WHS weiblichen Adoleszenten ergaben sich keine signifikanten Veränderungen der FM und MM. Dies könnte zum einen daran liegen, dass im Gegensatz zu Johannsson et al. bereits ein halbes Jahr nach dem WH-Therapieende die Veränderungen der Körperzusammensetzung ausgewertet wurden und der Beobachtungszeitraum somit vor allem für die weiblichen Patientinnen zu kurz war. Zum anderen gibt es Unterschiede in der Definition des Patientenkollektivs. Hulthén et al. und Johannsson et al. nahmen die Einteilung mittels 24-Stunden-WH-Profil und nicht wie in dieser Studie aufgrund eines Stimulations-

test vor. Patienten mit fraglich bestehendem WH-Mangel aufgrund inkongruenter Testergebnisse wurden bei ihnen nicht erfasst und somit gleich (und nicht erst nach weiterer klinischer Beobachtung) einer der beiden Gruppen zugeordnet. Zudem erfolgte keine geschlechtsgetrennte Auswertung, das untersuchte Kollektiv enthielt kaum Frauen und das mittlere Alter mit 19 Jahren repräsentiert eine andere Altersgruppe. Diese Unterschiede könnten ebenfalls Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse sein.

Tauber et al. untersuchten in ihrer Studie 91 Adoleszente (51 männlich mit einem mittleren Alter von 12,0 Jahren und 40 weiblich mit einem mittleren Alter von 9,9 Jahren) mit der Diagnose kindlicher WH-Mangel zum Zeitpunkt des pharmakologischen Re-Tests (Testsubstanz war Clonidin) nach WH-Therapieende sowie ein Jahr später. An beiden Zeitpunkten erfolgte unter anderem auch eine Untersuchung mittels DXA. Alle Teilnehmenden wurden zweimal getestet und hatten einen WH-Anstieg von $> 3 \mu\text{g/l}$. Anhand dieser Ergebnisse erfolgte eine Einteilung in vier Gruppen: Gruppe 1: Ergebnis zweimal $> 11,8 \mu\text{g/l}$, Gruppe 2: 1. Ergebnis $< 11,8 \mu\text{g/l}$ und 2. Ergebnis $> 11,8 \mu\text{g/l}$, Gruppe 3: gegengleich zu Gruppe 2, Gruppe 4: Ergebnis zweimal $< 11,8 \mu\text{g/l}$. Ein Jahr nach dem Therapieende kam es in Gruppe 3 und 4 zu einer signifikanten Zunahme des totalen Körperfetts und einer signifikanten Abnahme der MM, wohingegen es in den Gruppen 1 und 2 keine signifikanten Veränderungen gab. Verglichen mit Gruppe 1 zeigte sich in allen drei anderen Gruppen eine signifikant niedrigere MM und in den Gruppen 2 und 4 eine signifikant höhere FM [79]. Die Studie von Tauber et al. weist dementsprechend ähnliche Ergebnisse wie die vorliegende auf und macht deutlich, dass eine Unterscheidung der Patienten in WHS, widersprüchliche Ergebnisse und WHI sinnvoll erscheint. Im Gegenteil zur vorliegenden Studie erfolgte keine retrospektive Zuteilung der Patienten mit widersprüchlichen Ergebnissen; ebenso keine geschlechtliche Differenzierung der DXA-Auswertung. Da Gruppe 4 jedoch aus sechs weiblichen und fünf männlichen Patienten bestand, könnte vermutet werden, dass Tauber et al. auch bei alleiniger Betrachtung der weiblichen WHI Patientinnen signifikante Veränderungen der Körperzusammensetzung gefunden hätten. Dies macht deutlich, dass bezüglich der geschlechtsspezifischen körperlichen

Veränderungen nach Beenden der WH-Therapie eindeutig noch Forschungsbedarf besteht.

In den Studien von Mauras et al. [27] und Carroll et al. [33] wurden keine signifikanten Veränderungen der Körperzusammensetzung nach Beenden der WH-Therapie festgestellt. Mauras et al. untersuchten 58 Adoleszente (33 männlich, mittleres Alter von 15,8 Jahren) über einen Zeitraum von zwei Jahren. Die erste Untersuchung erfolgte unter WH-Therapie, vier Wochen später, nach Unterbrechung der Therapie, erfolgte ein Re-Test mittels ITT und Einteilung in eine Kontrollgruppe und eine WHI Gruppe. Letztere wurde nochmals in einen Teil, der wieder WH, und einen zweiten Teil, der ein Placebo bekam, unterteilt. In allen drei Gruppen wurde ein Verlust an MM und eine Zunahme der FM über den Studienzeitraum von zwei Jahren beobachtet, jedoch zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen [27]. Dies könnte daran liegen, dass die Autoren einen weiter gefassten Cut-off verwendet haben ($< 5 \text{ ng/ml}$) und dadurch Patienten fälschlicherweise als WHI diagnostiziert wurden [81].

Carroll et al. untersuchten 24 Adoleszente (13 männlich, mittleres Alter 17,0) mit schwerem WH-Mangel nach Abschluss des Längenwachstums über den Zeitraum von einem Jahr. Die eine Hälfte bekam weiterhin WH, die andere Hälfte blieb ohne Substitution. In der WH-Gruppe zeigten die Autoren eine Zunahme der MM, wohingegen die MM in der anderen sowie die FM in beiden Gruppen annähernd stabil blieb und keine signifikanten Unterschiede aufwies [33]. Unterschiede in der Definition des Patientenkollektivs könnten Ursachen für die ausbleibenden Änderungen der Körperzusammensetzung sein. Carroll et al. führten den Re-Test bereits sieben Tage nach Absetzen des WH durch, die Patienten hatten einen durchschnittlichen BMI von $> 27 \text{ kg/m}^2$ und es gab keine geschlechtliche Differenzierung. Bei einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis könnte es sein, dass durch den fast fünfzigprozentigen Anteil an weiblichen Patientinnen die nur geringe Zunahme an FM zustande kam und eine signifikante Änderung bei den männlichen verdeckt wurde. Auch könnte es sein, dass durch den in vielen Fällen erhöhten Ausgangswert der FM die Zunahme an FM weniger ins Gewicht fiel.

In der vorliegenden Studie ergab sich eine moderate negative Korrelation zwischen der maximalen WH-Antwort im Re-Test und dem BC-Score 0/+6 (für diese Studie entwickelter Score, der die Tendenz der körperlichen Entwicklung von Fett- und Magermasse zwischen zwei Studienzeitpunkten abbildet, BC-Score = Zuwachs Fettmasse + Verlust Magermasse). Ebenso zeigte sich bei einer Spezifität von 0,83 und eine Sensitivität von 1,0 eine sehr gute diagnostische Güte, sodass der BC-Score für die klinische Anwendung bei den männlichen Patienten durchaus geeignet scheint. Für die weiblichen Patientinnen konnte weder eine Korrelation gezeigt noch eine diagnostische Güte ermittelt werden. Für eine mögliche klinische Anwendbarkeit wären weitere Studien mit größerer Fallzahl erforderlich. Bei Betrachtung der sieben männlichen Patienten mit falsch positivem Ergebnis zeigten sich bei zwei bei Wiederholen des GHRH-Arginin-Stimulationstests pathologische Ergebnisse, bei einem dieser sowie einem dritten ergaben sich (zusätzlich) IGF-I-Spiegel im unteren Normbereich. Bei allen drei wurde im weiteren Verlauf eine WHI mittleren Schweregrades im Erwachsenenalter diagnostiziert. Dies zeigt, dass der BC-Score oberhalb des Cut-offs bei diesen Patienten faktisch richtig ist und somit kein falsch positives Ergebnis darstellt. Bei den weiteren vier männlichen Patienten mit falsch positivem Ergebnis konnten keine Hinweise für die körperlichen Veränderungen gefunden werden.

Da sich bei der Literaturrecherche keine vergleichbaren Studien zu dieser Fragestellung zeigten, ist ein direkter Vergleich nicht möglich. Daher sind weitere Studien mit größerem WHI Patientenkollektiv notwendig, um vor allem hinsichtlich des Cut-offs aussagekräftigere Werte zu bekommen und auch festlegen zu können, ob ein gemeinsamer Cut-off festgelegt werden kann, oder eine geschlechtliche Unterscheidung notwendig ist.

5.4 Die Auswertung der psychometrischen Fragebogen

Für den Bewegungsfragebogen gibt es aufgrund seiner internen Herkunft aus der sportmedizinischen Abteilung des Medizinischen Universitätsklinikums Tübingen keine vergleichbaren Studien bzw. Normdaten. Cooper et al. führten eine großangelegte Studie mit 27637 Kindern und Jugendlichen im Alter von 2,8

bis 18,4 Jahren in zehn Ländern durch und konnten zeigen, dass die körperliche Aktivität ab einem Alter von fünf Jahren jährlich kontinuierlich abnimmt. Dieser Trend zeigte sich in allen teilnehmenden Ländern, ebenso wie die Tatsache, dass männliche Kinder und Jugendliche im Vergleich zu weiblichen eine höhere körperliche Aktivität aufweisen [82]. In der vorliegenden Studie blieb das Bewegungsverhalten der Patienten nahezu gleich. Ebenso zeigte sich im Gegensatz zu Cooper et al. ein annähernd gleiches Level der körperlichen Aktivität zwischen den männlichen und weiblichen Patienten. Diese Unterschiede könnten durch die im Vergleich mit Cooper et al. geringe Anzahl an Patienten sowie dem verhältnismäßig kurzen Beobachtungszeitraum bedingt sein. Die, im Vergleich zu den WHS männlichen Patienten, stärkere Abnahme der Aktivität der männlichen WHI könnte einerseits durch den Hormonmangel bedingt sein, der zu mehr Müdigkeit und Trägheit führt, andererseits könnte das höhere Level zu Zeitpunkt 0 aufgrund der geringen Datenlage akzidentiell entstanden sein. Im Vergleich mit Zeitpunkt -6 zeigt sich zum Zeitpunkt +6 ein stabiles Aktivitätsniveau.

In der Literatur sind Studien, die den KINDL^R bzw. die Selbstwertskala nach Rosenberg bei Kindern und Jugendlichen mit WH-Mangel verwenden, kaum zu finden [21]. Hingegen gibt es einige Studien hinsichtlich dieser Thematik, die andere psychometrische Fragebogen verwenden [27; 83-85].

Geisler et al. untersuchten 95 Kinder (WH-Gruppe) im Alter von acht bis achtzehn mit isoliertem WH-Mangel und WH-Therapie und verglichen diese mit 190 Kindern (Kontrollgruppe 1) gleichen Alters, Geschlechts und Körpergröße (< 10. Perzentile) sowie mit 285 gesunden Kindern (Kontrollgruppe 2) gleichen Alters, Geschlechts und normaler Körpergröße (> 10. und < 90. Perzentile). Sie verwendeten den KINDL^R als psychometrisches Messinstrument. In der WH-Gruppe zeigte sich im Vergleich zu Kontrollgruppe 2 in keiner der sechs Skalen ein signifikanter Unterschied, wohingegen Kontrollgruppe 1 eine signifikant geringere Lebensqualität hatte, insbesondere in Bezug auf körperliches und psychisches Wohlbefinden. Eine signifikante Besserung der Lebensqualität, insbesondere des Wohlbefindens, mit zunehmender SDS der Körpergröße

konnte gezeigt werden. Interessanter Weise hatte die WH-Gruppe das größte Selbstwertgefühl, signifikant größer als die Kontrollgruppen 1 und 2. Ebenso stand die Skala Selbstwert in Beziehung zur WH-Therapie [21]. In der vorliegenden Studie blieb die globale Lebensqualität nach Beenden der WH-Therapie in allen Gruppen nahezu stabil. Die Abnahme des körperlichen Wohlbefindens der WHI männlichen Patienten lässt sich durchaus durch den Hormonmangel erklären, die Unterschiede zur WHS Gruppe sind jedoch nicht deutlich genug, um dies für klinische Aussagen eindeutig nutzen zu können. Die Verschlechterung des psychischen Wohlbefindens und der schulischen Leistung - sowie die Verschlechterung aller Gruppen in vielen Skalen - bereits noch unter WH-Therapie kann nicht hormonell bedingt sein. Da alle Patienten nahezu ihre Zielgröße zwischen der 10. und 90. Perzentile erreicht hatten, kann im Vergleich zu Geisler et al. [21] die Lebensqualität nicht nur Therapie und Körpergröße unterliegen, sondern muss weiteren Einflussfaktoren unterliegen. Ein Grund hierfür könnte die adoleszente Lebensphase sein. Die meisten befinden sich in einem Umbruch, es gibt soziale und schulische Veränderungen und die Jugendlichen müssen sich mehr und mehr in das Erwachsenenleben einfinden.

Mauras et al. erhoben psychometrische Daten zur generellen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zur krankheitsbezogenen Lebensqualität und der sozialen Anpassung von 58 Adoleszenten mittels den Fragebogen SF-36, GHD-DSQ und SAS-SR. Der Studienablauf war dabei derselbe wie unter 5.3 beschrieben. Weder zu Beginn noch im Verlauf der beiden Studienjahre zeigten sich beim SF-36 und SAS-SR signifikante Unterschiede im Vergleich zur Normalbevölkerung, zum Ausgangswert sowie innerhalb der Gruppen. Auch der Gesamtscore des GHD-DSQ zeigte dahingehend keine Unterschiede. Lediglich in der Skala „physical function“ war das Ergebnis nach 24 Monaten in der Kontrollgruppe schlechter als in den anderen beiden [27]. Die vorliegende Studie kommt zu ähnlichen Ergebnissen wie Mauras et al., es konnten ebenso keine signifikanten Änderungen im zeitlichen Verlauf innerhalb der Gruppen gezeigt werden. Wie bereits unter 5.3 erwähnt, könnte eine versehentlich Zuordnung Nicht-Wachstumshormonbedürftiger in die Gruppe mit WH-Mangel erfolgt und daher auch nur eine geringe körperliche Veränderungen festgestellt worden

sein. Diese geringen körperlichen Änderungen könnten wiederum auch der Grund für fehlende Änderungen der Lebensqualität und des Selbstwertes sein. In der vorliegenden Studie sind jedoch ebenso keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei signifikanten Veränderungen der körperlichen Zusammensetzung bei den WHI männlichen Patienten festgestellt worden und stellt den direkten Zusammenhang zwischen Lebensqualität und körperlichem Befinden in Frage. Andererseits nahm das körperliche Wohlbefinden der WHI männlichen Patienten nach Beenden der WH-Therapie > 6 % ab und ein Zusammenhang ist durchaus möglich, wäre jedoch gegensätzlich zu Mauras et al., die nur in der WHS Gruppe eine Verschlechterung der „physical function“ zeigten. Da sie jedoch keine Aussage über den generellen Verlauf, sondern nur die Signifikanz treffen, erweist sich ein genauer Vergleich als schwierig [27].

Auch Attanasio et al. zeigten ähnliche Ergebnisse. In ihrer Studie teilten sie 66 Adoleszente (39 männlich mit mittlerem Alter von 18,9 Jahren und 27 weiblich mit mittlerem Alter von 17,5 Jahren) mit getestetem schwerem WH-Mangel nach Abschluss der WH-Therapie in drei Gruppen ein. Gruppe 1 und 2 erhielten wieder WH, während Gruppe 3 keine Fortführung der WH-Substitution bekam. Verwendet wurde der QLS-H Fragebogen. Innerhalb des ersten Jahres zeigte sich in den Gruppen 1 und 2 eine leichte, jedoch nicht signifikante Zunahme des QLS-H-Gesamtscores. In den beiden Skalen „body shape“ und „ability to become sexually aroused“ war die Besserung innerhalb der Gruppe sogar signifikant. Im Vergleich von Gruppe 3 mit Gruppe 1 und 2 ergab sich während der beiden Jahre sowohl innerhalb als auch zwischen den Gruppen in keiner der Skalen ein signifikanter Unterschied. Somit wurde keine Minderung der Lebensqualität und des Selbstwertes bei Adoleszenten mit schwerem WH-Mangel im Erwachsenenalter nach Beenden der kindlichen WH-Therapie festgestellt [84]. Im Gegenteil zur vorliegenden Studie schlossen Attanasio et al. nur Patienten mit schwerem WH-Mangel in ihre Studie ein und verwendeten den QLS-H anstatt des KINDL^R. Ursprünglich wurde der QLS-H für Erwachsene mit WH-Mangel entwickelt, was zur Folge haben könnte, dass er für das Patientenkollektiv von Attanasio et al. nicht sensitiv genug war, um Unterschiede zu detektieren, weil diese erstens kindlichen statt adulten WH-Mangel hatten und

zweitens wesentlich jünger waren [84]. Zudem fanden Murray et al. [86] und Rosilio et al. [40] eine Abhängigkeit der Lebensqualität und des Selbstwertes bei Patienten mit schwerem WH-Mangel vom Alter. Bei zunehmendem Alter und insuffizienter Therapie leiden die Patienten vermehrt unter einer Abnahme der Lebensqualität und des Selbstwertes. Somit könnte das junge Alter ein weiterer Grund sein, warum sich in der vorliegenden Studie sowie in denen von Atanasio et al. und Mauras et al. keine signifikanten Änderungen vor allem in der Gruppe der WHI Adoleszenten ergaben.

5.5 Limitationen, Methodenkritik und Verbesserungsvorschläge

Der Einschluss in die Studie war auf Adoleszente mit idiopathischem WH-Mangel im Kindesalter beschränkt. Daher waren seltene Fälle eines kindlichen WH-Mangels zum Beispiel aufgrund eines infektiösen, traumatischen, tumorösen oder chirurgischen Geschehens bzw. einer genetischen Ursache nicht in die Studie aufgenommen worden. Ob sich bei diesem Patientenkollektiv eine andere körperliche und psychometrische Entwicklung zeigen würde, kann daher nicht beantwortet werden. Bisher gibt es jedoch keine rationalen Argumente dafür, dass bei diesen Gruppen ein maßgebender Unterschied besteht. Zudem bewirken einige dieser Ursachen per se einen schweren WH-Mangel, welcher einem Ausschlusskriterium in dieser Studie entsprach und eine Therapiefortführung ohne Pause fordert. In diesen Fällen spielt damit die körperliche oder psychometrische Veränderung als Diagnosekriterium keine wesentliche Rolle.

Zudem war die Anzahl der Patienten eher klein und der Beobachtungszeitraum mit 18 Monaten Gesamtzeit bzw. sechs bis zwölf Monaten tatsächlich WH-freiem Intervall kurz. Insbesondere durch die geschlechtliche Differenzierung ergaben sich teils sehr kleine Gruppen. Seltene Auswirkungen konnten aufgrund der geringen Anzahl oder der zeitlichen Begrenzung daher möglicherweise nicht erfasst werden. Es wäre durchaus denkbar, dass sich bei weiblichen Adoleszenten mit schwerem WH-Mangel im Erwachsenenalter erst nach mehr als einem Jahr signifikante körperliche Änderungen von MM und FM ergeben. Eine signifikante Verschlechterung der Lebensqualität und des

Selbstwertes kommt möglicherweise erst zum Tragen, wenn die Patienten im Erwachsenenalter Auswirkungen ihrer Erkrankung spüren [40; 86].

Dazu kommt, dass die ursprünglich angedachte Anzahl von 75 Patienten, die in die Studie aufgenommen werden sollte, nicht erreicht wurde. Grund hierfür war das Beenden der Studie nach über 5 Jahren, da die geplante Fallzahl für WHI Patienten bereits erreicht war. Die Entscheidung, dass eine geschlechtsgetrennte Auswertung sinnvoll erscheint und erfolgen soll, ergab sich erst im Verlauf der Auswertung. Eine dadurch bedingte Veränderung der Fallzahlen war daher zum Zeitpunkt des Beendens nicht absehbar. In dieser Hinsicht wäre es vermutlich von Vorteil gewesen die ursprünglich geplante Anzahl abzuwarten, was eine größere und damit aussagekräftigere Anzahl an Patienten auch in den Gruppen mit schwerem WH-Mangel zur Folge gehabt hätte.

Durch den verspäteten Eintritt in die Studie sowie das Nichterscheinen mancher Patienten zu einem der Studienzeitpunkte, lagen nicht von jedem Teilnehmenden zu jedem Zeitpunkt alle Ergebnisse vor. Um keine Verzerrung der Daten zu erzeugen, wurden nur Ergebnisse von den Teilnehmenden berücksichtigt, die an allen vier Studienzeitpunkten bzw. mindestens an Zeitpunkt 0 und +6 verwertbare Ergebnisse aufwiesen. Dadurch schmälerte sich die Datenlage jedoch zusätzlich und könnte ein weiterer Grund für fehlende deutliche Unterschiede und die nicht signifikanten Ergebnisse sein. Das ungleiche Verhältnis von WHI zu WHS beeinflusst zusätzlich die Daten und könnte sich insbesondere bei Berechnung des Cut-offs mittels ROC- Kurve und AUC ungünstig auf diesen ausgewirkt haben.

In der Literatur zeigen einige Studien, dass es physiologischer Weise zu Veränderungen von FM und MM in der Pubertät und darüber hinaus kommt [30; 32; 87; 88]. Alter und Geschlecht haben einen entscheidenden Einfluss auf die Körperzusammensetzung [80; 88]. Boot et al. fanden ab dem Alter von 14 Jahren eine signifikant größere Zunahme der MM bei Jungen als bei Mädchen bei nahezu konstant bleibender FM (11 %) [88]. Diese stieg bei den Mädchen bis zum Alter von 20 Jahren dagegen von durchschnittlich 15 % auf 24 % an. Zudem haben bei Mädchen auch der sozioökonomische Hintergrund und das Bil-

dungsniveau des Vaters signifikanten Einfluss auf die FM [88]. Ogle et al. zeigten einen Anstieg der MM bei Jungen bis zum Alter von 16,6 Jahren, bei Mädchen bis 13,4 Jahren mit anschließendem Plateau, welches bei den Jungen ein höheres Niveau erreichte [80]. Wie Boot et al. zeigten auch sie eine stetige Zunahme der FM bei den Mädchen bis zu dem noch in Studie eingeschlossenen Alter von 26 Jahren [80]. In Bezug auf die DXA-Untersuchungen könnte daher die Überlegung aufkommen, dass die gefundenen Veränderungen bei den WHI Patientinnen auch physiologisch bedingt sein könnten und nicht im Zusammenhang mit einem WH-Mangel stehen. Diese Überlegung ist jedoch durch die vorhandene WHS Kontrollgruppe überprüft und ausgeschlossen. Auch die Ergebnisse von Johannsson et al. [32] und Cowan et al. [30] sprechen dagegen. Wie unter 5.3 bereits beschrieben, zeigten Johannsson et al. zwar einen Anstieg der FM in allen drei Patientengruppen, im Vergleich innerhalb der Gruppen ergab sich jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den WHI und den beiden anderen Gruppen [32]. Auch Cowan et al. fanden in ihrer Studie ebenso bei der Kontrollgruppe einen Anstieg der FM über die Zeit, jedoch blieb bei dieser das prozentuale Körperfett gleich, wohingegen dieses in der Gruppe mit schwerem WH-Mangel ebenfalls zunahm [30].

Um als Ursache der körperlichen Veränderung mit Abnahme der MM und Zunahme der FM, eine geänderte und im Vergleich zur vorher geminderten, körperlichen Aktivität ausschließen zu können, zeigte sich der Bewegungsfragebogen als hilfreiches Mittel. Da er jedoch nicht direkt für diese Studie entwickelt wurde, enthielt er Fragen, die für diese Studie nicht relevant waren und nicht in die Auswertung mit eingeschlossen wurden. Hier wurden eventuell fälschlicherweise Fragen nicht berücksichtigt, die jedoch für die Differenzierung zwischen den Studienzeitpunkten relevant gewesen wäre. Zudem war der Fragebogen recht allgemein gehalten, sodass es auch denkbar wäre, dass er für die Fragestellung der Studie nicht sensitiv genug und damit nicht geeignet war, Veränderungen der körperlichen Aktivität ausreichend zu erfassen. Boot et al. zeigten in ihrer Studie eine positive signifikante Korrelation von körperlicher Aktivität und MM in Jungen, jedoch keine Korrelation mit der FM. Bei Mädchen zeigte sich weder bei der MM noch der FM eine Korrelation mit

der körperlichen Aktivität [88]. Auf Grundlage dieser Studie kann der Einfluss der körperlichen Aktivität auf die körperliche Zusammensetzung in der vorliegenden Studie als eher untergeordnet angesehen werden und mögliche Fehler durch den Fragebogen bzw. die Fragenauswahl als gering eingeschätzt werden.

Nicht nur die körperliche Aktivität, sondern auch die Ernährung spielt in Bezug auf die Körperzusammensetzung eine Rolle. Änderungen des Essverhaltens mit einer vermehrten Kalorienzufuhr im Verlauf der Studie wurden jedoch nicht berücksichtigt. Stattdessen wurde eine gleichbleibende Ernährungsweise angenommen. Dadurch bedingte Veränderungen von MM und FM können somit nicht ausgeschlossen werden und es wäre sinnvoll gewesen diesen möglichen Einflussfaktor zum Beispiel mittels Fragebogen ebenso zu erfassen.

Für den KINDL^R findet sich in der Fachliteratur eine, für die rezidierte Selbstwertkala nach Rosenberg keine Studie, die die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit WH-Mangel beschreibt. Beide Fragebogen sind für die Altersklasse, wie sie in dieser Studie vorliegt, entwickelt bzw. getestet worden. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass Lebensqualität und Selbstwert mit psychometrischen Mitteln erfasst wurden, die eine dahingehend ausreichende Trennschärfe besitzen. Eine Fehlerquelle könnte dennoch sein, dass keine spezifischen Fragebogen, extra für kindlichen WH-Mangel entwickelt, verwendet wurden und daher durch die Erkrankung spezifische Problembereiche nicht ausreichend abgedeckt waren. Solche Fragebogen stehen jedoch bislang nicht zur Verfügung. Möglicherweise wäre dies in Bezug auf die psychometrische Untersuchung der Patienten jedoch noch genauer. Im Vergleich mit Studien [21; 27; 83; 84], die diese Thematik bei Kindern und Jugendlichen mit WH-Mangel, mit anderen Fragebogen untersuchten, zeigte sich jedoch ebenso kein signifikanter Unterschied zwischen gesunden Kindern und Jugendlichen und solchen, die aufgrund eines kindlichen WH-Mangels substituiert wurden bzw. zwischen Jugendlichen mit Fortbestehen eines WH-Mangels im Erwachsenenalter im Vergleich zu denen ohne Fortbestehen der Notwendig-

keit einer WH-Therapie. Die Verwendung nicht explizit für WH-Mangel getestete Fragebogen spielt daher vermutlich keine wesentliche Rolle.

Bei den Fragebogen kam es zudem vor, dass sie nur unvollständig bearbeitet und nicht alle Fragen beantwortet wurden. Wenn mehr Antworten fehlten, als dass sie mathematisch hätten ersetzt werden können (siehe 3.5), so führte dies bei Bewegungsfragebogen und rezidivierter Selbstwertskala nach Rosenberg dazu, dass diese nicht ausgewertet und in die Ergebnisse mit aufgenommen werden konnten. Bei dem KINDL^R konnten dann nur einzelne, vollständig ausgefüllte Skalen ausgewertet werden, die Berechnung eines Gesamtergebnisses war ebenso nicht mehr möglich. Wie bereits oben angesprochen schmälert dies die ohnehin teils schon sehr geringe Datenmenge zusätzlich, sodass die Aussagekraft, insbesondere in den sowieso sehr kleinen Gruppen mit den WHI Patienten, deutlich verliert. Ein Trend lässt sich beobachten, für eine relevante Aussage sind weitere Studien mit größerer Fallzahl notwendig. Zusätzlich hätten die Patienten explizit darauf hingewiesen werden sollen, dass jede Frage beantwortet werden muss und dies hätte nach Ausfüllen der Fragebogen auch sofort kontrolliert werden müssen, damit dann eventuell noch fehlende Fragen sofort hätten nachgetragen werden können.

5.6 Schlussfolgerung und Ausblick

In der vorliegenden Studie wurde zum ersten Mal die maximale WH-Antwort in einem Stimulationstest zur Re-Testung des kindlichen WH-Mangels mit den Veränderungen der Körperzusammensetzung, in dieser Studie durch den BC-Score abgebildet, verglichen. Die moderate und dem 5%-Niveau signifikante Korrelation zeigt, dass ein Zusammenhang zwischen diesen beiden Messgrößen vorhanden und auch messbar ist. Es zeigte sich jedoch auch, dass diese Korrelation in der vorliegenden Studie nur bei den männlichen Patienten gefunden werden konnte. Als alleiniges Diagnoseverfahren des behandlungsbedürftigen WH-Mangels ist die DXA nach jetzigem Studienstand allerdings nicht gleichwertig zum Stimulationstest. Dennoch können die Ergebnisse einen Ausgangspunkt als zusätzliche Sicherheit für die Diagnosestellung eines schweren WH-Mangels im Erwachsenenalter darstellen. Gerade bei Adoleszenten mit

fraglichem Re-Test-Ergebnis würde durch einen BC-Score die, im Vergleich zur gesunden bzw. nicht WH-bedürftigen Referenzpopulation, vermehrte Zunahme an FM und Abnahme an MM schneller auffallen. Ein therapiebedürftiger WH-Mangel würde dementsprechend früher erkannt werden und die Adoleszenten hätten Vorteile durch eine raschere Wiederaufnahme der WH-Therapie.

Ein deutlicher Einfluss auf Lebensqualität und Selbstwert bei weiterhin bestehendem WH-Mangel konnte nicht gefunden werden. Psychometrische Fragebogen scheinen daher zur Diagnosestellung eines schweren WH-Mangels bzw. zur Unterstützung dieser Diagnose, keinen zusätzlichen Nutzen zu bringen.

In der Zukunft sind weitere, eventuell internationale Langzeitstudien mit größerer Patientenzahl nötig, um die Ergebnisse dieser Studie zu bestätigen, aber auch um die Änderungen der Körperzusammensetzung und möglicherweise auch der Lebensqualität besser interpretieren und klinisch verwendbar machen zu können. Bei den männlichen Patienten sind in dieser Studie bereits deutliche Unterschiede zu erkennen, doch vor allem in Bezug auf die weiblichen Patientinnen mit schwerem WH-Mangel im Erwachsenenalter ist es notwendig eine größere Anzahl zu untersuchen, um zwischen denen ohne und denen mit fortbestehendem WH-Mangel besser differenzieren und möglicherweise dahingehend Unterschiede feststellen zu können.

Die DXA hat sich in der Literatur bereits als geeignete Methode zur Messung der Körperzusammensetzung etabliert und war für die Fragestellung der vorliegenden Studie ebenfalls sehr geeignet sowie bei den Patienten von hoher Akzeptanz. Als Nachteil dieses Messverfahrens bleiben jedoch der höhere zeitliche Aufwand und die teuren Durchführungskosten. In der Zukunft wäre es daher interessant zu untersuchen, ob es nicht möglich wäre zur Messung der Körperzusammensetzung die DXA durch andere Verfahren, wie zum Beispiel durch die zeitlich kürzere und kostengünstigere periphere quantitative Computertomografie (pQ-CT), zu ersetzen.

6 Zusammenfassung

Bei einem gewissen Anteil der Kinder mit kindlichem Wachstumshormonmangel kommt es zu einem Fortbestehen dieses im Erwachsenenalter mit schwerwiegenden Konsequenzen. Ausgewachsene Adoleszente und Erwachsene mit schwerem Wachstumshormonmangel haben unsubstituiert ein deutlich erhöhtes Risiko durch Veränderungen der Körperzusammensetzung (Zunahme der Fettmasse und Abnahme der Magermasse) ein krankhaftes Übergewicht und in der Folge Zweiterkrankungen des metabolischen Syndroms zu entwickeln. Auch Vitalität und Lebensqualität können negativ beeinflusst sein. Daher lautet die momentane Empfehlung alle Jugendlichen in der Transition mit erreichtem near-final-height-Wachstums, bei denen das Fortbestehen eines schweren Wachstumshormonmangels nicht absolut sicher ist, mittels eines Insulin-Toleranz- oder GHRH-Arginin-Stimulationstests erneut auf das Vorliegen eines solchen zu testen und das Ergebnis in Abhängigkeit einer definierten Prätest-Wahrscheinlichkeit zu interpretieren. Sollte sich dabei ein dauerhaft bestehender Wachstumshormonmangel zeigen, so wird die Fortführung der Wachstumshormontherapie empfohlen. Die Antwort auf den pharmakologischen Stimulus sowie der dafür arbiträr festgelegte Grenzwert werden jedoch durch weitere Faktoren wie Alter und Body-Mass-Index beeinflusst und führen zu einer generellen inhärenten Unsicherheit der Richtigkeit des Messergebnisses und zu berechtigten Zweifeln an der weitestgehend biochemischen Definition des therapiebedürftigen Wachstumshormonmangels im Erwachsenenalter. Es besteht daher die Empfehlung die Indikation zur Behandlungsbedürftigkeit durch klinisch erfassbare Veränderungen des Körpers zu stützen, welche momentan jedoch für ausgewachsene Jugendliche und Erwachsene noch nicht vorliegen.

Diese Studie hatte daher das Ziel, Daten über die Veränderungen der Körperzusammensetzung und die psychometrisch erfassbare Lebensqualität bei Adoleszenten in der Transition in einem Zeitraum von sechs Monaten vor bis zwölf Monaten nach Beenden der Wachstumshormontherapie systematisch zu erfassen und mit endokrinen Parametern zu vergleichen. Dadurch sollte überprüft werden, ob es somatische und/oder psychometrische Veränderungen gibt, die neben den biochemischen Testergebnissen einen Indikator für einen schweren

Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter, mit der Bedürftigkeit einer Fortführung der Therapie, darstellen.

Insgesamt wurden 64 Jugendliche mit idiopathischem Wachstumshormonmangel zum Zeitpunkt des near-final-height-Wachstums in die Studie eingeschlossen und zu vier Studienzeitpunkten untersucht: ein halbes Jahr vor Beenden der Wachstumshormontherapie, zum Zeitpunkt des Beendens sowie ein halbes Jahr und ein Jahr danach. Es erfolgte jeweils eine Untersuchung der Körperzusammensetzung mittels Dualenergie-Röntgen-Absortiometrie (DXA), eine Erfassung der körperlichen Aktivität mittels Bewegungsfragebogen und eine psychometrische Evaluation mittels zweier Fragebogen (Kiddo KINDL^R, rezidierte Selbstwertskala nach Rosenberg). Drei Monate nach Therapieende erfolgte die Durchführung eines GHRH-Arginin-Stimulationstest anhand dessen Ergebnisses, in Abhängigkeit der Prätest-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines schweren Wachstumshormonmangels im Erwachsenenalter, eine Einteilung in drei Gruppen erfolgte: Gruppe 1 mit schwerem Wachstumshormonmangel, Gruppe 2 mit unklaren, widersprüchlichen Ergebnissen und Gruppe 3 mit sicher ausgeschlossenen Wachstumshormonmangel. Gruppe 1 erhielt ab dem dritten Studienzeitpunkt wieder Wachstumshormon. Anhand des klinischen Verlaufs erfolgte retrospektiv nach Zeitpunkt +12 eine Zuordnung der Patienten mit widersprüchlichen Ergebnissen in Gruppe 1 oder 3.

Die Auswertung dieser Studie ergab eine signifikante Zunahme der Fett- und Abnahme der Magermasse ($p = 0,0086$ (Fettmasse), $p = 0,0016$ (Magermasse)) bei den männlichen Patienten mit schwerem Wachstumshormonmangel sowie eine moderate und auf dem 5%-Niveau signifikante negative Korrelation (Korrelationskoeffizient nach Spearman $-0,536$) zwischen der maximalen Wachstumshormonantwort im Stimulationstest und der Veränderung der Körperzusammensetzung im ersten halben Jahr nach Beenden der Therapie bei allen männlichen Patienten. Im Gegensatz dazu ergab sich bei den weiblichen Patientinnen weder eine Korrelation zwischen der Antwort im Stimulationstest und den Veränderungen der Körperzusammensetzung noch eine signifikante Veränderung von Fett- und Magermasse bei denjenigen mit schwerem Wachs-

tumshormonmangel. Für den BC-Score (für diese Studie entwickelter Score, der die Tendenz der körperlichen Entwicklung von Fett- und Magermasse zwischen zwei Studienzeitpunkten abbildet, $\text{BC-Score} = \text{Zuwachs Fettmasse} + \text{Verlust Magermasse}$) ergab sich bei den männlichen Patienten eine sehr gute diagnostische Güte ($\text{AUC} = 0,94$). Bei den weiblichen Patientinnen wurde auf eine Berechnung der diagnostischen Güte aufgrund der geringen Fallzahl verzichtet. Ein signifikanter Verlust oder Änderung an Lebensqualität oder Selbstwert konnte nicht beobachtet werden. Auch das körperliche Aktivitätsniveau blieb über den Verlauf der Studie hinweg nahezu konstant.

Die Studie erzielte dementsprechend ähnliche Ergebnisse in Bezug auf Veränderungen der Körperzusammensetzung, Lebensqualität und Selbstwert wie zu diesen Thematiken bereits durchgeführte Studien. Neu und erstmals untersucht, war der Zusammenhang zwischen der maximalen Wachstumshormonantwort im Stimulationstest und der körperlichen Veränderung nach Beenden der Wachstumshormontherapie. Aufgrund der teils geringen Anzahl an Patienten innerhalb einer Gruppe ist die Aussagekraft mit Einschränkung zu sehen und es sind weitere Studien mit großer Fallzahl und längerer Studiendauer notwendig. Dennoch können die Ergebnisse dieser Studie einen Ausgangspunkt als zusätzliche Sicherheit für die Diagnosestellung eines schweren Wachstumshormonmangels im Erwachsenenalter darstellen und vor allem bei unklarem Re-Test-Ergebnis zur einer schnelleren Diagnosefindung mit gegebenenfalls rascherer Wiederaufnahme der Wachstumshormontherapie führen.

8 Literaturverzeichnis

1. Binder G (2010), Störungen des Wachstums, 262-76, in Hiort O, Danne T, and Wabitsch M (eds.), *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*, Springer; Berlin
2. Karlberg J (1989) A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Paediatr Scand Suppl* 350: 70-94.
3. Vimpani GV, Vimpani AF, Lidgard GP, Cameron EH and Farquhar JW (1977) Prevalence of severe growth hormone deficiency. *British Medical Journal* 2: 427-30.
4. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J and Rallison M (1994) Utah Growth Study: Growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *The Journal of Pediatrics* 125: 29-35.
5. Parkin JM (1974) Incidence of growth hormone deficiency. *Archives of Disease in Childhood* 49: 904-05.
6. Shalet SM, Toogood A, Rahim A and Brennan BMD (1998) The Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Children and Adults. *Endocrine Reviews* 19: 203-23.
7. Herber SM and Milner RD (1984) Growth hormone deficiency presenting under age 2 years. *Archives of Disease in Childhood* 59: 557-60.
8. Binder G, Brämswig JH, Kratzsch J, Pfäffle R and Wölfle J (2014): S2e-Leitlinie. Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter, [online]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-002l_S2e_Wachstumshormonmangel_Diagnostik_Kinder_Jugendliche_2014-10.pdf. [Zugriff 31.05.2016]
9. Wit JM and van Unen H (1992) Growth of infants with neonatal growth hormone deficiency. *Archives of Disease in Childhood* 67: 920-24.
10. Society GR (2000) Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 85: 3990-93.
11. Tanner JM (1985) Growth regulation and the genetics of growth. *Progress in Clinical & Biological Research* 200: 19-32.
12. Binder G, Nagel B, Ranke M and Mullis P (2002) Isolated GH deficiency (IGHD) type II: imaging of the pituitary gland by magnetic resonance reveals characteristic differences in comparison with severe IGHD of unknown origin. *European Journal of Endocrinology* 147: 755-60.
13. Clemmons DR (2006) Clinical utility of measurements of insulin-like growth factor 1. *Nat Clin Pract End Met* 2: 436-46.
14. Molina S, Paoli M, Camacho N, Arata-Bellabarba G and Lanes R (2008) Is Testosterone and Estrogen Priming Prior to Clonidine Useful in the Evaluation of the Growth Hormone Status of Short Peripubertal Children? *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 21: 257-66.
15. Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C, Autelli M, Cisternino M, Loche S and Severi F (1999) Growth Hormone (GH) Deficiency (GHD) of Childhood Onset: Reassessment of GH Status and Evaluation of the Predictive Criteria for Permanent GHD in Young Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84: 1324-28.

16. B E-L and M W (2000), Growth and Growth Disorders. [Updated 2013 May 22], in LJ DG, P B-P, G C, and al e (eds.), *Endotext [Internet] MDText.com*; South Dartmouth (MA)
17. Quigley CA, Gill AM, Crowe BJ, Robling K, Chipman JJ, Rose SR, Ross JL, Cassorla FG, Wolka AM, Wit JM, Rekers-Mombarg LTM and Gordon B. Cutler J (2005) Safety of Growth Hormone Treatment in Pediatric Patients with Idiopathic Short Stature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90: 5188-96.
18. Allen DB (2011) Safety of Growth Hormone Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: The US Experience. *Hormone Research in Paediatrics* 76(suppl 3): 45-47.
19. Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, Maneatis T, Butler S, Frane J and Lippe B (2005) Efficacy and Safety Results of Long-Term Growth Hormone Treatment of Idiopathic Short Stature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90: 5247-53.
20. Tao S, Li G, Wang Q and Hu Y (2015) Efficacy and Safety of Human Growth Hormone in Idiopathic Short Stature. *The Indian Journal of Pediatrics* 82: 625-28.
21. Geisler A, Lass N, Reinsch N, Uysal Y, Singer V, Ravens-Sieberer U and Reinehr T (2012) Quality of Life in Children and Adolescents with Growth Hormone Deficiency: Association with Growth Hormone Treatment. *Hormone Research in Paediatrics* 78: 94-99.
22. Salerno M, Esposito V, Farina V, Radetti G, Umbaldo A, Capalbo D, Spinelli L, Muzzica S, Lombardi G and Colao A (2006) Improvement of Cardiac Performance and Cardiovascular Risk Factors in Children with GH Deficiency after Two Years of GH Replacement Therapy: An Observational, Open, Prospective, Case-Control Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91: 1288-95.
23. Ciresi A, Amato MC, Criscimanna A, Mattina A, Vetro C, Galluzzo A, D'Acquisto G and Giordano C (2007) Metabolic parameters and adipokine profile during GH replacement therapy in children with GH deficiency. *European Journal of Endocrinology* 156: 353-60.
24. Gerver WJM, De Bruin R, Delemarre-van de Waal HA, Aldewereld B, Theunissen P and Westerterp KR (2000) Effects of Discontinuation of Growth Hormone Treatment on Body Composition and Metabolism. *Hormone Research in Paediatrics* 53: 215-20.
25. Aberg D (2010) Role of the growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis in neurogenesis. *Endocrine Development* 17: 63-76.
26. Laron ZVI and Galatzer A (1981) Effect of hgH on head circumference and IQ in isolated growth hormone deficiency. *Early Human Development* 5: 211-14.
27. Mauras N, Pescovitz OH, Allada V, Messig M, Wajnrajch MP and Lippe B (2005) Limited efficacy of growth hormone (GH) during transition of GH-deficient patients from adolescence to adulthood: a phase III multicenter, double-blind, randomized two-year trial. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3946-55.
28. Attanasio AF, Shavrikova E, Blum WF, Cromer M, Child CJ, Paskova M, Lebl J, Chipman JJ and Shalet SM (2004) Continued growth hormone (GH) treatment after final height is necessary to complete somatic development in childhood-onset GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4857-62.

29. Hulthen L, Bengtsson BA, Sunnerhagen KS, Hallberg L, Grimby G and Johannsson G (2001) GH is needed for the maturation of muscle mass and strength in adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 4765-70.
30. Cowan F, Evans W and Gregory J (1999) Metabolic effects of discontinuing growth hormone treatment. *Archives of Disease in Childhood* 80: 517-23.
31. Vahl N, Juul A, Jørgensen JOL, Ørskov H, Skakkebaek NE and Christiansen JS (2000) Continuation of Growth Hormone (GH) Replacement in GH-Deficient Patients during Transition from Childhood to Adulthood: A Two-Year Placebo-Controlled Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 85: 1874-81.
32. Johannsson G, Albertsson-Wikland K, Children obotSSGfGHTi and Bengtsson B-Å (1999) Discontinuation of Growth Hormone (GH) Treatment: Metabolic Effects in GH-Deficient and GH-Sufficient Adolescent Patients Compared with Control Subjects. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84: 4516-24.
33. Carroll PV, Drake WM, Maher KT, Metcalfe K, Shaw NJ, Dunger DB, Cheetham TD, Camacho-Hubner C, Savage MO and Monson JP (2004) Comparison of continuation or cessation of growth hormone (GH) therapy on body composition and metabolic status in adolescents with severe GH deficiency at completion of linear growth. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3890-5.
34. Johannsson G and Bengtsson BA (1999) Growth hormone and the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 22: 41-6.
35. Carroll PV, Committee: ERCtmoGHRSS, Bengtsson BÅ, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, Hintz R, Ho K, Laron Z, Sizonenko P, Sönksen PH, Tanaka T and Thorner M (1998) Growth Hormone Deficiency in Adulthood and the Effects of Growth Hormone Replacement: A Review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 83: 382-95.
36. Jørgensen AP, Fougner KJ, Ueland T, Gudmundsen O, Burman P, Schreiner T and Bollerslev J (2011) Favorable long-term effects of growth hormone replacement therapy on quality of life, bone metabolism, body composition and lipid levels in patients with adult-onset growth hormone deficiency. *Growth Hormone & IGF Research* 21: 69-75.
37. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R and Sönksen PH (1989) The Effects of Treatment with Recombinant Human Growth Hormone on Body Composition and Metabolism in Adults with Growth Hormone Deficiency. *New England Journal of Medicine* 321: 1797-803.
38. Jørgensen JOL, Thuesen L, Ingemann-Hansen T, Pedersen SA, Jørgensen I, Skakkebaek NE and Christiansen JS (1989) Beneficial Effects of Growth Hormone Treatment in the GH-Deficient Adults. *The Lancet* 333: 1221-25.
39. Cuneo RC, Salomon F, McGauley GA and Sonksen PH (1992) The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 37: 387-97.
40. Rosilio M, Blum WF, Edwards DJ, Shavrikova EP, Valle D, Lamberts SW, Erfurth EM, Webb SM, Ross RJ, Chihara K, Henrich G, Herschbach P and Attanasio AF (2004) Long-term improvement of quality of life during growth hormone (GH) replacement therapy in adults with GH deficiency, as measured by questions on life satisfaction-hypopituitarism (QLS-H). *J Clin Endocrinol Metab* 89: 1684-93.
41. Beshyah SA, Freemantle C, Thomas E, Rutherford O, Page B, Murphy M and Johnston DG (1995) Abnormal body composition and reduced bone mass

in growth hormone deficient hypopituitary adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 42: 179-89.

42. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM and Tauber M (2005) Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *European Journal of Endocrinology* 152: 165-70.

43. Ho KKY and Participants of GDCW (2007) Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *European Journal of Endocrinology* 157: 695-700.

44. Gasco V, Corneli G, Beccuti G, Prodam F, Rovere S, Bellone J, Grottoli S, Aimaretti G and Ghigo E (2008) Retesting the childhood-onset GH-deficient patient. *European Journal of Endocrinology* 159: S45-S52.

45. Donaubaue J, Kiess W, Kratzsch J, Nowak T, Steinkamp H, Willgerodt H and Keller E (2003) Re-assessment of growth hormone secretion in young adult patients with childhood-onset growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58: 456-63.

46. Maghnie M, Salati B, Bianchi S, Rallo M, Tinelli C, Autelli M, Aimaretti G and Ghigo E (2001) Relationship between the Morphological Evaluation of the Pituitary and the Growth Hormone (GH) Response to GH-Releasing Hormone Plus Arginine in Children and Adults with Congenital Hypopituitarism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86: 1574-79.

47. Colao A, Somma CD, Savastano S, Rota F, Savanelli MC, Aimaretti G and Lombardi G (2009) A Reappraisal of Diagnosing GH Deficiency in Adults: Role of Gender, Age, Waist Circumference, and Body Mass Index. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94: 4414-22.

48. Corneli G, Di Somma C, Prodam F, Bellone J, Bellone S, Gasco V, Baldelli R, Rovere S, Schneider HJ, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Valle D, Salerno M, Colao A, Bona G, Ghigo E, Maghnie M and Aimaretti G (2007) Cut-off limits of the GH response to GHRH plus arginine test and IGF-I levels for the diagnosis of GH deficiency in late adolescents and young adults. *European Journal of Endocrinology* 157: 701-08.

49. Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S, Bona G, Bellone J, Baldelli R, de Sanctis C, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Secco A, Tinelli C and Ghigo E (2005) Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. *European Journal of Endocrinology* 152: 589-96.

50. Corneli G, Di Somma C, Baldelli R, Rovere S, Gasco V, Croce CG, Grottoli S, Maccario M, Colao A, Lombardi G, Ghigo E, Camanni F and Aimaretti G (2005) The cut-off limits of the GH response to GH-releasing hormone-arginine test related to body mass index. *European Journal of Endocrinology* 153: 257-64.

51. Ravens-Sieberer U (2003), Der KINDL-R Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen - Revidierte Form, 184-88, in Schuhmacher J and Brähler E (eds.), *Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden*, Hogrefe; Göttingen

52. von Collani G and Herzberg PY (2003) Eine revidierte Fassung der deutschsprachigen Skala zum Selbstwertgefühl von Rosenberg. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie* 24: 3-7.
53. Albers N (2010), Klinische Untersuchung, 50-58, in Hiort O, Danne T, and Wabitsch M (eds.), *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*, Springer Berlin
54. Wudy SA, Wenderhold-Reeb S, Hartmann MF and Blum WF (2010), Grundlagen der Hormonbestimmung in der pädiatrischen Endokrinologie, 71-72, in Hiort O, Danne T, and Wabitsch M (eds.), *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*, Springer; Berlin
55. Deutzmann R (2008), Grundlagen der zellulären Kommunikation, 542, in Rassow J, Hauser K, Netzker R, and Deutzmann R (eds.), *Biochemie*, Thieme; Stuttgart (2. Ausgabe)
56. *Pädiatrische Endokrinologie* (2013), Leistungsverzeichnis des Hormonlabors der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Tübingen
57. GE Healthcare (2010), Lunar DPX NT - Office-based bone densitometry, General Electric Company,
58. Pietrobelli A, Formica C, Wang Z and Heymsfield SB (1996) Dual-energy X-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts. *Am J Physiol* 271: E941-51.
59. Roubenoff R, Kehayias JJ, Dawson-Hughes B and Heymsfield SB (1993) Use of dual-energy x-ray absorptiometry in body-composition studies: not yet a "gold standard". *The American Journal of Clinical Nutrition* 58: 589-91.
60. Ellis KJ (2000) Human Body Composition: In Vivo Methods. *Physiological Reviews* 80: 649-80.
61. Lienert GA (1969), Testaufbau und Testanalyse, Beltz Verlag, Weinheim
62. Ravens-Sieberer U, Klasen F, Bichmann H, Otto C, Quitmann J and Bullinger M (2013) Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen. *Gesundheitswesen* 75: 667-78.
63. Ravens-Sieberer U and Bullinger M (2000), KINDL^R Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen - Revidierte Form,
64. Rajmil L, Herdman M, Fernandez de Sanmamed M-J, Detmar S, Bruil J, Ravens-Sieberer U, Bullinger M, Simeoni M-C and Auquier P (2004) Generic health-related quality of life instruments in children and adolescents: a qualitative analysis of content. *Journal of Adolescent Health* 34: 37-45.
65. Bullinger M, Brutt AL, Erhart M and Ravens-Sieberer U (2008) Psychometric properties of the KINDL-R questionnaire: results of the BELLA study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 17 Suppl 1: 125-32.
66. Ravens-Sieberer U and Bullinger M (1998) Assessing health-related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content analytical results. *Qual Life Res* 7: 399-407.
67. Ravens-Sieberer U, Erhart M, Wille N and Bullinger M (2008) Health-related quality of life in children and adolescents in Germany: results of the BELLA study. *European Child & Adolescent Psychiatry* 17: 148-56.
68. Rosenberg M (1989) *Society and the adolescent self-image*, Wesleyan Univ. Pr., Middletown, Conn.

69. Ferring D and Filipp SH (1996) Messung des Selbstwertgefühls: Befunde zur Reliabilität, Validität und Stabilität der Rosenberg-Skala. *Diagnostica* 42: 284-92.
70. Pullmann H and Allik J (2000) The Rosenberg Self-Esteem Scale: its dimensionality, stability and personality correlates in Estonian. *Personality and Individual Differences* 28: 701-15.
71. von Collani G and Herzberg PY (2003) Zur internen Struktur des globalen Selbstwertgefühls nach Rosenberg. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie* 24: 9-22.
72. Prader A, Largo RH, Molinari L and Issler C (1989) Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development. *Helv Paediatr Acta Suppl* 52: 1-125.
73. Cole TJ, Freeman JV and Preece MA (1995) Body mass index reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 73: 25-9.
74. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, Geller F, Geiß HC, Hesse V, von Hippel A, Jaeger U, Johnsen D, Korte W, Menner K, Müller G, Müller JM, Niemann-Pilatus A, Remer T, Schaefer F, Wittchen HU, Zabransky S, Zellner K, Ziegler A and Hebebrand J (2001) Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 149: 807-18.
75. Ranke MB, Schweizer R, Elmlinger MW, Weber K, Binder G, Schwarze CP and Wollmann HA (2000) Significance of basal IGF-I, IGFBP-3 and IGFBP-2 measurements in the diagnostics of short stature in children. *Horm Res* 54: 60-8.
76. Svendsen OL, Haarbo J, Hassager C and Christiansen C (1993) Accuracy of measurements of body composition by dual-energy x-ray absorptiometry in vivo. *The American Journal of Clinical Nutrition* 57: 605-8.
77. Going SB, Massett MP, Hall MC, Bare LA, Root PA, Williams DP and Lohman TG (1993) Detection of small changes in body composition by dual-energy x-ray absorptiometry. *Am J Clin Nutr* 57: 845-50.
78. Johnson J and Dawson-Hughes B (1991) Precision and stability of dual-energy X-ray absorptiometry measurements. *Calcif Tissue Int* 49: 174-8.
79. Tauber M, Jouret B, Cartault A, Lounis N, Gayraud M, Marcouyeux C, Pienkowski C, Oliver I, Moulin P, Otal P, Joffre F, Arnaud C and Rochiccioli P (2003) Adolescents with Partial Growth Hormone (GH) Deficiency Develop Alterations of Body Composition after GH Discontinuation and Require Follow-Up. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88: 5101-06.
80. Ogle GD, Moore B, Lu PW, Craighead A, Briody JN and Cowell CT (1994) Changes in body composition and bone density after discontinuation of growth hormone therapy in adolescence: an interim report. *Acta Paediatr Suppl* 399: 3-7; discussion 8.
81. Nguyen V and Misra M (2009) Transitioning of children with GH deficiency to adult dosing: changes in body composition. *Pituitary* 12: 125-35.
82. Cooper AR, Goodman A, Page AS, Sherar LB, Esliger DW, van Sluijs EMF, Andersen LB, Anderssen S, Cardon G, Davey R, Froberg K, Hallal P, Janz KF, Kordas K, Kreimler S, Pate RR, Puder JJ, Reilly JJ, Salmon J, Sardinha LB, Timperio A and Ekelund U (2015) Objectively measured physical activity and sedentary time in youth: the International children's accelerometry database

(ICAD). *The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 12: 113.

83. Filipsson Nystrom H, Barbosa EJ, Nilsson AG, Norrman LL, Ragnarsson O and Johannsson G (2012) Discontinuing long-term GH replacement therapy--a randomized, placebo-controlled crossover trial in adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 3185-95.

84. Attanasio AF, Shavrikova EP, Blum WF and Shalet SM (2005) Quality of Life in Childhood Onset Growth Hormone-Deficient Patients in the Transition Phase from Childhood to Adulthood. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90: 4525-29.

85. Sandberg DE, MacGillivray MH, Clopper RR, Fung C, LeRoux L and Alliger DE (1998) Quality of life among formerly treated childhood-onset growth hormone-deficient adults: a comparison with unaffected siblings. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 1134-42.

86. Murray RD, Skillicorn CJ, Howell SJ, Lissett CA, Rahim A, Smethurst LE and Shalet SM (1999) Influences on quality of life in GH deficient adults and their effect on response to treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 51: 565-73.

87. Ogle GD, Allen JR, Humphries IR, Lu PW, Briody JN, Morley K, Howman-Giles R and Cowell CT (1995) Body-composition assessment by dual-energy x-ray absorptiometry in subjects aged 4-26 y. *The American Journal of Clinical Nutrition* 61: 746-53.

88. Boot AM, Bouquet J, de Ridder MA, Krenning EP and de Muinck Keizer-Schrama SM (1997) Determinants of body composition measured by dual-energy X-ray absorptiometry in Dutch children and adolescents. *The American Journal of Clinical Nutrition* 66: 232-8.

9 Erklärung zum Eigenanteil

Hiermit erkläre ich, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen zur Promotion eingereichte Arbeit mit dem Titel:

„Transition von Jugendlichen mit Wachstumshormonmangel nach Abschluss der Wachstumshormontherapie: Wie verändern sich morphologische Parameter der Körperzusammensetzung und psychometrische Parameter in Abhängigkeit vom biochemisch definierten Wachstumsbedarf?“

selbstständig und ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Ich versichere des Eides statt, dass diese Angaben wahr sind und dass ich nichts verschwiegen habe. Mir ist bekannt, dass die falsche Angabe einer Versicherung an Eides statt mit einer Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit einer Geldstrafe bestraft wird.

Die Transition-Studie wurde von Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Binder konzipiert und unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Binder und Herrn Dr. Roland Schweizer als weiteren Prüfarzt durchgeführt. Diese nahmen die Einteilung der Patienten in die drei verschiedenen Gruppen nach der hormonellen Re-Testung vor. Die Dokumentation der Daten erfolgte ebenfalls durch sie sowie das Team der endokrinologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen im Rahmen der klinischen Routinekontrollen.

Die Grundlage für die vorliegende prospektive Studie bildete die retrospektive Pilotstudie von Frau cand. med. Jana-Leonie Bauer. Die von ihr durchgeführte Studie erfolgte anhand eines anderen Datensatzes (retrospektiv). Daher gibt es zwischen den beiden Studien keine Überschneidungen in Bezug auf das Patientenkollektiv sowie den gewonnenen Ergebnissen. Die Ausarbeitungen der beiden Dissertationen erfolgten somit völlig eigenständig und unabhängig voneinander. Weitere Doktorarbeiten wurden mit Hilfe der von mir verwendeten Daten nicht verfasst.

Meine Aufgaben bestanden in der Erhebung der gesammelten Patientendaten und in der statistischen Auswertung und Interpretation der Studiendaten anhand vorgegebener Fragestellungen. Die Methodik zur Auswertung des Bewertungsfragebogens wurde eigenständig durch mich entwickelt. Der BC-Score wurde von Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Binder für diese Studie eingeführt. Unterstützung während der Datenerhebung und der Interpretation der Studiendaten sowie bei der Erstellung des Manuskriptes habe ich von folgenden Personen erhalten:

1. Professor Dr. med. G. Binder, Universitätsklinikum Tübingen, Kinder-Endokrinologie
2. Dr. med. R. Schweizer, Universitätsklinikum Tübingen, Kinder-Endokrinologie
3. Karin Weber, Universitätsklinikum Tübingen, MTA im Hormonlabor der Kinderklinik
4. Dr. G. Blumenstock, Institut für Medizinische Biometrie, Tübingen

Die vorgelegte Dissertation wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Weise einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Mit dieser Arbeit wurde bisher weder ein akademischer Grad erworben noch eine staatliche Prüfung absolviert.

Den Grad eines Dr. med. habe ich bislang noch nicht erworben.

Mir ist bekannt, dass falsche oder unvollständige Angaben zur Folge haben können, dass die Fakultät ein Verfahren zur Entziehung eines eventuell verliehenen akademischen Titels einleitet.

(Bettina Becker)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen sehr herzlich danken, ohne die diese Studie niemals möglich gewesen wäre.

Allen Jugendlichen und Eltern für Ihre Bereitschaft zur Teilnahme und aktive Mitarbeit an der Studie.

Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Binder, dass er mich während der Studie als Doktorandin ausgezeichnet betreute, in der gesamten Zeit großartig unterstützte und stets ein offenes Ohr für mich hatte.

Herrn Dr. med. Roland Schweizer für seine Unterstützung bei der Berechnung sämtlicher SDS-Werte sowie dafür, dass er mir bei fachlichen Fragen zur Studie und der Thematik weitergeholfen hat.

Herrn Dr. Gunnar Blumenstock für seine Unterstützung bei Fragen zur statistischen Auswertung.

Frau Karin Weber, dass sie mir stets bei Fragen zu Hormonwerten, insbesondere dem Heraussuchen von Hormonwerten, die noch im alten Computersystem gespeichert waren, geholfen hat.

Dem gesamten Team der Ambulanz für Hormon- und Wachstumsstörungen für ihre Arbeit im Body Composition-Labor, das Durchführen der vielen Untersuchungen sowie die sorgfältige Dokumentation und Aufbewahrung der Untersuchungsergebnisse und für ihre Hilfestellung bei Fragen zu organisatorischen Abläufen.

Meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht und mich auf meinem bisherigen Lebensweg immer wunderbar unterstützt haben. Meiner Mutter und Schwester für das Korrekturlesen und ihre guten Verbesserungsvorschläge, meinem Freund Magnus, der mich durch seine kritischen, aber stets wohlwollenden Anmerkungen zum Überdenken und Ändern vieler Dinge gebracht hat sowie meiner Freundin Janina, die stets wertvolle Tipps im Umgang mit JMP für mich hatte. Jede/r von ihnen war mir eine wunderbare Hilfe. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht das, was sie nun ist.