

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. M. Schrappe)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**BEDEUTUNG VON KNEMOMETRIE UND IGF-1
GENERATIONSTEST FÜR DIE PRÄDIKTION DER
ENDLÄNGE WACHSTUMSHORMONBEHANDELT
KINDER**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

GESA COHRS
aus Twistringen, Niedersachsen

Kiel (2011)

Aus der Klinik für Allgemeine Pädiatrie
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. M. Schrappe)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**BEDEUTUNG VON KNEMOMETRIE UND IGF-1
GENERATIONSTEST FÜR DIE PRÄDIKTION DER
ENDLÄNGE WACHSTUMSHORMONBEHANDELT
KINDER**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

GESA COHRS
aus Twistringen, Niedersachsen

Kiel (2011)

1. Berichterstatter: Herr Prof. Dr. med. Paul-Martin Holterhus

2. Berichterstatter: Herr Prof. Dr. med. Heiner Mönig

Tag der mündlichen Prüfung: 15.02.2012

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 15.02.2012

gez. Herr Prof. Dr. med. Martin Schrappe

Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VII
Gleichungsverzeichnis	IX
Abkürzungsverzeichnis	X
1. Einleitung	1
1.1 Geschichte der Therapie mit Wachstumshormon	1
1.2 Biosynthese, Regulation und Wirkung des Wachstumshormons	1
1.3 Kleinwuchs und Wachstumsstörung	4
1.4 Wachstumshormonmangel	9
1.4.1 Angeborener Wachstumshormonmangel	9
1.4.2 Erworbener Wachstumshormonmangel	10
1.4.3 Idiopathischer Wachstumshormonmangel	10
1.4.4 Neurosekretorische Dysfunktion	10
1.4.5 Bioinaktives Wachstumshormon	11
1.4.6 Wachstumshormon-Insensitivität	11
1.4.7 Diagnostik des Wachstumshormonmangels	11
1.5 Wachstumshormontherapie	13
1.5.1 Ziel der Wachstumshormontherapie	13
1.5.2 Zugelassene Indikationen zur Therapie mit Wachstumshormon	13
1.5.3 Nebenwirkungen der Wachstumshormontherapie	14
1.6 Prädiktionsmodelle	15
1.6.1 IGF-1 Generationstest	15
1.6.2 Knemometrie	15
1.6.3 Weitere Prädiktionsmodelle	16
1.7 Fragestellung	18
2. Patienten und Methoden	20
2.1 Patienten	20
2.1.1 Erfassung des Patientenkollektivs	20
2.1.2 Datenerhebung	22
2.1.3 Diagnosen	24
2.1.4 Pubertät	24
2.1.5 Therapie	24

2.2 Messung und Berechnung auxologischer Parameter	25
2.2.1 Körperhöhe und Körpergewicht	25
2.2.2 Near Adult Height	25
2.2.3 Body Mass Index	25
2.2.4 Wachstumsrate	26
2.2.5 Zielgröße (“Target Height”)	26
2.2.6 Anpassung des Körperhöhen-SDS an die Zielgröße	26
2.2.7 Knochenalter	27
2.3 Endokrinologische Diagnostik	28
2.3.1 Einzelparameter	28
2.3.2 Pharmakologisch-dynamische Testverfahren	28
2.3.2.1 Arginininfusionstest	29
2.3.2.2 Insulin-Hypoglykämietest	29
2.3.3 Wachstumshormon-Spontansekretion	30
2.3.4 IGF-1 Generationstest	31
2.3.5 Knemometrie	31
2.4 Statistik	32
2.4.1 Studiendesign	32
2.4.2 Standard Deviation Score	32
2.4.3 Imputation	32
2.4.4 Statistische Verfahren	33
2.4.4.1 Signifikanz	33
2.4.4.2 Univariate lineare Regression	34
2.4.4.3 Logistische Regression	34
2.4.4.4 Multiple lineare Regression	36
2.4.4.4.1 Residuendiagnostik der multiplen linearen Regression	36
3. Ergebnisse	38
3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs	38
3.1.1 Diagnosen des Patientenkollektivs	38
3.1.2 Altersstruktur des Patientenkollektivs	39
3.1.3 Pubertät	40
3.1.4 Therapiedauer	41
3.1.5 Wachstumshormondosis	42

3.2 Auswertung auxologischer Parameter	45
3.2.1 Auswertung der Körperhöhendaten	45
3.2.2 Auswertung der BMI-Daten	49
3.2.3 Auswertung der Wachstumsrate	51
3.2.4 Auswertung der Target Height	53
3.2.5 Auswertung der Daten des angepassten Körperhöhen-SDS	54
3.2.6 Auswertung der Knochenalterdaten	56
3.3 Auswertung endokrinologischer Diagnostik	58
3.3.1 Auswertung der Daten des Arginininfusionstest	58
3.3.2 Auswertung der Daten des Insulin-Hypoglykämietest	60
3.3.3 Auswertung der Nachtprofilaten der STH-Sekretion	61
3.3.4 Auswertung der Daten des IGF-1 Generationstests	63
3.3.5 Auswertung der Knemometriedaten	71
3.4 Signifikanztests	74
3.4.1 Körperhöhe	74
3.4.2 IGF-1	75
3.4.3 IGFBP-3	75
3.4.4 Knemometrie	76
3.5 Univariate lineare Regression	77
3.6 Logistische Regression	80
3.6.1 Logistische Regression des gesamten Patientenkollektivs	80
3.6.2 Logistische Regression: Patienten mit Wachstumshormonmangel	83
3.6.3 Logistische Regression: NSD-Patienten	84
3.6.4 Logistische Regression: Patienten mit bioinaktivem Wachstumshormon	85
3.7 Multiple lineare Regression	87
3.7.1 Multiple lineare Regression: Patienten mit Wachstumshormonmangel	87
3.7.1.1 Residuendiagnostik: Patienten mit Wachstumshormonmangel	88
3.7.2 Multiple lineare Regression: Patienten mit NSD	89
3.7.2.1 Residuendiagnostik: NSD-Patienten	90
4. Diskussion	92
4.1 IGF-1 Generationstest	92
4.2 Knemometrie	96
4.3 Prädiktoren in den Regressionsmodellen	97

4.4 Auswahl der Patienten	102
4.5 Prädiktionsmodelle	103
5. Zusammenfassung	104
6. Literaturverzeichnis	106
7. Danksagung	124
8. Curriculum vitae	126

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Regulation der Wachstumshormon- und IGF-1 Bildung	3
Abbildung 2: Hypothalamus-Hypophysen-IGF-1 Achse in weitgehender Anlehnung an (Lopez-Bermejo et al., 2000)	8
Abbildung 3a) und 3 b): Knemometer des Hormonzentrums für Kinder und Jugendliche am UKSH, Campus Kiel	16
Abbildung 4: Darstellung des Patientenkollektivs/Recherche	22
Abbildung 5: Diagnosen des Patientenkollektivs	39
Abbildung 6: Altersstruktur zu Therapiebeginn, gesamtes Patientenkollektiv (n=251)	40
Abbildung 7: Pubertätsstatus vor Therapiebeginn	41
Abbildung 8: Boxplotdiagramm Therapiedauer der Diagnosegruppen in Jahren	42
Abbildung 9: Boxplotdiagramm der STH-Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{d}$) bei Therapiebeginn und nach 1 Jahr	44
Abbildung 10: Verlauf der Körperhöhenentwicklung	47
Abbildung 11: Boxplotdiagramm Körperhöhen-SDS [SDS nach (Reinken et al., 1980)]	48
Abbildung 12 a) und b): Histogramm Anfangshöhen-SDS Mädchen/Jungen	49
Abbildung 13 a) und b): Histogramm NAH-SDS Mädchen/Jungen	49
Abbildung 14: Boxplotdiagramm BMI-SDS (Cole et al., 2000)	50
Abbildung 15: Boxplotdiagramm Wachstumsrate (SDS) vor der Therapie und nach 1. Therapiejahr (SDS), SDS nach (Reinken & van Oost, 1992)	52
Abbildung 16: Entwicklung der Wachstumsrate	53
Abbildung 17: Boxplotdiagramm TH-SDS, SDS nach (Reinken et al., 1980)	54
Abbildung 18: Boxplotdiagramm Ht SDS – TH SDS	56
Abbildung 19: Boxplotdiagramm Retardierung des Knochenalters in Jahren	57
Abbildung 20: Boxplotdiagramm maximaler STH-Peak im Arginin-Infusionstest	59
Abbildung 21: Boxplotdiagramm maximaler STH-Peak im Insulin-Hypoglykämietest	61
Abbildung 22: Boxplotdiagramm Spontansekretion STH ($\text{ng} \cdot \text{min}/\text{ml}$)	62
Abbildung 23: IGF-1 und IGFBP-3 im IGF-1 Generationstest (SDS)	65
Abbildung 24: Anstieg der Serumparameter im IGF-1 Generationstest	67
Abbildung 25: Boxplotdiagramm IGF-1 und IGFBP-3 nach 1. Therapiejahr (SDS)	69
Abbildung 26: Entwicklung des IGF-1 (SDS)	70
Abbildung 27: Entwicklung des IGFBP-3 (SDS)	70

Abbildung 28: Knemometrierate (mm/Wo) vor Therapiebeginn und nach 4 Tagen STH im IGF-1 Generationstest	72
Abbildung 29: Knemometrierate (mm/Wo) nach dem ersten Therapiejahr	73
Abbildung 30: Streudiagramm SDS der Anfangshöhe	77
Abbildung 31: Streudiagramm Ht SDS-TH SDS	77
Abbildung 32: Streudiagramm WR-SDS 1. Therapiejahr	78
Abbildung 33: Streudiagramm IGF-1 SDS basal	78
Abbildung 34: Streudiagramm IGF-1 SDS nach 4 Tagen STH	78
Abbildung 35: Streudiagramm Δ IGF-1 SDS im IGF-GT	78
Abbildung 36: Streudiagramm IGF-1 SDS nach 1 Therapiejahr	78
Abbildung 37: Knemometrie nach 4 Tagen STH	78
Abbildung 38: Histogramm Residuendiagnostik multiple lineare Regression Patienten mit Wachstumshormonmangel	89
Abbildung 39: Histogramm Residuendiagnostik multiple lineare Regression NSD-Patienten	91

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Primärer und sekundärer Kleinwuchs (Hauffa, 2008)	5
Tabelle 2: Genetisch bedingter Wachstumshormonmangel (Mullis, 2007; Salvatori, 2004)	10
Tabelle 3: Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-IGF-1 Achse und Labordiagnostik	12
Tabelle 4: Indikationen zur Wachstumshormontherapie	14
Tabelle 5: Erhobene und berechnete Variablen	23
Tabelle 6: Normwerte für das Wachstumshormonintegral im Nachtprofil (Bierich et al., 1985)	30
Tabelle 7: Imputierte Variablen	32
Tabelle 8: Diagnosen des Patientenkollektivs	38
Tabelle 9: Alter	39
Tabelle 10: Pubertät	40
Tabelle 11: Therapiedauer der Diagnosegruppen in Jahren	41
Tabelle 12: Dosis in $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{d}$; D1=Startdosis, D2= Dosis nach 1 Jahr Therapie	43
Tabelle 13: Körperhöhen [SDS nach (Reinken et al., 1980)]	46
Tabelle 14: Boxplotdiagramm BMI, SDS nach (Cole et al., 2000)	50
Tabelle 15: Wachstumsrate (SDS) vor Therapiebeginn (WR 1), Wachstumsrate (SDS) nach dem ersten Therapiejahr (WR 2), SDS nach (Reinken & van Oost, 1992)	51
Tabelle 16: Zielgröße in SDS, SDS nach (Reinken et al., 1980)	54
Tabelle 17: Ht SDS – TH SDS, SDS 1= Wert zu Therapiebeginn, SDS 2= nach1 Jahr	55
Tabelle 18: Retardierung des Knochenalters in Jahren	57
Tabelle 19: Durchgeführte Stimulationstests des Patientenkollektivs	58
Tabelle 20: Arginininfusionstest, maximaler STH-Peak (ng/ml)	59
Tabelle 21: Insulin-Hypoglykämietest, maximaler STH-Peak (ng/ml)	60
Tabelle 22: Wachstumshormon-Spontansekretion, Flächenintegral (ng*min/ml)	62
Tabelle 23: IGF-1 vor Therapiebeginn (=I 1), Tag 1 des IGF-1 Generationstest (SDS) und IGF-1 nach 4 Tagen Wachstumshormon (=I 2)	63
Tabelle 24: IGFBP-3 vor Therapiebeginn (=IB 1), Tag 1 des IGF-1 Generationstest (SDS) und IGFBP-3 nach 4 Tagen Wachstumshormon (= IB 2)	64
Tabelle 25: Anstieg des IGF-1 im IGF-1 Generationstest (Angaben in %)	66
Tabelle 26: Anstieg des IGFBP-3 im IGF-1 Generationstest (Angaben in %)	66

Tabellenverzeichnis

Tabelle 27: IGF-1 nach 1 Jahr Therapie (SDS)	68
Tabelle 28: IGFBP-3 nach 1 Jahr Therapie (SDS)	68
Tabelle 29: Knemometrierate vor Therapiebeginn (KR 1) und nach 4 Tagen Wachstumshormon im IGF-1 Generationstest (KR 2)	71
Tabelle 30: Knemometrierate nach dem ersten Therapiejahr	72
Tabelle 31: t-Test Körperhöhe	74
Tabelle 32: t-Test IGF-1	75
Tabelle 33: t-Test IGFBP-3	76
Tabelle 34: t-Test Knemometrie	76
Tabelle 35: Variablen der univariaten linearen Regression	77
Tabelle 36: Variablen logistische Regression des gesamten Patientenkollektivs	80
Tabelle 37: Modellzusammenfassung logistische Regression, gesamtes Patientenkollektiv	81
Tabelle 38: Klassifizierungstabelle	82
Tabelle 39: Logistische Regression Patienten mit Wachstumshormonmangel	83
Tabelle 40: Modellzusammenfassung logistische Regression Patienten mit STH-Mangel	84
Tabelle 41: Logistische Regression NSD-Patienten	84
Tabelle 42: Modellzusammenfassung logistische Regression NSD-Patienten	85
Tabelle 43: logistische Regression: bioinaktives Wachstumshormon	85
Tabelle 44: Modellzusammenfassung logistische Regression: bioinaktives STH	86
Tabelle 45: Multiple Regression Patienten mit Wachstumshormonmangel	87
Tabelle 46: Modellzusammenfassung multiple Regression Patienten mit STH-Mangel	88
Tabelle 47: Multiple Regression NSD-Patienten	89
Tabelle 48: Modellzusammenfassung multiple Regression NSD-Patienten	90
Tabelle 49: Übersicht der Prädiktionsmodelle	103

Gleichungsverzeichnis

Gleichung 1: Wachstumsrate	26
Gleichung 2: Zielgröße Jungen und Mädchen (Tanner et al., 1970)	26
Gleichung 3: Standard Deviation Score	32
Gleichung 4: Univariate lineare Regression (Caliebe et al., 2008)	34
Gleichung 5: Logistische Regression (Caliebe et al., 2008)	35
Gleichung 6: Multiple lineare Regression (Caliebe et al., 2008)	36
Gleichung 7: Standardisierte Residuen (Caliebe et al., 2008)	36

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
ALS	Acid-labile Subunit
BMI	Body Mass Index
CA	Chronologisches Alter
d	Tag
GH	Growth Hormone
GHBP	Growth Hormone Binding Protein
GHR	Growth Hormone Receptor
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
GHRH	Growth Hormone Release Inhibiting Hormone
Ht SDS	Height-SDS, Körperhöhen-SDS
Hyp.	Hypophysär
IGF	Insulin like Growth Factor
IGF BP	Insulin like Growth Factor Bindungsprotein
IRMA	Immune radiometric assay
ISS	Idiopathic Short Stature
KA	Knochenalter
KEV	Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KR	Knemometrierate
LH	Luteinisierendes Hormon
MPHD	Multiple pituitary hormone deficiencies
MRT	Magnetresonanztomographie
NAH	Near Adult Height
NSD	Neurosekretorische Dysfunktion
PHP	Panhypopituitarismus
RIA	Radioimmunoassay
r (P)	Korrelatoinskoeffizient nach Pearson
r (S)	Korrelationskoeffizient nach Spearman
SDS	Standard Deviation Score
SE	Standardfehler

Abkürzungsverzeichnis

SGA	Small for Gestational Age
SHOX	Short-stature-homeobox
STH	Somatotropin
TH	Target Height
TSH	Thyroideastimulierendes Hormon
UTS	Ullrich-Turner Syndrom
Wo	Woche
WR	Wachstumsrate

1. Einleitung

1.1 Geschichte der Therapie mit Wachstumshormon

Die Therapie von Kleinwuchs mit Wachstumshormon wurde zuerst von dem amerikanischen Endokrinologen Maurice Raben im Jahre 1958 beschrieben (Raben, 1958). Raben extrahierte das Wachstumshormon aus menschlichen Hypophysen und injizierte es intramuskulär. Darauf folgten Studien von Prader und Frasier über Patienten mit Wachstumshormonmangel sowie von Burns über Patienten mit Craniopharyngeom, die über die positive Wirkung der Wachstumshormontherapie auf das Längenwachstum und die Erwachsenenhöhe der behandelten kleinwüchsigen Patienten berichteten (Burns et al., 1981; Frasier, 1983; Prader et al., 1967). Unter der Therapie mit humanem hypophysären Wachstumshormon wurde 1985 über mehrere Fälle einer Creutzfeld-Jakob Erkrankung berichtet (Brown, 1988; Frasier, 1997; Powell-Jackson et al., 1985). Somit wurde die Therapie mit humanem hypophysären Wachstumshormon seit Mitte der achtziger Jahre nicht weiter durchgeführt. Ende der siebziger Jahre gelang es, das für humanes Wachstumshormon kodierende Gen in das Bakterium *Escherichia coli* zu transferieren (Goeddel et al., 1979). Somit wurde der Grundstein für die biosynthetische Herstellung von rekombinantem humanem Wachstumshormon gelegt. Seit 1987 ist dieses in Deutschland zugelassen und ersetzt seither das humane hypophysäre Wachstumshormon. Die Verfügbarkeit eines gentechnisch hergestellten rekombinanten Wachstumshormons ermöglichte es, die Therapie mit Wachstumshormon bei Patienten mit Wachstumshormonmangel in Bezug auf Dosis und Frequenz der Verabreichung sowie einen früheren Therapiebeginn zu optimieren. Des Weiteren konnte die Therapie auf andere Indikationen und Patientengruppen angewendet und überprüft werden. So wurde das Behandlungsspektrum der Wachstumshormontherapie erheblich ausgedehnt und weitere Patientengruppen konnten von der Therapie mit Wachstumshormon profitieren (Hindmarsh & Dattani, 2006). Seit Einführung der Wachstumshormontherapie ist es Gegenstand vieler Untersuchungen Prädiktoren für den Erfolg der Therapie zu finden, die eine Prognose über die Effektivität und das Ergebnis der Therapie erlauben.

1.2 Biosynthese, Regulation und Wirkung des Wachstumshormons

Für das normale Wachstum des kindlichen und jugendlichen Organismus ist das Wachstumshormon (growth hormone, GH), auch Somatotropin (STH) genannt, unentbehrlich. Es wird in

den somatotropen Zellen der Adenohypophyse synthetisiert. Etwa 90% der Plasmakonzentration entfällt auf die bioaktivere 22-K-Isoform des Wachstumshormons mit 191 Aminosäuren (Molekulargewicht 21,5 kD), etwa 10% auf die weniger bioaktive 20-K-Isoform mit 179 Aminosäuren (Molekulargewicht 20 kD). Es ist ein einkettiges Peptid mit zwei Disulfidbrücken. Das Gen für das Wachstumshormon liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 17. Etwa die Hälfte des zirkulierenden Wachstumshormons ist an das Wachstumshormon-bindende Protein (GHBP) gebunden. Es ist der lösliche, von der Plasmamembran abgetrennte Teil des Wachstumshormonrezeptors, welcher zusätzlich noch einen zytoplasmatischen und transmembranen Anteil hat (Klinke, 2003).

Die Sekretion des Wachstumshormons ist pulsatil. Die höchsten Konzentrationen werden nachts während des Schlafs gemessen. Das Wachstumshormon ist ein anaboles Hormon, das in der Zelle zu einer erhöhten Proteinsynthese führt. Zusätzlich stimuliert es sowohl die Lipolyse als auch die Glykogenolyse. In der Leber führt es zur Bildung von IGF-1 und IGF-2 (Insulin-like Growth Factor, früher Somatomedine genannt), die im Blut an spezifische Proteine gebunden sind (IGF-Bindungsproteine, IGFBP 1-6). Das Hauptbindungsprotein des IGF-1, IGFBP-3, wird wie IGF-1 selbst, vom Wachstumshormon reguliert. IGF-1, IGFBP-3 und die säurelabile Untereinheit (acid-labile subunit, ALS) bilden einen ternären Komplex (Baxter, 1990). IGF-1 ist ein basisches Peptid, das aus 70 Aminosäuren besteht (Molekulargewicht 7,5 kD). Dem Proinsulin ähnlich wird seine Sekundärstruktur durch drei Disulfidbrücken bestimmt (Rinderknecht & Humbel, 1978). Das Gen für IGF-1 liegt auf Chromosom 12. IGF-1 bindet an einen membranständigen Rezeptor, der dem Insulinrezeptor strukturell sehr ähnlich ist (Rotwein, 1991).

Sowohl die Synthese als auch die Sekretion des Wachstumshormons werden durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Einen Überblick über die Faktoren gibt Abbildung 1. Seine Expression und Ausschüttung wird über das zugehörige hypothalamische Releasinghormon Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) bzw. Somatoliberin und das Growth Hormone Release Inhibiting Hormone (GHRIH) bzw. Somatostatin reguliert. Östrogene und Androgene, ein niedriger Plasmaglucoosespiegel, Aminosäuren im Plasma, vor allem Arginin, sowie körperliche Arbeit und Stress stimulieren die Sekretion von Wachstumshormon. Die hypothalamisch-hypophysäre Achse der Wachstumshormonsekretion wird zusätzlich durch negative Rückkopplungsmechanismen reguliert. Dabei inhibieren GHRH und GHRIH sich gegenseitig und auch ihre jeweilige eigene Sekretion. Somatotropin inhibiert die Sekretion von GHRH und stimuliert die Sekretion von GHRIH. Das in der Leber

gebildete IGF-1 inhibiert die Sekretion von GHRH (Goldenberg & Barkan, 2007). Die Wirkung von Wachstumshormon auf das Längenwachstum wird direkt und indirekt vermittelt. Zum einen bindet das Wachstumshormon an den membranständigen Wachstumshormon-Rezeptor in der Wachstumsfuge und stimuliert somit die Proliferation von ruhenden Chondrozyten der Epiphysenfuge. Außerdem stimuliert es die lokale IGF-1-Synthese (Hunziker et al., 1994; Ohlsson et al., 1992; Sjogren et al., 2000). IGF-1 wirkt an der Epiphysenfuge autokrin und parakrin und erhöht die Proliferation ruhender und proliferierender Chondrozyten (Isaksson et al., 1982; Isaksson et al., 1987). Somit wirken hypophysäres Wachstumshormon und IGF-1 synergistisch an der Epiphysenfuge. Zum anderen stimuliert Wachstumshormon die IGF-1-Bildung in der Leber. Das dort gebildete IGF-1 stellt den IGF-1-Serumpool, es spielt eine wichtige Rolle für Kohlenhydrat- und Intermediärstoffwechsel (Ohlsson et al., 2009; Ohlsson et al., 2000; Sjogren et al., 1999). Die metabolische Wirkung von IGF-1 ist insulinähnlich. Es stimuliert die Glukoseutilisation, steigert die Lipidsynthese und hemmt die Lipolyse in Adipozyten (Rotwein, 1991).

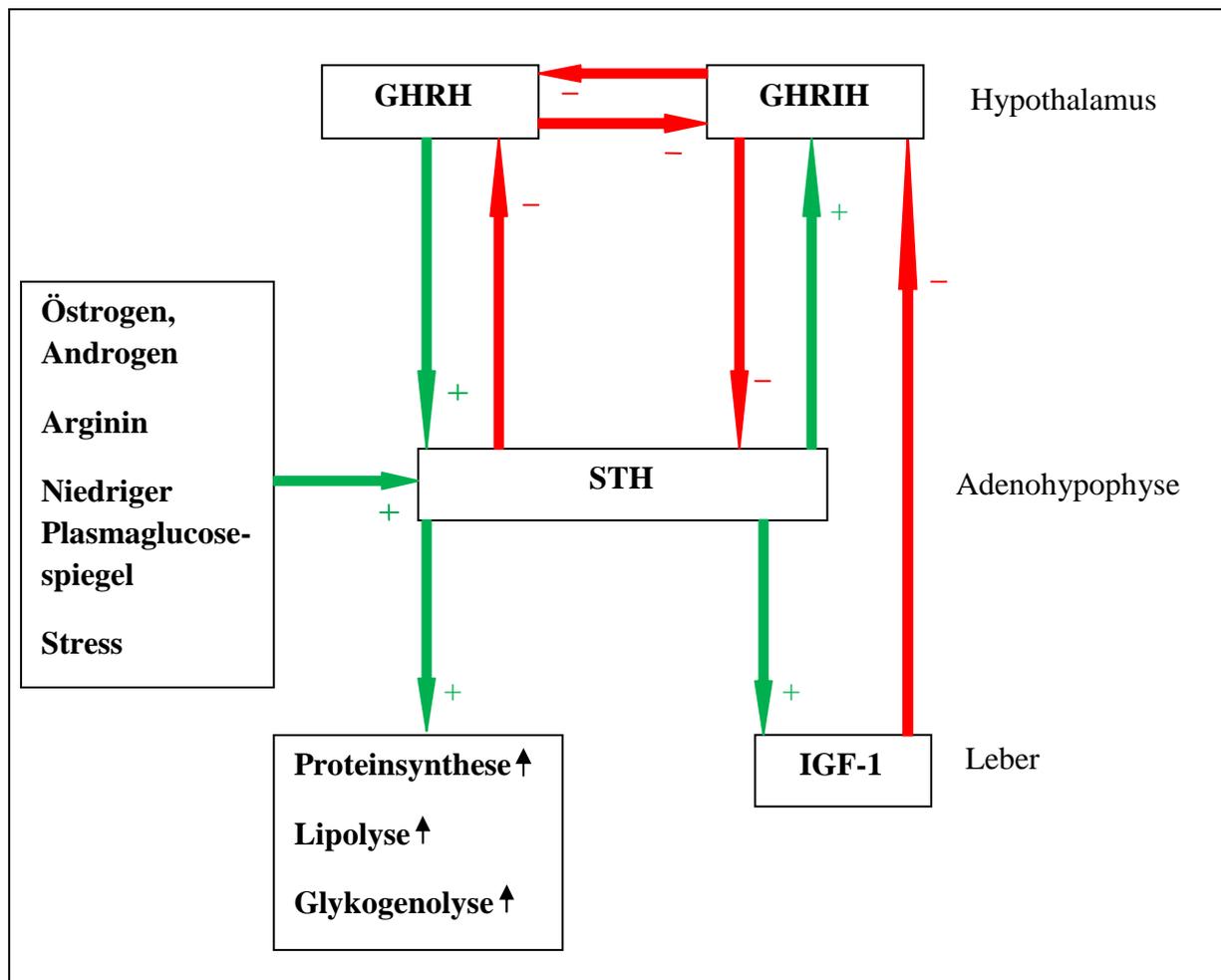


Abbildung 1: Regulation der Wachstumshormon- und IGF-1 Bildung

1.3 Kleinwuchs und Wachstumsstörung

Kleinwuchs

Eine normale Körperhöhe liegt vor, wenn die Körperhöhe des Kindes in den definierten Grenzen der zweifachen positiven oder zweifachen negativen Standardabweichung der mittleren Körperhöhe liegt. Kleinwuchs ist definiert als eine Körperhöhe unterhalb der dritten Perzentile beziehungsweise unterhalb -2 Standardabweichungen für das chronologische Alter, das Geschlecht und die ethnische Herkunft des Kindes, des Jugendlichen oder des Erwachsenen. Die verschiedenen Ursachen des Kleinwuchses können als Normvarianten der Körperhöhe oder als Pathologie der Körperhöhe auftreten. Es wird zwischen primärem und sekundärem Kleinwuchs bzw. Wachstumsstörung unterschieden. Einen Überblick gibt Tabelle 1.

Beim primären Kleinwuchs ist das Skelettwachstum genetisch oder durch eine pränatale Störung beeinträchtigt. Oft ist der Kleinwuchs von Geburt an vorhanden. Sekundärer Kleinwuchs entsteht durch extraossäre Störungen des Skelettwachstums, die erst im Laufe des postnatalen Wachstums manifest werden, zum Beispiel durch chronische Organ- oder Systemkrankheiten, Mangelernährung oder endokrine Störungen.

Der familiäre Kleinwuchs ist eine Normvariante der Körperhöhe. Die Körperhöhe liegt unterhalb der dritten Perzentile und das Wachstum verläuft perzentilenparallel. Das genetische Wachstumspotenzial ist eingeschränkt, ohne dass pathologische Störungen vorhanden sind. Pathologische Ursachen des Kleinwuchses können in intrauterine, syndromale, skelettale und chromosomale Ursachen unterteilt werden. Bei einem intrauterinen Kleinwuchs liegen Geburtslänge und/oder Geburtsgewicht 2 SDS (Standard Deviation Score, Standardabweichung) unter dem auf das Geschlecht und das Gestationsalter bezogenen Mittelwert der Referenzgruppe, die von Lawrence et al. erstellt wurde (Lawrence et al., 1989). Diese Kinder werden auch als „small for gestational age“ (SGA) bezeichnet. Der intrauterine Kleinwuchs kann nach intrauterinen Infektionen, toxischer Schädigung zum Beispiel durch Alkohol oder Nikotin sowie eine Mangelversorgung des Fetus durch Plazentainsuffizienz auftreten. Dieser statistischen Definition entsprechen 5-6% der Neugeborenen. Etwa 90% dieser Kinder zeigen postnatal ein Aufholwachstum und erreichen bis zum zweiten Geburtstag eine normale Körperhöhe. Die restlichen 10% haben ein hohes Risiko die elternabhängige Zielgröße nicht zu erreichen. Eine Untergruppe bilden Patienten mit Silver-Russell-Syndrom. Sie haben zusätzlich zum intrauterinen Kleinwuchs oft

Körperasymmetrien wie unterschiedlich lange Arme und Beine oder eine Asymmetrie im Kopfbereich. Der Gesichtsschädel ist im Vergleich zum Hirnschädel auffallend klein. Als Ursache für dieses Syndrom gelten eine Hypomethylierung einer Imprinting Control Region (ICR 1) auf dem Chromosom 11p15 oder eine maternale uniparentale Disomie des Chromosom 7 (Eggermann et al., 2010).

Tabelle 1: Primärer und sekundärer Kleinwuchs (Hauffa, 2008)

Primärer Kleinwuchs
Familiärer Kleinwuchs
Intrauteriner Kleinwuchs
Syndromaler Kleinwuchs (z.B. Silver-Russell-Syndrom, Noonan-Syndrom)
Stoffwechseldefekte
Skelettdysplasien
Chromosomenaberrationen (z.B. Ullrich-Turner-Syndrom)
Sekundärer Kleinwuchs
Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
Mangelernährung
Gastrointestinale Störungen
Psychosoziale Deprivation
Nierenerkrankungen
Kardiovaskuläre Störungen
Lungenerkrankungen
Chronische Infektionen
Anämien
Endokrine Erkrankungen
Medikamente
ZNS-Bestrahlung (konsekutiv endokrine Funktionsstörungen)

Zu den syndromalen Ursachen zählen das Prader-Willi-Syndrom, das Williams-Beuren-Syndrom und das Noonan-Syndrom. Stoffwechseldefekte manifestieren sich innerhalb der ersten Lebensjahre, zum Beispiel Glykogenspeicherkrankheiten, Störungen des Aminosäure- und Proteinstoffwechsels, lysosomale Speicherkrankheiten, Mukopolidosen und der konnatale Diabetes mellitus mit Kleinwuchs.

Zu den skelettalen Ursachen, die meist durch autosomal-dominant vererbte Genmutationen oder –deletionen mit Folgen am Knochen- und/oder Knorpelstoffwechsel entstehen, gehören die Osteogenesis imperfecta und die Hypo- und Achondroplasie. Skelettale Ursachen eines Kleinwuchses sind in der Regel mit Dysproportionierung verbunden.

Häufigste Ursache des chromosomalen Kleinwuchses ist das Ullrich-Turner-Syndrom (UTS). Ursache des UTS, das bei etwa 1 von 2000-2500 Mädchengeburt auftritt (Dörr, 2010), ist das komplette oder teilweise Fehlen eines der beiden X-Chromosomen in einigen oder allen Körperzellen. Die einzelnen Veränderungen treten in unterschiedlicher Ausprägung und jeweils nur bei einem Teil der Patientinnen auf. Kleinwuchs und fehlgebildete Ovarien sind die beiden häufigsten Merkmale (Ranke & Saenger, 2001). Hinzu kommen Veränderungen des äußeren Erscheinungsbildes und der inneren Organe, die in unterschiedlicher Ausprägung auftreten. Hierzu zählen kongenitale Herzfehler, wie eine bikuspidale Aortenklappe, eine Aortenisthmusstenose oder Nierenfehlbildungen wie Hufeisenniere und Doppelnieren. Lymphödeme an Händen und Füßen in der Neugeborenenperiode können ein diagnostischer Hinweis sein. So auch ein inverser Haaransatz, ein Pterygium colli, ein flacher, schildförmiger Brustkorb mit weitem Mamillenabstand, Nageldysplasien und eine Brachymetakarpie des vierten Mittelhandknochens. Bei den Patientinnen lässt sich trotz verminderten Wachstums meist eine normale Wachstumshormon-Sekretion in Stimulationstests nachweisen. Als Ursache für den Kleinwuchs bei UTS wird eine Haploinsuffizienz des SHOX (short-stature-homeobox)-Gens angenommen (Rao et al., 1997). Die Körperhöhe der Erwachsenen liegt durchschnittlich 20 cm unter dem Populationsmittel und somit ungefähr bei 146 cm (Ranke & Grauer, 1994). Den Mädchen fehlt zudem der Anstieg der endogenen Östrogenausschüttung in der Pubertät und somit der Anstieg von Wachstumshormon. Dieser funktionelle Wachstumshormonmangel kann für das geringe Wachstum nach dem neunten Lebensjahr mit verantwortlich sein (Hauffa, 2008).

Der idiopathische Kleinwuchs ist definiert als Körperhöhe 2 SD unterhalb des Mittelwertes der gesunden Referenzpopulation, was Alter und Geschlecht betrifft. Zudem muss jegliche bekannte Ursache, die für einen Kleinwuchs verantwortlich sein kann, ausgeschlossen sein. Dieses bedeutet beispielsweise, dass nachgewiesen wurde, dass das Kind selbst genug suffizientes Wachstumshormon produziert, dass Geburtsmaße auf das Vorliegen eines intrauterinen Kleinwuchses/SGA überprüft wurden, dass normale Körperproportionen vorliegen sowie die Kalorienaufnahme problemlos verläuft und keine chronische internistische und keine psychiatrische Krankheit vorliegt (Wit et al., 2008).

Wachstumsstörung / Sekundärer Kleinwuchs

Normales Längenwachstum verläuft perzentilenparallel. Eine normale Wachstumsgeschwindigkeit liegt vor, wenn das Kind eine Wachstumsgeschwindigkeit zwischen -1 SD und +1 SD (25. Perzentile – 75. Perzentile) einhält. Ein gestörtes Längenwachstum ist charakterisiert durch ein perzentilenflüchtiges Wachstum sowie eine Wachstumsgeschwindigkeit unter -1 SD. Eine Wachstumsstörung kann mit oder ohne Kleinwuchs auftreten.

Bei der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung (KEV) handelt es sich um eine häufige Normvariante. Wachstum und Reifung verlaufen seit der Geburt verzögert. Kennzeichnend sind eine Retardierung des Knochenalters um sechs bis zwölf Monate, teilweise mehr, sowie eine familiäre Häufung von Entwicklungsverzögerungen und ein verspäteter Eintritt in die Pubertät. Die Erwachsenenhöhe wird später erreicht und liegt dann im unteren genetischen Zielgrößenbereich. Die Wachstumshormonausschüttung nach Stimulation ist normal.

Die Ursachen des sekundären Kleinwuchses sind vielfältig und können Organsysteme wie die Nieren, den Gastrointestinaltrakt, die Lunge, das Herz etc. betreffen. Mangelernährung ist weltweit die häufigste Ursache des Kleinwuchses (Hauffa, 2008). Vor allem Proteinmangel und kalorische Unterernährung verzögern das Wachstum. Chronische Infektionen sind vor allem in Entwicklungsländern eine häufige Ursache von Wachstumsstörungen (Hauffa, 2008). Auch psychosoziale Deprivation kann zu einer Wachstumsstörung mit Kleinwuchs führen. Zu den Medikamenten, die eine Wachstumsstörung auslösen können, gehören beispielsweise Zytostatika bei kindlicher Krebserkrankung und Glukokortikoide. Des Weiteren kann eine Wachstumsstörung iatrogen durch eine Schädelbestrahlung, besonders der Hypothalamus-Hypophysenregion, oder auch durch eine Bestrahlung der Wirbelsäule induziert werden. Endokrine Störungen wie Hyperkortisolismus, zum Beispiel im Rahmen eines Cushing-Syndroms oder eine Hypothyreose, können mit Kleinwuchs verbunden sein. Störungen der Pubertätsentwicklung wie die Pubertas praecox vera und die Pseudopubertas praecox beschleunigen das Wachstum vorübergehend, führen aber zum vorzeitigen Epiphysenschluss und zu reduzierter Erwachsenenhöhe. Die Ursache eines pathologischen Wachstumsverlaufs kann durch eine Störung der Hypothalamus-Hypophysen-IGF-1 Achse bedingt sein. Diese ist in Abbildung 2 dargestellt. Es kann zu genetisch bedingten Veränderungen im Bereich der Rezeptoren des GHRH, des GH und des IGF sowie der für die Entwicklung von Hypophyse und Hypothalamus erforderlichen Transkriptionsfaktoren (u.a. PROP-1 (Prophet of Pit-1), PIT-1 (Pituitary-specific positive transcription factor 1), LHX3 (LIM homeobox protein),

LHX4, HESX-1 (Homeobox gene expression in embryonic stem cells) und SOX-3 (SRY-related HMG-box)) oder der IGF-1 Synthese kommen. Unter den endokrinen Erkrankungen spielt der Wachstumshormonmangel als Ursache für einen Kleinwuchs die größte Rolle.

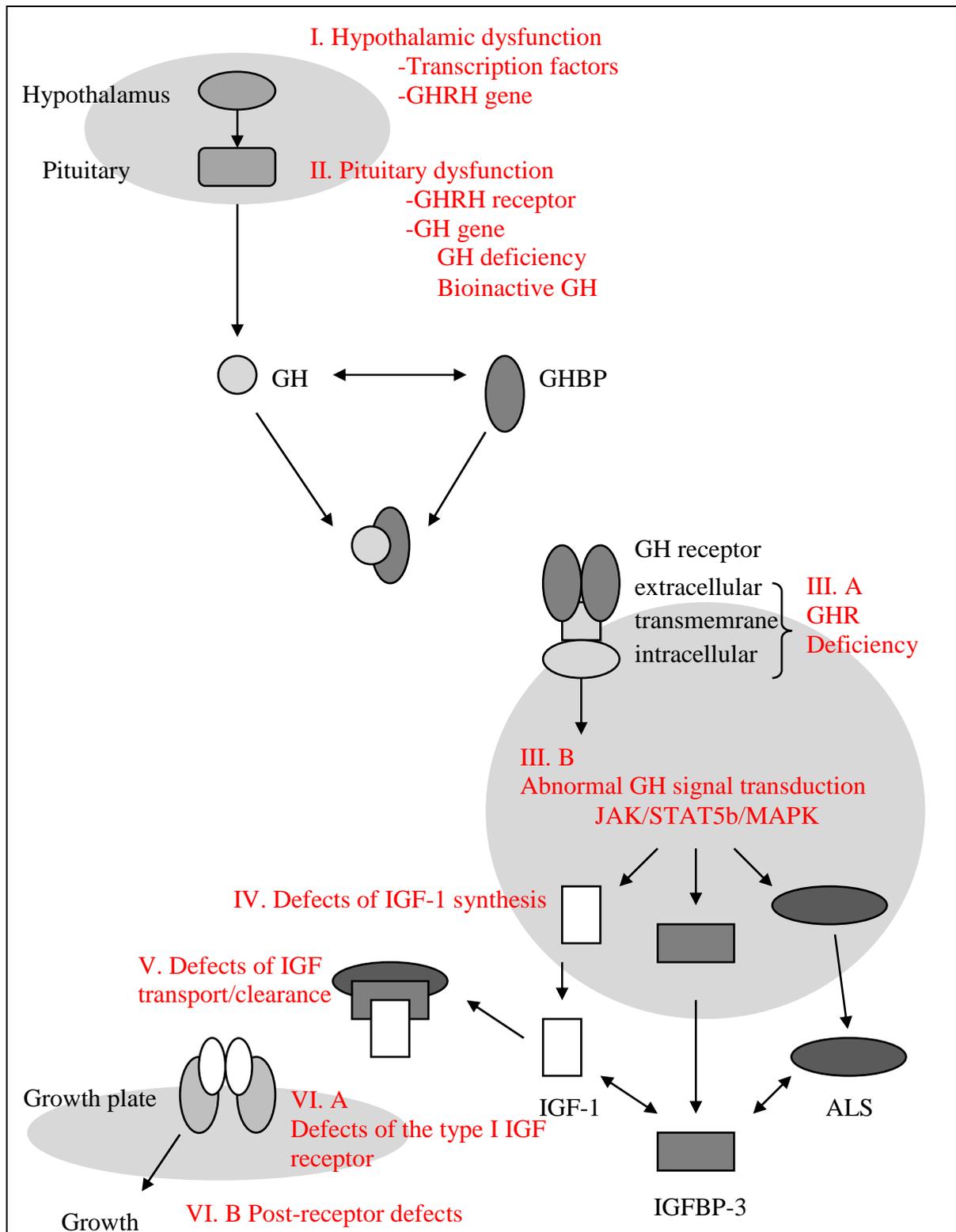


Abbildung 2: Hypothalamus-Hypophysen-IGF-1 Achse in weitgehender Anlehnung an (Lopez-Bermejo et al., 2000)

1.4 Wachstumshormonmangel

Unter dem Begriff Wachstumshormonmangel wird der Kleinwuchs zusammengefasst, der seine Ursache in einer fehlenden beziehungsweise gegenüber der Norm verminderten Wachstumshormonsekretion oder in der Synthese von inkompetentem Wachstumshormon hat. Der Wachstumshormonmangel im Kindes- und Jugendalter hat eine geschätzte Prävalenz von 1:4000 – 1:30000 (Lindsay et al., 1994; Parkin, 1974; Vimpani et al., 1977). Diese Kinder zeigen klinisch einen proportionierten Kleinwuchs mit verzögerter Knochenreifung. Der auxologische Verdacht auf eine durch einen Wachstumshormonmangel bedingte Wachstumsstörung besteht, wenn die Körperhöhe nach anfänglich perzentilenparallelem Wachstum unter den Perzentilenbereich der elternabhängigen Zielgröße abfällt und die über einen Zeitraum von wenigstens sechs Monaten, am besten aber zwölf Monaten, gemessene Wachstumsgeschwindigkeit unterhalb der 25. Perzentile ($\leq - 1$ SDS) liegt. Das Knochenalter ist retardiert, das heißt, dass es mehr als ein Jahr hinter dem chronologischen Alter des Patienten zurück liegt. Die Kinder haben typischerweise kleine Hände und Füße im Sinne einer Akromikrie und ein sogenanntes „Puppengesicht“ mit im Verhältnis zum Hirnschädel kleinem Gesichtsschädel, kleinem Kinn und eingesunkener Nasenwurzel. Eine relative Adipositas kann sich stammbetont zeigen. Die Pubertät setzt meist verspätet ein. Das Haar ist fein, die Haut dünn, eine helle Stimme kann zum Bild gehören. Zum Zeitpunkt der Geburt kann ein Mikropenis beim männlichen Patienten ein diagnostischer Hinweis sein. Weitere Symptome im Neugeborenenalter sind Hypoglykämie und ein Ikterus prolongatus. Ein Wachstumshormonmangel ist angeboren, erworben oder idiopathisch.

1.4.1 Angeborener Wachstumshormonmangel

Es existieren verschiedene Kategorien eines genetisch bedingten isolierten Wachstumshormonmangels (isolated growth hormone deficiency, IGHD), sie sind in Tabelle 2 aufgeführt. Es handelt sich um Veränderungen in Genen, die an der Hypothalamus-Hypophysen-IGF-1 Achse beteiligt sind. Ein Wachstumshormonmangel kann auch im Rahmen von assoziierten Fehlbildungen oder Anlagestörungen des Gehirns auftreten. Dies ist zum Beispiel der Fall bei Hypophysenagenesie, -hypoplasie und -ektomie, Agenesie des Corpus callosum, Holoprosenzephalie, Enzephalozele und Hydrozephalus. Außerdem kann der Wachstumshormonmangel mit Mittelliniendefekten (septooptische Dysplasie, zentraler Schneidezahn, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte) assoziiert sein (Dattani & Preece, 2004).

Table 2: Genetisch bedingter Wachstumshormonmangel (Mullis, 2007; Salvatori, 2004)

Typ	Serum STH	Vererbung	Involvierte Gene
IA	nicht vorhanden	autosomal-rezessiv	GH-1 Gen
IB	niedrig	autosomal-rezessiv	GHRH-Rezeptor, GH-1 Gen
II	niedrig	autosomal-dominant	GH-1Gen
III	niedrig	X-chromosomal	unbekannt

1.4.2 Erworbener Wachstumshormonmangel

Ursachen für einen erworbenen Wachstumshormonmangel können peri- oder postnatale Traumata sein, ebenso Entzündungen wie eine Enzephalitis und Meningitis. Tumore wie Craniopharyngeome, Germinome, Astrozytome und Optikusgliome können einen Wachstumshormonmangel bedingen (DeVile et al., 1996; Tiulpakov et al., 1998), ebenso die Langerhans-Zell-Histiozytose (Nanduri et al., 2000). Eine Bestrahlung des zentralen Nervensystems zählt ebenfalls zu den möglichen Auslösern (Ogilvy-Stuart et al., 1992).

1.4.3 Idiopathischer Wachstumshormonmangel

Bei dieser Form des Wachstumshormonmangels konnte weder eine genetische noch eine organische Ursache gefunden werden. Kombinierte Ausfälle anderer HVL-Hormone sind möglich, z.B. Ausfall von STH und TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon) oder STH+TSH+LH/FSH (Luteinisierendes Hormon/Follikelstimulierendes Hormon). Im Extremfall sind alle tropen Hormone des Hypophysenvorderlappens betroffen, was auch als Panhypopituitarismus bezeichnet wird.

1.4.4 Neurosekretorische Dysfunktion

Die Neurosekretorische Dysfunktion ist durch eine unzureichende Spontansekretion von Wachstumshormon bei dessen normaler Ausschüttung in den Stimulationstests gekennzeichnet. Die IGF-1- und IGFBP-3-Level der Patienten sind vermindert (Spiliotis et al., 1984). Die Neurosekretorische Dysfunktion wird vor allem bei Patienten beschrieben, die kranial bestrahlt wurden (GHRResearchSociety, 2000). Unter exogenem Wachstumshormon finden sich eine Normalisierung des IGF-1 und IGFBP-3 als auch ein Aufholwachstum.

1.4.5 Bioinaktives Wachstumshormon

Neben einer normalen bis vermehrt stimulierbaren Wachstumshormonkonzentration liegt bei diesen Patienten ein pathologisch erniedrigter IGF-1-Wert vor (Kowarski et al., 1978). Durch Mutationen im GH-1 Gen entsteht ein biologisch inaktives Wachstumshormon, das am Rezeptor keine Wirkung auslöst (Besson et al., 2005; Millar et al., 2003; Takahashi et al., 1996; Takahashi et al., 1997). Die Stimulation von IGF-1 durch exogen zugeführtes Wachstumshormon im IGF-1 Generationstest ist normal möglich.

1.4.6 Wachstumshormon-Insensitivität

Patienten mit Wachstumshormon-Insensitivität haben niedrige IGF-1 und IGFBP-3-Serumkonzentrationen neben einer normalen oder erhöhten Konzentration des Wachstumshormons (Buckway et al., 2001). Die Wachstumshormon-Insensitivität wird mit molekularen Defekten in Verbindung gebracht. Die Insensitivität kann durch Mutation des Gens für den Wachstumshormonrezeptor zustande kommen, diese Form wird als Laron-Syndrom bezeichnet (Arman et al., 2010; Laron et al., 1966; Woods et al., 1997). Genetische Defekte im Verlauf des Signalwegs, der durch Wachstumshormon vermittelt wird, können ebenfalls eine Wachstumshormon-Insensitivität verursachen. Die Wirkung des Wachstumshormons wird nach der Bindung an den Wachstumshormonrezeptor und dessen Dimerisierung durch die Aktivierung einer Janus-Kinase, die wiederum mit dem STAT-Signalweg (Signal Transducer and Activator of Transcription) verbunden ist, vermittelt. Diese Ereignisse führen zur Aktivierung der Transkription des IGF-1 Gens und der Modulation der Genexpression weiterer wachstumsregulierender Moleküle. So kann eine Mutation von JAK 2 (Janus-Kinase 2) und STAT 5b (Signal Transducer and Activator of Transcription 5b) ein Hindernis in diesem Signalweg darstellen (Hwa et al., 2004; Kofoed et al., 2003). Des Weiteren können Deletionen und Mutationen des IGF-1 Gens zu einer fehlenden Vermittlung der Wirkung des Wachstumshormons führen (Walenkamp et al., 2005).

1.4.7 Diagnostik des Wachstumshormonmangels

Eine Körperhöhe unter -2 SD und/oder ein perzentilenflüchtiges Wachstum (Wachstumsgeschwindigkeit unter -1 SD) sollten Anlass zu einer weiteren ausführlichen Diagnostik sein. Nach dem Ausschluss sämtlicher organischer Ursachen und psychosozialer Belastungssituationen werden zur initialen Abklärung des Wachstumshormonmangels IGF-1

und IGFBP-3 bestimmt. Liegen diese Serumparameter unterhalb des Normbereichs, sind weitere Untersuchungen zur Abklärung eines Wachstumshormonmangels notwendig. Die weiterführende Diagnostik beinhaltet die Durchführung von Wachstumshormonstimulationstests, die mit einer Reihe unterschiedlicher Substanzen wie Arginin, Insulin, Clonidin und L-Dopa möglich sind (Binder, 2009). Zusätzlich kann zur Diagnostik der Neurosekretorischen Dysfunktion die Spontansekretion des Wachstumshormons über unterschiedliche Zeitintervalle von 6 bis 8, 12 oder 24 Stunden gemessen werden (Bierich et al., 1989; Bierich et al., 1985; Binder, 2009). Die Tabelle 3 zeigt verschiedene Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Achse mit den zugehörigen Ergebnissen der Labordiagnostik.

Table 3: Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-IGF-1 Achse und Labordiagnostik (modifiziert nach (Ranke, 2007b))

Ätiologie	STH	IGF-1/ IGFBP-3	STH-Sekretion (Stimulationstests)	STH- Spontan- Sekretion
Hypophysärer STH-Mangel	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
NSD	niedrig	niedrig	normal	niedrig
Bioinaktives STH	normal-hoch	niedrig	normal	normal
IGF-1 Mangel	hoch	niedrig	hoch	hoch

Sehr häufig sind Wachstumsstörungen mit einer Retardierung des Handskeletalters verbunden, sodass auch ein Röntgenbild der linken Hand unter Einschluss des distalen Endes von Radius und Ulna zur Beurteilung des Knochenalters angefertigt wird.

Eine Magnetresonanztomographie kann morphologische Veränderungen wie die Aplasie oder Hypoplasie der Adenohypophyse, die Ektopie der Neurohypophyse oder die Unterbrechung des Hypophysenstiels aufdecken. Dies kann ein deutlicher Hinweis auf das Vorliegen eines Wachstumshormonmangels sein. Außerdem gibt sie Aufschluss über intrakranielle Prozesse wie zum Beispiel über das Vorliegen eines Craniopharyngeoms (Dattani & Preece, 2004). Daher ist sie bei Nachweis eines Wachstumshormonmangels erforderlich.

Die Initiierung molekulargenetischer Untersuchungen zum Ausschluss einer Mutation im Bereich der Hypothalamus-Hypophysen-IGF-1 Achse (z.B. Prop-1, Pit-1) ist sinnvoll, wenn gewisse Kriterien erfüllt sind: die Wachstumsstörung hat sich früh manifestiert, es liegt ein

extremer Kleinwuchs vor (< -3 SD), die Familienanamnese ist positiv, die Wachstumshormonsekretion in den Stimulationstests ist sehr niedrig, die Konzentrationen von IGF-1 und IGFBP-3 sind ebenfalls stark erniedrigt und zusätzliche Hypophysenausfälle (Prolaktin, TSH, Gonadotropine, ACTH) liegen vor.

1.5 Wachstumshormontherapie

Da es sich bei der Wachstumshormontherapie um eine kostenintensive und langandauernde Therapie mit täglichen Injektionen handelt, ist die Therapieindikation sorgfältig zu prüfen. Der psychosoziale Stress für das kleinwüchsige Kind und dessen Familie aufgrund mangelnder Anerkennung und Unterschätzung ist Gegenstand vieler Untersuchungen. Nicht nur der Kleinwuchs an sich, sondern das Auftreten anderer Krankheitsmerkmale (physische Auffälligkeiten etc.) haben einen negativen Einfluss auf die psychologische Adaptation und die Lebensqualität der Kinder (Sandberg & Voss, 2002).

1.5.1 Ziel der Wachstumshormontherapie

Die Therapie mit Wachstumshormon hat vier Hauptziele: (1) Die Körperhöhe im Normbereich sollte so schnell wie möglich erzielt werden, (2) die Erwachsenenhöhe sollte im Normbereich liegen, (3) das Therapierisiko sollte minimal sein, (4) die Therapieziele sollten mit möglichst geringem Kostenaufwand erreicht werden (Ranke & Lindberg, 2009).

1.5.2 Zugelassene Indikationen zur Therapie mit Wachstumshormon

Die zugelassenen Indikationen zur Wachstumshormontherapie sind in Tabelle 4 zusammengestellt (Hindmarsh & Dattani, 2006; Quigley, 2007)

Tabelle 4: Indikationen zur Wachstumshormontherapie, * (nur USA)

Diagnosen
Hypophysärer Wachstumshormonmangel
Hypothalamischer Wachstumshormonmangel (NSD)
Chronische Niereninsuffizienz
Ullrich-Turner-Syndrom
Small for Gestational Age (SGA)
SHOX-Mutation
Idiopathischer Kleinwuchs*
Prader-Willi-Syndrom
Noonan-Syndrom*

1.5.3 Nebenwirkungen der Wachstumshormontherapie

Im Falle einer Substitutionstherapie mit Wachstumshormon zum Beispiel bei Kindern mit Wachstumshormonmangel sind in der Regel keine Nebenwirkungen zu erwarten, da das fehlende Wachstumshormon in physiologischer Dosis ersetzt wird. Bei Kindern mit einer normalen Wachstumshormonsekretion, wie Patienten mit Ullrich-Turner-Syndrom und SGA wird die Therapie mit supraphysiologischen Dosen durchgeführt. In diesen Gruppen wurden periphere Ödeme und ein Pseudotumor cerebri häufiger beobachtet (Malozowski et al., 1993; Wilton, 2007b). Diese unerwünschten Wirkungen verschwinden in der Regel unter fortgesetzter Therapie, eventuell nach Dosisreduktion.

Die Therapie mit höher dosiertem Wachstumshormon kann im Sinne einer Insulinresistenz einen Anstieg des Nüchterninsulinspiegels verursachen, diese Befunde sind nach Absetzen der Therapie bei zuvor unauffälliger Insulin-Sekretion aber rückläufig (Van Pareren et al., 2002). Fälle einer Epiphysiolysis capitis femoris wurden beschrieben, zu deren Risikofaktoren Wachstumsschübe zählen (Blethen & Rundle, 1996; Rappaport & Fife, 1985). Das häufigere Auftreten von Craniopharyngeom-Rezidiven oder anderen Hirntumoren unter oder kurz nach der Therapie ließ sich am großen Patientenkollektiv nicht bestätigen (Swerdlow et al., 2000; Wilton, 2007a). Ein erhöhtes Risiko von Tumorerkrankungen wie zum Beispiel dem Hodgkin-Lymphom und dem Kolon-Karzinom wird immer wieder diskutiert, ist aber bisher nicht nachgewiesen (Hindmarsh & Dattani, 2006). Insgesamt sind die Nebenwirkungen als nicht gravierend einzustufen und stehen in sehr günstigem Verhältnis zum Nutzen der Wachstumshormontherapie (Hauffa, 2008; Tanaka et al., 2002).

1.6 Prädiktionsmodelle

Die Entwicklung und Anwendung von Prädiktionsmodellen ist ein Versuch mittels definierter Variablen das Ansprechen auf eine Wachstumshormontherapie vorherzusagen. Dies soll das Anpassen der Therapie und der Dosis zu Therapiebeginn auf die Bedürfnisse des jeweiligen Patienten erleichtern. Zusätzlich sollen die Modelle zur realistischen Einschätzung des Therapieergebnisses beitragen (Ranke & Lindberg, 2009).

1.6.1 IGF-1 Generationstest

Der IGF-1 Generationstest wurde in den achtziger Jahren als dynamischer Test entwickelt, um Störungen der Wachstumshormon-IGF-1-Achse näher zu definieren. Er dient seitdem als qualitativer und prognostischer Test für ein Ansprechen auf die Wachstumshormontherapie (Rudman et al., 1981; Schwarze et al., 1999). Die basalen Serumkonzentrationen von IGF-1 und IGFBP-3 bei Kindern mit Wachstumshormonmangel, Wachstumshormon-Insensitivität und idiopathischem Kleinwuchs sind oft nicht eindeutig und können überlappen. Daher kann die Differenzierung zwischen den Erkrankungen schwierig sein. Der Test eignet sich, um bei Patienten mit Kleinwuchs und erniedrigten Wachstumsfaktoren trotz normaler oder sogar erhöhter Wachstumshormonsekretion die Antwortfähigkeit und Sensitivität des IGF-1 Systems auf die exogene Wachstumshormonapplikation zu prüfen. Dies gilt vor allem für die Diagnosen des bioinaktiven Wachstumshormons (Besson et al., 2005; Travaglino et al., 2006) und der Wachstumshormoninsensitivität. Letzere beruht auf Mutationen des Wachstumshormonrezeptors (Laron et al., 1966; Savage et al., 1993). Der IGF-1 Generationstest baut auf der Vorstellung auf, dass die standardisierte Exposition mit Wachstumshormon zu einer standardisierten Änderung der IGF-1 Konzentration im Blut führt. Bei IGF-1-Mangel kann er somit Hinweise geben, ob dieser Mangel sekundär, das heißt durch die fehlende Stimulation durch Wachstumshormon bedingt ist oder ob es sich um ein primäres Fehlen von IGF-1 handelt. Die klinische Bedeutung des IGF-1 Generationstests - insbesondere als prognostischer Test - wird in der Literatur kontrovers diskutiert.

1.6.2 Knemometrie

Die Knemometrie wurde 1983 etabliert. Es handelt sich dabei um eine nicht-invasive Methode zur präzisen Unterschenkellängenmessung. Die Messung erfolgt mit dem Knemometer (Abbildung 3). Der Patient kann auf dessen Sitzfläche Platz nehmen und die

Distanz zwischen Knie und Ferse des rechten Beines wird gemessen. Das bedeutet, dass die Messung die Länge der Tibia, das Kniegelenk, die Breite des distalen Femur, Talus, Calcaneus und alles umliegende Gewebe wie Muskeln und Weichteile umfasst. Veränderungen in diesen Geweben können ebenso wie eine Größenzunahme an der Epiphysenfuge die Messung variieren (Hermanussen et al., 1988). Der Messfehler liegt aber nur zwischen 0,09 mm (Valk, 1983) und 0,16 mm (Hermanussen et al., 1988). Hermanussen et al. untersuchten die Veränderung der Unterschenkellänge nach einer einmaligen intramuskulären Injektion von Wachstumshormon innerhalb von 24 Stunden und stellten einen signifikanten Anstieg der Unterschenkellänge im Millimeterbereich in 80% der Fälle fest (Hermanussen et al., 1985). Die Knemometrie wird im Rahmen des IGF-1 Generationstests benutzt, um mögliche Veränderungen der Unterschenkellänge während der viertägigen Applikation von Wachstumshormon als biologisches Korrelat der Wirkung des Wachstumshormons und seiner Mediatoren präzise zu erfassen. Die Eignung der Knemometrie als prognostischer Marker der Wachstumshormonwirkung ist bislang noch nie untersucht worden.



Abbildung 3 a) und b): Knemometer des Hormonzentrums für Kinder und Jugendliche am UKSH, Campus Kiel

1.6.3 Weitere Prädiktionsmodelle

Zur Prädiktion der Wachstumsrate im ersten Therapiejahr bei Kindern mit idiopathischem Wachstumshormonmangel haben Ranke et al. zwei mathematische Modelle aufgestellt, die

verschiedene Faktoren beinhalten. Diese sind unter anderem die Ergebnisse der Wachstumshormonstimulationstests, das chronologische Alter bei Therapiebeginn, die Wachstumshormondosis und das Gewicht zu Therapiebeginn. Das erste Modell erklärt 61% und das zweite Modell 45% der Variabilität des Wachstumsverlaufs im ersten Therapiejahr (Ranke et al., 1999). Somit kann der Verlauf des Wachstums im ersten Therapiejahr teilweise, aber nicht vollständig vorhergesagt werden. Ähnlich dem vorangehenden Modell wurde versucht, für Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom ein Ansprechen auf die Therapie vorherzusagen. Dieses Modell umfasste unter anderem Variablen wie die Wachstumshormondosis, das chronologische Alter zu Therapiebeginn und das Gewicht zu Therapiebeginn. Dieses Modell erklärt 46% der Variabilität des Wachstumsverlaufs im ersten Therapiejahr (Ranke et al., 2000a). Ebenso erstellten Südfeld et al. ein Modell, welches zur Vorhersage der Wachstumsrate im ersten Therapiejahr von Kindern mit idiopathischem Wachstumshormonmangel dient. Dieses erklärt 23,95% der Variabilität der Wachstumsrate im ersten Therapiejahr (Südfeld et al., 2000). De Ridder et al. entwickelten zum einen Prädiktionsmodelle für untermäßig geborene Kinder (SGA), um die Körperhöhe zu Pubertätsbeginn vorauszusagen (de Ridder et al., 2008). Zum anderen entwickelte die gleiche Gruppe ein Prädiktionsmodell für Kinder mit Wachstumshormonmangel zur Prädiktion der Erwachsenenhöhe (de Ridder et al., 2007). Das Modell, welches die Körperhöhe von SGA-Patienten zu Pubertätsbeginn voraussagen soll, erklärt 57% der Variabilität der Körperhöhe zu Pubertätsbeginn. Parameter wie die elternabhängige Zielgröße, die Wachstumshormondosis und die Körperhöhe zu Therapiebeginn zeigten einen Einfluss in diesem Modell. Das Prädiktionsmodell für Kinder mit Wachstumshormonmangel enthielt unter anderem Variablen wie die Körperhöhe zu Therapiebeginn, die elternabhängige Zielgröße und das Knochenalter. Es erklärt 37% der Variabilität der Erwachsenengröße in Bezug auf präpubertäre Kinder und 41% der Variabilität der Erwachsenenhöhe in Bezug auf pubertäre Kinder.

Rauch et al. haben die Marker des Knochen- und Kollagenmetabolismus Desoxypyridolin und Hydroxylysin und dessen Glykoside im Urin gemessen und mit dem Ansprechen auf die Therapie in Beziehung gesetzt. Es gibt Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Marker und einem Anstieg der Wachstumsrate. Zur Prädiktion des Therapieansprechens und zur Absicherung klinischer Entscheidungen können sie jedoch nicht dienen (Rauch et al., 2002).

In einem pharmakogenetischen Ansatz wurde der Zusammenhang zwischen den Polymorphismen des Wachstumshormonrezeptors (Growth Hormone Receptor, GHR) und

dem Therapieansprechen ausgewertet. Eine Arbeitsgruppe untersuchte den Effekt der Exon 3-Minus Isoform des GHR (d3-GHR) unter der Wachstumshormontherapie bei Kindern mit idiopathischem Kleinwuchs und SGA-Patienten. Kinder mit der Exon 3-Minus Isoform zeigten eine 1,7 bis 2-fach höhere Akzeleration der Wachstumsgeschwindigkeit als Kinder der Vergleichsgruppe (Dos Santos et al., 2004). Toyoshima et al. versuchten, dieses verbesserte Ansprechen im IGF-1 Generationstest zu zeigen. Sie führten bei Kindern mit idiopathischem Kleinwuchs, bei denen der Exon 3-Rezeptorstatus bekannt war, einen IGF-1 Generationstest durch. Es zeigte sich, dass der Anstieg der IGF-1 SDS bei Kindern mit einer Exon 3-Minus Isoform signifikant höher war als bei anderen Isoformen (Toyoshima et al., 2007). In einer Untersuchung von Patienten mit UTS und SGA-Patienten wiesen Binder et al. nach, dass diese Patientengruppen mit einer Exon 3-Minus Isoform ein besseres Ansprechen auf die Therapie zeigten (Binder et al., 2006). Blum et al. zeigten im Gegensatz dazu, dass bei Patienten mit einem isolierten Wachstumshormonmangel die Exon 3-Minus Isoform des Wachstumshormonrezeptors keinen Einfluss auf das Ansprechen auf eine Wachstumshormontherapie hat (Blum et al., 2006).

1.7 Fragestellung

Das individuelle Ansprechen auf eine Wachstumshormontherapie und der Wachstumsverlauf sowie der Therapieerfolg bezogen auf die Körperhöhe zu Therapieende sind bei kleinwüchsigen Patienten mit verschiedenen Ursachen des Kleinwuchses schwer vorauszusagen. Sowohl die diagnostischen Maßnahmen am Kind sind aufwändig und vielfach invasiv (Blutentnahmen, Testungen) als auch die anschließende Therapie, die zudem mit täglichen Injektionen und sehr hohen Kosten verbunden ist. Die vorliegende Arbeit untersucht die Rolle des IGF-1 Generationstests und der Knemometrie sowie weitere auxologische und biochemische Parameter der regulären Diagnostik als Prädiktoren für den Erfolg einer Wachstumshormontherapie in Bezug auf die erreichte Körperhöhe zu Therapieende in einem Zentrum für Wachstumsstörungen, der Universitätsambulanz Kiel. Dazu werden die entsprechenden Daten der Patienten mit Kleinwuchs, die mit Wachstumshormon behandelt worden sind und eine Endlänge im Sinne einer „Near Adult Height“ erreichten mittels Regressionsanalysen untersucht um Prädiktionsmodelle aufzustellen.

Für diese Arbeit ergeben sich folgende Fragestellungen:

- 1.) Charakterisierung der Diagnostik, Therapie und Outcome bei Wachstumsstörungen mit Wachstumshormontherapie in einer der deutschlandweit größten, überregionalen kinderendokrिनologischen Zentren, das Hormonzentrum für Kinder und Jugendliche am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel.
- 2.) Hat der zu Therapiebeginn durchgeführte IGF-1 Generationstest inklusive der Knemometrie einen prognostischen Wert in Bezug auf den Therapieerfolg?
- 3.) Gibt es neben dem IGF-1 Generationstest und der Knemometrie weitere Parameter die das Therapieergebnis beeinflussen?
- 4.) Lassen sich aus den Ergebnissen der Regression Prädiktionsmodelle erstellen, die Ergebnisse bekannter Modelle reproduzieren?

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Erfassung des Patientenkollektivs

Die untersuchten Daten stammen aus dem Patientengut der Endokrinologischen Sprechstunde des Hormonzentrums für Kinder und Jugendliche am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, welche retrospektiv analysiert wurden. Recherchiert wurden Daten von Kindern, die mit Wachstumshormon behandelt wurden und die die Near Adult Height (NAH) erreicht hatten.

Alle Daten wurden ausschließlich und einheitlich von einer Person aus den Ambulanzakten, den Akten des Knemometrie-Archivs, des Knemometrie-Labors und den Befunden des Endokrinologischen Labors der Klinik für Allgemeine Pädiatrie in Kiel erhoben und berechnet. Die vorbestehenden Übersichtslisten des Knemometrielabors (die Liste „Jährliche Wachstumsraten STH-Patienten“ und die Liste „Mädchen bzw. Jungen mit Kleinwuchs unter STH-Therapie“) dienten der Identifikation und der Suche der zu erfassenden Patienten und der Erhebung von Wachstumsraten vor der Therapie und der Wachstumsrate im ersten Therapiejahr. Sie enthielten 487 Patienten, die mit Wachstumshormon behandelt wurden.

Ausgehend von den Dokumentationslisten „Jährliche Wachstumsraten-Patienten unter STH-Therapie“ (Stand: 28.02.2010) und „Mädchen bzw. Jungen mit und ohne Kleinwuchs“ (Stand: 3.12.2009) wurden in den Archiven der Kinderklinik Kiel die Patienten mit abgeschlossener STH-Therapie und NAH gesucht. In diesen Listen fanden sich auch Patienten der Jahrgänge 1963, 1965, 1967, 1968, 1971 und 1973 bis 1979. Bei einem Teil dieser Patienten ist davon auszugehen, dass sie vor 1985 mit humanem Wachstumshormon behandelt wurden. Zusätzlich war ein großer Teil dieser Akten nicht auffindbar. Diese Patienten wurden nicht in das Regressionsmodell aufgenommen.

Die Erstellung des Kollektivs für das Regressionsmodell ergab sich folgendermaßen (Abbildung 4): Die Patienten mit vollständiger auxologischer Dokumentation sowie knemometrischen Messdaten und weitestgehend vollständiger Diagnostik vor Therapiebeginn (vor allem IGF-1-Generationstest in Verbindung mit Knemometrie) wurden dokumentiert. Die Akten von insgesamt 68 Patienten konnten nicht aufgefunden werden. 18 Patienten schieden aufgrund fehlender Dokumentation der Endlänge/NAH aus. Bei diesen Patienten handelte es sich unter anderem um Patienten bei denen eine schlechte Compliance

dokumentiert war. Diese stellten sich im Verlauf nicht wieder in der Ambulanz vor. Zu einem weiteren Teil wurde die Behandlung der Patienten an einem anderen Haus weitergeführt, da die Familie umzog.

Bei weiteren 7 Patienten fehlten die Angaben zur Diagnostik vor Therapiebeginn, da diese auswärtig erfolgte. 75 Patienten erhielten im Rahmen der Diagnostik nicht den standardisierten IGF-1 Generationstest oder *keinen* IGF-1-Generationstest. Beispielsweise wurde der IGF-1 Generationstest über einen längeren Zeitraum durchgeführt (7 Tage, 14 Tage) oder es wurde direkt mit einer probatorischen Therapie (3 Monate, 6 Monate) begonnen. Bei diesem Anteil handelt es sich zum Großteil um Patienten, die an Studien teilnahmen (Kabi-Studie, Combi-Biss-Studie, SGA-Studien, NVSS-Studie). Aufgrund mangelnder Vergleichbarkeit mit dem Großteil der getesteten Patienten wurden diese Patienten nicht in das Patientenkollektiv für das Regressionsmodell aufgenommen.

1996 kam es zu einer Umstellung des Testassay für IGF-1 im kinderendokrिनologischen Labor des Hormonzentrums für Kinder und Jugendliche des UKSH in Kiel. Die Bestimmung von IGF-1 erfolgt seitdem mit dem Radioimmunoassay von Mediagnost. Um Vergleichbarkeit der Testergebnisse der Patienten zu gewährleisten, wurden die Patienten, deren IGF-1 vor 1996 gemessen wurde, ausgeschlossen. Das IGFBP-3 wurde durch den IGFBP-3 RIA-CT serienmäßig erst ab Juli 1997 bestimmt.

Bei fünf Patienten handelte es sich um Adoptivkinder, die Erhebung der Elternkörperhöhen konnte hier also nicht erfolgen. Die Daten dieser Patienten konnten für die Regressionsanalyse nicht verwendet werden.

Insgesamt vier Patienten wurden ausgeschlossen, da ihre Diagnose keiner größeren Diagnosegruppe zugeordnet werden konnte. Dabei handelte es sich um Patienten, die mit Wachstumshormon behandelt wurden aufgrund eines Prader-Willi-Syndroms (1 Junge), eines dysproportionierten Kleinwuchses (2 Jungen) und eines Alport-Syndroms (1 Mädchen).

So ergaben sich 251 Patienten (119 Mädchen, 132 Jungen), die zur Erstellung der Regressionsmodelle herangezogen werden konnten. Untersucht wurden Kinder der Geburtsjahrgänge 1982 bis 1995. Der Therapiebeginn der Patienten lag im Zeitraum von 01/1996 bis 12/2006, das Therapieende bzw. das Erreichen der NAH im Zeitraum von 02/2000 bis 01/2010.

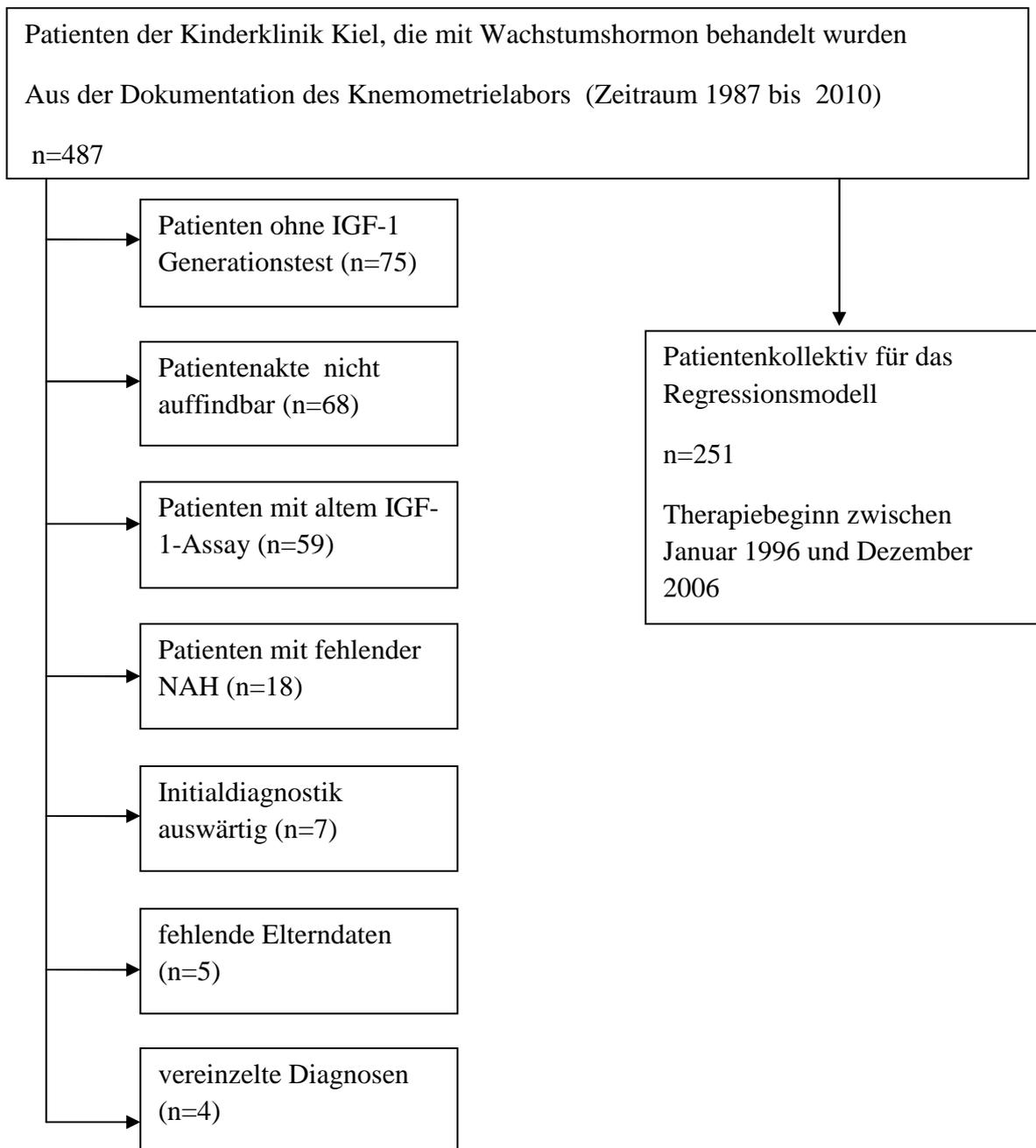


Abbildung 4: Darstellung des Patientenkollektivs/Recherche

2.1.2 Datenerhebung

In der folgenden Tabelle werden die Variablen der Patienten zusammengefasst, die zur Untersuchung erhoben und berechnet wurden. Pro Fall wurden bis zu 64 Variablen erhoben bzw. berechnet (z.B. SDS). Diese setzten sich zusammen aus allgemeinen Daten,

anamnestischen Daten, Befunden und therapeutischen Maßnahmen und sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Erhobene und berechnete Variablen

1. Fallnummer
2. Geburtsdatum
3. Geschlecht
4. Diagnose
5. Therapiebeginn Datum
6. Chronologisches Alter zu Therapiebeginn in Jahren
7. Körperhöhe (cm) zu Therapiebeginn
8. SDS der Körperhöhe zu Therapiebeginn
9. Gewicht zu Therapiebeginn (kg)
10. BMI zu Therapiebeginn (kg/m ²)
11. BMI SDS zu Therapiebeginn
12. Knochenalter (Jahre), radiologisch befundet
13. Knochenalter (Jahre), kinderendokrinologisch befundet
14. Datum des Knochenalter-Befundes
15. Retardierung des Knochenalters (Jahre)
16. Relative KA-Retardierung [(KA-CA)/CA]
17. Datum der Körperhöhenfeststellung nach 1. Therapiejahr
18. Chronologisches Alter nach 1. Therapiejahr
19. Körperhöhe nach 1. Therapiejahr (cm)
20. SDS der Körperhöhe nach 1. Therapiejahr
21. Datum Feststellung der NAH (near adult height)
22. Chronologisches Alter bei NAH-Feststellung
23. NAH (cm)
24. SDS der NAH
25. Target height (TH) in cm
26. Target height SDS (TH-SDS)
27. SDS der Anfangshöhe – TH SDS
28. SDS der NAH – TH SDS
29. WR prätherapeutisch (cm/Jahr)
30. WR-SDS prätherapeutisch
31. WR des ersten Therapiejahres (cm/Jahr)
32. WR-SDS des ersten Therapiejahres
33. ΔHeight gain SDS (SDS Endhöhe - SDS der Anfangshöhe)
34. Δ Height gain SDS 1. Therapiejahr (SDS Höhe 1. Therapiejahr-SDS Anfangshöhe)
35. Datum des IGF-1 Generationstests (Therapiebeginn)
36. IGF-1 basal, Tag1, IGF-1 Generationstest (ng/ml)
37. IGF-1 SDS basal, Tag 1, IGF-1 Generationstest
38. IGFBP-3 basal, Tag 1, IGF-1 Generationstest (ng/ml)
39. IGFBP-3 SDS basal, Tag 1, IGF-1 Generationstest
40. IGF-1, nach 4 Tagen STH, IGF-1 Generationstest (ng/ml)

41. IGF-1 SDS stimuliert, nach 4 Tagen STH, IGF-1 Generationstest
42. IGFBP-3, nach 4 Tagen STH, IGF-1 Generationstest (ng/ml)
43. IGFBP-3 SDS, nach 4 Tagen STH, IGF-1 Generationstest
44. IGF-1 nach 1. Therapiejahr (ng/ml)
45. IGF-1 SDS nach 1. Therapiejahr
46. IGFBP-3 nach 1. Therapiejahr (ng/ml)
47. IGFBP-3 SDS nach 1. Therapiejahr
48. Prozentualer Anstieg von IGF-1 im IGF-1 Generationstest
49. Prozentualer Anstieg von IGFBP-3 im IGF-1 Generationstest
50. Δ IGF-1 SDS im IGF-1 Generationstest (IGF-1 SDS stimuliert – IGF-1 SDS basal)
51. Δ IGFBP-3 SDS im IGF-1 GT (IGFBP-3 SDS stimuliert- IGFBP-3 SDS basal)
52. Maximaler Peak im Arginininfusionstest (STH in ng/ml)
53. Maximaler Peak im Insulin-Hypoglykämie-Test (STH in ng/ml)
54. Nachtprofil, Flächenintegral STH (ng*min/ml)
55. Letzte Knemometrierate vor IGF-1 Generationstest (mm/Wo)
56. Anstieg Knemometrierate nach 4 Tagen STH im IGF-1 Generationstest (mm/Wo)
57. Knemometrierate nach dem 1. Therapiejahr (mm/Wo)
58. Startdosis STH (μ g/kg KG/d)
59. Dosis STH nach 1. Therapiejahr (μ g/kg KG/d)
60. Therapiedauer (Jahre)
61. Pubertätsstatus vor Therapiestart Mädchen: Brustentwicklungsstadium nach Tanner
62. Pubertätsstatus vor Therapiestart Jungen: Testisvolumen rechter Hoden (ml) Prader
63. Pubertätsstatus vor Therapiestart Jungen: Testisvolumen linker Hoden (ml) Prader
64. Menarchealter bei Mädchen (Jahre)

2.1.3 Diagnosen

In dem Patientenkollektiv versammelten sich die Diagnosen Neurosekretorische Dysfunktion, hypophysärer Kleinwuchs, bioinaktives Wachstumshormon, die man dem Oberbegriff Wachstumshormonmangel zuordnen kann. Außerdem beinhaltet die Gruppe Patienten mit der Diagnose Small for Gestational Age, Ullrich-Turner Syndrom und Panhypopituitarismus.

2.1.4 Pubertät

Bei der Untersuchung der Patienten vor Therapiebeginn wurde der Pubertätsstatus erhoben. Hatten die Mädchen einen Befund B2 nach Tanner (Thelarche) und größer, so wurden sie als pubertär gewertet. Die Jungen haben mit einem Testisvolumen von mindestens 4 ml die Pubertät erreicht (Gonadarche).

2.1.5 Therapie

Alle Patienten wurden mit rekombinantem humanem Wachstumshormon verschiedener

Hersteller behandelt. Die Dosis in $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht (KG)/Tag (d) wurde zu Therapiebeginn und nach dem ersten Therapiejahr festgehalten. Das Wachstumshormon wurde täglich vor dem Schlafengehen subcutan appliziert. In der Dokumentation der Dosis fehlten bei drei Patienten die Werte der Startdosis und bei drei Patienten die Werte der Dosis nach dem ersten Therapiejahr.

2.2 Messung und Berechnung auxologischer Parameter

Die SDS für die Körperhöhen, BMI und die elternabhängige Zielgröße wurden mit Hilfe des Programmes KIGS Auxology, Version 1.0, 2003 der Firma Pfizer berechnet.

2.2.1 Körperhöhe und Körpergewicht

Die Körperhöhe des stehenden Kindes in cm wurde am Stadiometer des Knemometriellabors des Hormonzentrums für Kinder und Jugendliche des UKSH, Campus Kiel gemessen. Das Körpergewicht wurde auf der Waage des Knemometriellabors festgestellt. Für die Angabe der Körperhöhe in SDS wurden die Normwerte nach Brandt verwendet (Brandt & Reinken, 1988; Reinken et al., 1980). Das Δ Height gain SDS wurde für die Therapiedauer mit Wachstumshormon berechnet sowie für das erste Therapiejahr. Das Δ Height gain SDS berechnete sich wie folgt:

$$\Delta \text{ Height gain SDS} = \text{SDS}_{\text{NAH}} - \text{SDS}_{\text{Anfangshöhe}}$$

$$\Delta \text{ Height gain SDS 1. Therapiejahr} = \text{SDS}_{\text{Höhe nach 1. Therapiejahr}} - \text{SDS}_{\text{Anfangshöhe}}$$

2.2.2 Near Adult Height

Die Patienten wurden zumeist bis zum Erreichen der Near Adult height (NAH) oder Endlänge therapiert. Die NAH wurde angenommen, wenn der Höhenzuwachs des Kindes unter 2 cm/Jahr fiel (Lindberg, 2007).

2.2.3 Body Mass Index

Der Body Mass Index [$\text{Gewicht}(\text{kg})/\text{Körperhöhe}^2(\text{m}^2)$] beschreibt das Verhältnis zwischen Gewicht und Körperhöhe. Für die Angabe des BMI in SDS wurden die Normwerte nach Cole verwendet (Cole et al., 2000).

2.2.4 Wachstumsrate

Zur Berechnung der Wachstumsrate wurden zwei Messungen der Körperhöhe (frühe Messung: Körperhöhe 1, späte Messung: Körperhöhe 2) über einen definierten mehrmonatigen Zeitraum benötigt (mindestens sechs Monate). Die Differenz (cm) wurde durch die Anzahl der Monate des Beobachtungszeitraums dividiert und mit 12 multipliziert.

$$WR \text{ (cm/Jahr)} = \frac{(\text{Körperhöhe2} - \text{Körperhöhe1})}{\text{Anzahl der Monate}} * 12$$

Gleichung 1: Wachstumsrate

Normwerte und Abweichungen wurden nach den Wachstumskurven nach Reinken angegeben (Reinken & van Oost, 1992). Die Wachstumsrate des Jahres vor der Therapie und die Wachstumsrate des ersten Therapiejahres mit Wachstumshormon wurde dokumentiert. In der Dokumentation fehlten 10 Werte für die prätherapeutische Wachstumsrate.

2.2.5 Zielgröße (“Target Height”)

Die Zielgröße (target height, TH) nach Tanner wird als die theoretisch erreichbare Körperhöhe in Abhängigkeit der Körperhöhe der Eltern verstanden (Tanner et al., 1970). Sie wird auch als genetische Zielgröße (genetischer Zielgrößenbereich) bezeichnet. Sie berechnet sich nach Tanner folgendermaßen:

$$TH \text{ (Jungen)} = \frac{\text{Körperhöhe des Vaters} + \text{Körperhöhe der Mutter}}{2} + 6,5 \text{ cm} \pm 8,5 \text{ cm}$$

$$TH \text{ (Mädchen)} = \frac{\text{Körperhöhe des Vaters} + \text{Körperhöhe der Mutter}}{2} - 6,5 \text{ cm} \pm 8,5 \text{ cm}$$

Gleichung 2: Zielgröße Jungen und Mädchen (Tanner et al., 1970)

Das 95 %-Konfidenzintervall entspricht 8,5 cm.

2.2.6 Anpassung des Körperhöhen-SDS an die Zielgröße

Der Zielgrößen-SDS wird vom Körperhöhen-SDS subtrahiert, um einen SDS-Wert zu erhalten, der an die elterliche Zielgröße angepasst ist (Ranke, 2007c; Ranke, 2007d).
Beispiel: SDS der Anfangshöhe – TH-SDS = angepasster Höhen-SDS Anfangshöhe

$$(-2,19 \text{ SDS}) - (-1,18 \text{ SDS}) = -1,01 \text{ SDS}$$

$$\begin{aligned} \text{SDS der NAH} - \text{TH-SDS} &= \text{angepasster Höhen-SDS der NAH} \\ (-1,50 \text{ SDS}) - (-1,18 \text{ SDS}) &= -0,32 \text{ SDS} \end{aligned}$$

Der angepasste SDS-Wert wurde mit dem Körperhöhen-SDS bei Therapiebeginn und mit dem SDS der NAH berechnet.

2.2.7 Knochenalter

Das Knochenalter wurde anhand eines Röntgenbildes der linken Hand und der Handwurzel mit distaler Radius- und Ulnaepiphyse bestimmt. Das Wachstum des Kindes sowie die Pubertätsentwicklung korrelieren mit der Entwicklung des Knochens (Prader, 1975). Das Knochenalter gilt als Maß für die tatsächliche biologische Reife. Bei einer Wachstumsstörung kann das Knochenalter aus verschiedenen Gründen vom chronologischen Alter abweichen.

Es existieren zwei Methoden zur Bestimmung des Knochenalters. Bei der Methode nach Greulich und Pyle wird das vorliegende Röntgenbild einem möglichst identischen Röntgenbild aus einem Referenzatlas zugeordnet und das Knochenalter abgelesen (Greulich, 1959). Bei der Methode von Tanner und Whitehouse werden 20 Knochen der linken Hand herangezogen, das jeweilige Entwicklungsstadium bestimmt, nach Punkten bewertet und diese zur Berechnung des Knochenalters genutzt (Tanner et al., 1975). Bei beiden Methoden liegen methodische Einschränkungen vor. Insbesondere können interindividuelle Unterschiede in der Interpretation der Röntgenaufnahme zu verschiedenen Bewertungen führen. Bei den hier untersuchten Daten wurde das Röntgenbild der linken Hand einerseits vom Kinderradiologen befundet, wie auch vom Kinderendokrinologen. Letzterer errechnete anhand dessen auch die prospektive Endlänge des Kindes. Die Angabe der Knochenalterretardierung ergibt sich aus der Differenz des chronologischen Alters und des Knochenalters und wurde für alle Patienten, bei denen diese Untersuchung durchgeführt wurde, berechnet. Um eine tatsächliche Prognose hinsichtlich der Körperhöhe nach Abschluss des Wachstums unabhängig von den genetischen Vorgaben zu erstellen, kann mit Hilfe des aktuellen Knochenalters nach Greulich und Pyle das noch zu erwartende Wachstum abgeschätzt werden. Es existieren verschiedene Methoden, wobei die Methode nach Bayley und Pinneau ab einem Alter von sechs Jahren die gebräuchlichste ist (Bayley & Pinneau, 1952). Diese Methode bestimmt anhand von Tabellen den Prozentsatz der bereits erreichten Erwachsenenhöhe und lässt eine Wachstumsprognose zu, die als prospektive Endlänge bezeichnet wird. Für die Berechnung der Retardierung des Knochenalters wurde das

Knochenalter in Jahren von dem chronologischen Alter in Jahren subtrahiert. Der Nachweis einer Knochenalterretardierung ist ein diagnostischer Hinweis auf einen Wachstumshormonmangel.

2.3 Endokrinologische Diagnostik

2.3.1 Einzelparameter

Richtungsweisende Einzelparameter, die mit der Wachstumshormonsekretion korrelieren, sind IGF-1 und IGFBP-3. Da Wachstumshormon pulsatil sezerniert wird, ist es als Serumparameter zum diagnostischen Nachweis von verminderter oder erhöhter Hormonwirkung wenig geeignet. Die Parameter reflektieren die integrale Wachstumshormonsekretion der letzten 24-36 Stunden (Blum et al., 1993; Lamson et al., 1991). Des Weiteren dienen IGF-1 und IGFBP-3 als Instrument, um ein Ansprechen auf die Wachstumshormontherapie zu überprüfen und zur Kontrolle der Therapiesicherheit sowie der Compliance des Patienten (Ranke, 2007a). IGF-1 und IGFBP-3 sind bei einem Wachstumshormonmangel erniedrigt, beweisen allein jedoch noch nicht das Vorliegen eines solchen, sondern stellen eine Indikation zur weiteren endokrinologischen Diagnostik dar (Juul, 2007; Ranke et al., 2000b). Es ist zu beachten, dass Faktoren wie Dystrophie, Fasten, Hypothyreose, Hepatitis und chronische Niereninsuffizienz die IGF-1- und IGFBP-3-Konzentrationen beeinflussen können (Blum et al., 1993). Der SDS der IGF-1 und IGFBP-3 Werte wurden mithilfe des Programmes PedEndoLab des Endokrinologischen Labors des Hormonzentrums für Kinder und Jugendliche des UKSH, Campus Kiel errechnet. Die SDS-Werte beziehen sich auf den verwendeten IGF-1 RIA und IGFBP-3 RIA von Mediagnost und sind alters- und geschlechtsabhängig.

2.3.2 Pharmakologisch-dynamische Testverfahren

In Wachstumshormon-Stimulationstests wird mittels pharmakologischer Substanzen, die auf verschiedenen Ebenen des hypothalamisch-hypophysären Regelkreises eingreifen, die Sekretion von Wachstumshormon stimuliert (Shalet et al., 1998). Neben Arginin und Insulin können unter anderem Glucagon mit Propranolol, Clonidin und L-DOPA als Stimulans benutzt werden.

Die Konzentration des Wachstumshormons in den Stimulationstests und im Nachtprofil (Spontansekretion) wurde mittels IRMA (Immune radiometric assay, Adaltis) bestimmt. Die

Bestimmungen der Laborparameter wurden im kinderendokrinologischen Labor des Hormonzentrums für Kinder und Jugendliche des UKSH, Campus Kiel durchgeführt. Der Cut-Off-Wert für ein Ansprechen auf den verabreichten pharmakologischen Reiz lag im Kieler Labor der Arbeitsgruppe Pädiatrische Endokrinologie für alle Patienten dieser Arbeit bei 10 ng/ml.

2.3.2.1 Arginininfusionstest

Die Aminosäure Arginin stimuliert die Wachstumshormon-Sekretion durch α -adrenerge und serotoninerge Stimuli sowie durch Somatostatin-Suppression. Über einen venösen Zugang wurde dem nüchternen Kind 30 Minuten vor Start der Infusion Blut entnommen, dann erfolgte die Infusion von 0,5 g/kg KG L-Arginin-Hydrochlorid über 30 Minuten. Weitere Blutentnahmen erfolgten bei 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten nach Start der Infusion. Ein Maximum der Wachstumshormonkonzentration von ≥ 10 ng/ml schließt einen klassischen, hypophysären Wachstumshormonmangel, nicht aber eine Neurosekretorische Dysfunktion, aus.

2.3.2.2 Insulin-Hypoglykämietest

Die durch Insulin ausgelöste Hypoglykämie induziert über Stress und Substratmangel eine α -adrenerge Stimulation und supprimiert den Somatostatin-Tonus. Über einen venösen Zugang erfolgte morgens in nüchternem Zustand die Applikation von 0,1 IE /kg KG Normalinsulin. Die Zeitpunkte der Blutentnahmen: 30 Minuten vor Insulingabe und direkt nach der Insulinverabreichung (bei 0 Minuten) und dann 15, 20, 25, 25, 30, 45, 60, 90, 120 Minuten nach der Applikation (bei 20 und 25 Minuten nur Blutzucker-Bestimmung). Ein Verlaufsprotokoll wurde geführt, um Puls, Blutdruck und Hypoglykämiesymptome zu dokumentieren. Der Insulin-Hypoglykämietest sollte unter stationären Bedingungen durchgeführt werden, um eine kontinuierliche Überwachung zu gewährleisten, da die Gefahr einer Hypokaliämie und eines hypoglykämischen Krampfanfalls besteht (Shah et al., 1992). Der Test ist nur dann valide verwendbar, wenn der Blutzucker-Abfall mindestens 50% des Ausgangswertes beträgt bzw. auf ≤ 40 mg/dl ($\leq 2,2$ mmol/l) erfolgt. Ein klassischer hypophysärer Wachstumshormonmangel kann ausgeschlossen werden, wenn die Wachstumshormonkonzentration nach 30-45 Minuten auf ≥ 10 ng/ml ansteigt (Hindmarsh & Swift, 1995).

2.3.3 Wachstumshormon-Spontansekretion

Die Untersuchung der Wachstumshormon-Spontansekretion erfolgte in Form eines Nachtprofils. Es dient dem Nachweis eines regulativen Wachstumshormonmangels auf hypothalamischer Ebene (Neurosekretorische Dysfunktion) bei normalem Anstieg des Wachstumshormons in den Stimulationstests mit Arginin und Insulin. Da Wachstumshormon nachts pulsatil sezerniert wird, dient dessen Bestimmung in multiplen Proben über Nacht der Erfassung der spontanen Sekretion. Der Patient wurde stationär aufgenommen, die erste Nacht verbrachte er zur Gewöhnung an die Umstände auf der Station, der Test begann erst in der zweiten Nacht. Unmittelbar nach dem Einschlafen des Kindes wurde mit der Probenentnahme begonnen, da der erste und meist größte Wachstumshormon-Peak dann miterfasst werden konnte. Danach wurde alle 20 Minuten 1 ml Blut abgenommen, nachdem die ersten abgezogenen 0,5 ml verworfen wurden. Danach wurde mit einer heparinisierten NaCl-Lösung (250 ml NaCl 0,9% mit 2000 IE Heparin) nachgespült. Die Blutentnahmen wurden über mindestens sechs Stunden festen Schlafs durchgeführt. Ein Protokoll über den Schlafzustand des Kindes wurde angefertigt. Zur Beurteilung des Nachtprofils konnten das Wachstumshormon-Integral und der Wachstumshormon-Mittelwert berechnet werden. Es konnte eine Wachstumshormon-Pulsanalyse durchgeführt werden über die Zahl der Pulse, ihre Amplitude und die Pulsamplitudensumme. Für die hier vorliegenden Patienten wurde das Flächenintegral der Wachstumshormonsekretion in $\text{ng} \cdot \text{min}/\text{ml}$ dokumentiert. Die Interpretation der Testergebnisse erfolgte anhand der Normwerte nach Bierich, die in der Tabelle 6 wiedergegeben sind (Bierich et al., 1985). Die Diagnosen sind durch die Pubertätsstadien nochmals subklassifiziert.

Tabelle 6: Normwerte Wachstumshormonintegral im Nachtprofil (Bierich et al., 1985)

Norm	Integral ($\text{ng} \cdot \text{min}/\text{ml}$)	Range	Maximaler Einzelwert (ng/ml)
P1	4460	2000-6800	20
P3+P4	10200	6000-14000	52
KEV			
P1	2600	100-4500	
P2	3000	500-6000	
P3+P4	3800	1200-7800	
Klassischer Wachstumshormonmangel			
P1-P3	850	0-2000	10-15

2.3.4 IGF-1 Generationstest

Vor dem Beginn einer Therapie mit Wachstumshormon erfolgte morgens und nüchtern eine venöse Blutentnahme (Li-Heparin Plasma), bei der IGF-1 und dessen Bindungsprotein IGFBP-3 bestimmt wurden. Diese Werte des Wachstumshormon-naiven Kindes wurden als Ausgangswerte benutzt. Vier Tage lang wurde Wachstumshormon in einer vom Körpergewicht abhängigen Dosis (33 µg/kg KG/d) appliziert. Die subcutane Injektion sollte abends vor dem Schlafengehen durchgeführt werden. Am Morgen des fünften Tages wurde erneut eine venöse Blutentnahme durchgeführt, um wiederum die beiden Laborparameter IGF-1 und IGFBP-3 zu bestimmen. Der Anstieg der IGF-1 Konzentration wurde bei einem 1,5-fachen Anstieg als signifikant gewertet. Der prozentuale Anstieg nach 4 Tagen STH-Applikation von IGF-1 und IGFBP-3 wurde mittels des Programms PedEndoLab des kinderendokrिनologischen Labors des Hormonzentrums für Kinder und Jugendliche des UKSH, Campus Kiel berechnet. Des Weiteren wurde das Δ des Anstieges von IGF-1 SDS (IGF-1 SDS nach 4 Tagen STH – IGF-1 SDS vor STH) und IGFBP-3 SDS im IGF-1 Generationstest berechnet. IGF-1 und IGFBP-3 wurden jeweils mittels direktem RIA (Radio Immuno Assay; Mediagnost) bestimmt. Für jeden Patienten wurden die IGF-1- und IGFBP-3-Werte in ng/ml und in SDS im IGF-1 Generationstest am 1. Tag des Tests, also vor der ersten Wachstumshormonapplikation dokumentiert, sowie nach vier Tagen STH-Applikation und nach dem ersten Therapiejahr mit Wachstumshormon.

2.3.5 Knemometrie

Die Unterschenkellängen wurden stets mit demselben Knemometer von geschultem Personal erhoben. Im Rahmen des IGF-1 Generationstests wurde die Knemometrierate (KR) des Wachstumshormon-naiven Kindes in mm/Woche vor Applikation von Wachstumshormon, nach vier Tagen Wachstumshormon (mm/Wo) und die KR nach dem ersten Therapiejahr (mm/Wo) dokumentiert.

2.4 Statistik

2.4.1 Studiendesign

Vor der Datenanalyse wurde eine Beratung im Institut für Medizinische Informatik und Statistik (Direktor: Prof. Dr. rer. nat. M. Krawczak) der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel bei Herrn Dipl.-Math. Arne Jochens in Anspruch genommen, um sachgerechte statistische Methoden für das Erstellen eines Regressionsmodells zu erarbeiten und für die geplanten Berechnungen praktische Hilfestellung zu erhalten. Weitere Kontrollen des Regressionsmodells erfolgten im Laufe der Datenanalyse. Die statistischen Berechnungen sowie die Erstellung der Grafiken erfolgten mit dem Programm SPSS 16.

2.4.2 Standard-Deviation-Score (SDS)

Diese Größe gibt die Abweichung des jeweiligen Messwertes vom altersentsprechenden Mittelwert als Vielfaches der Standardabweichung vom Mittelwert an. Die Größe ist somit vom Alter und vom Geschlecht unabhängig zu interpretieren und errechnet sich wie folgt:

$$\text{SDS} = \frac{\text{Messwert} - \text{Mittelwert}}{\text{Standardabweichung des Mittelwertes}}$$

Gleichung 3: Standard Deviation Score

2.4.3 Imputation

Um die Regressionsanalyse mit möglichst vollständigen Daten durchführen zu können, mussten Werte einzelner Variablen geschätzt werden. Die Daten waren aufgrund nicht durchgeführter Messung (z.B. Arginininfusionstest) oder nicht auffindbarer Untersuchungsdokumentation teilweise unvollständig. Die folgende Tabelle 7 gibt einen Überblick über die betroffenen Variablen.

Tabelle 7: Imputierte Variablen

Variable	Anzahl fehlender Werte
IGFBP-3 basal, Tag 1, IGF-1 Generationstest (ng/ml)	17
IGFBP-3, nach 4 Tagen STH, IGF-1 Generationstest (ng/ml)	14
Prozentualer Anstieg von IGFBP-3 im IGF-1 Generationstest	20
Maximaler Peak Arginininfusionstest (GH in ng/ml)	24
Maximaler Peak im Insulin-Hypoglykämie-Test (GH in ng/ml)	35
Startdosis STH (µg/kg KG/d)	3
Dosis STH nach 1. Therapiejahr (µg/kg KG/d)	3
WR prätherapeutisch (cm/Jahr)	11

Bei den Werten für „IGFBP-3 basal“ und „IGFBP-3 stimuliert“ musste daraufhin ebenfalls der SDS geschätzt werden. Ein Imputationsverfahren besteht darin, fehlende Ausprägungen der Erhebungsmerkmale durch ein empirisches Lagemaß der beobachteten Ausprägungen zu ersetzen. In diesem Falle wurde der Mittelwert ausgewählt. So wurden die fehlenden Werte mit dem Mittelwert der jeweiligen Variablen ersetzt und für die fehlenden Werte eingesetzt.

Um Verzerrungen, die durch dieses Verfahren entstehen können zu erkennen, wurde in den Regressionsanalysen für die imputierten Werte eine zusätzliche Variable eingesetzt, welche jegliche ersetzte Werte der betreffenden Variablen kenntlich machte. Diese Variable war ausgeprägt durch 0 oder 1. 0 wenn der Wert nicht imputiert war und 1 für einen imputierten Wert. Diese Variable kann im Ergebnis der Regression anzeigen, ob die Imputation einen Einfluss auf das Modell ausübt. Um die Sicherheit des Verfahrens zu beurteilen, kann das Regressionsmodell ohne die Patienten mit imputierten Variablen berechnet werden, um zu überprüfen, ob die Ergebnisse konsistent sind.

2.4.4 Statistische Verfahren

2.4.4.1 Signifikanz

Ein Zweistichproben-t-Test für verbundene Stichproben wurde dann verwendet, wenn am selben Kollektiv zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten dieselben Parameter bestimmt wurden. Es wurde getestet, ob der Körperhöhen-SDS zu den verschiedenen Zeitpunkten signifikant unterschiedlich war. Ebenso wurde getestet, ob IGF-1, IGFBP-3 und Knemometrie im IGF-1 Generationstest signifikant anstiegen. Für IGF-1 und IGFBP-3 wurden der SDS und die Nativwerte in ng/ml untersucht. Ein Unterschied wurde dann als signifikant angesehen, wenn der p-Wert nicht größer als $p = 0,05$ war. Sehr signifikant ist ein Unterschied bei $p < 0,01$, hoch signifikant bei $p < 0,001$.

2.4.4.2 Univariate lineare Regression

Der Zusammenhang zwischen dem Zugewinn des SDS der Körperhöhe über die Therapie mit STH (Δ Height gain SDS) und verschiedenen Einflussgrößen wurde mittels des Korrelationskoeffizienten nach Spearman und Pearson und der univariaten linearen Regression ermittelt. Diese Methode wurde gewählt, um Variablen zu identifizieren, die möglicherweise einen Einfluss auf die Zielgröße haben, und um gezielt die diagnostischen Werkzeuge IGF-1 Generationstest und Knemometrie zu beurteilen.

$$Y = a + b * X + E$$

Gleichung 4: *Univariate lineare Regression (Caliebe et al., 2008)*

Y= Zielgröße

X= Einflussgröße

E= Zufallsfehler

a= Konstante

b= Regressionskoeffizient

Ermittelt wurden der Regressionskoeffizient b für die jeweilige Einflussgröße und die Konstante a für die zugehörige Regressionsgleichung. Der Korrelationskoeffizient r (P) nach Pearson als Indikator für einen linearen Zusammenhang und der Korrelationskoeffizient r (S) nach Spearman, der auf einen monotonen Zusammenhang hinweist, wurden berechnet. Die möglichen Werte des Pearson Korrelationskoeffizienten liegen zwischen -1 und +1. Werte nah bei -1 oder +1 weisen auf einen starken linearen Zusammenhang zwischen den untersuchten Variablen hin. Das Bestimmtheitsmaß r^2 beschreibt als Quadrat von r den Anteil an der Varianz der Zielgröße, der durch die untersuchte Variable erklärt wird.

2.4.4.3 Logistische Regression

Mit Hilfe des logistischen Regressionsmodells wird die Wahrscheinlichkeit des Eintreffens eines Ereignisses in Abhängigkeit von den Werten unabhängiger Variablen berechnet. In diesem Fall handelt es sich um das dichotome Ereignis: „Liegt der Höhenzugewinn der Patienten (Δ Height gain SDS über die gesamte Therapie) im Bereich über dem Median, der hier mit dem untersuchten Patientenkollektiv festgelegt wurde, oder darunter?“ In diesem Fall würde die Modellgleichung eine Erfolgswahrscheinlichkeit errechnen. Diese zeigt an,

inwiefern die Variable beeinflusst, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass der Patient oberhalb des Medians liegt.

Die Variablen, die ins Regressionsmodell einfließen, wurden miteinander verglichen und deren Einfluss auf die Zielgröße wurde geprüft. Die Variablen wurden vorwärts selektiert, nach Einschätzung ihrer Signifikanz durch den Wald-Test. Das heißt, der Test bestimmt signifikante Variablen und schrittweise wurden weitere dazu in das Modell integriert, die ebenso zur Erklärung des Modells beigetragen haben.

$$\text{logit}(\pi) = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_kx_k$$

Gleichung 5: *Logistische Regression (Caliebe et al., 2008)*

logit(π)= Link-Funktion

a= Konstante

b_i = Regressionskoeffizienten der Einflussgrößen

x_i = Einflussgrößen

Der Regressionskoeffizient b des Schätzers für die jeweilige Variable, der Standardfehler (SE) des Regressionskoeffizienten, der die Präzision der Schätzung bewertet, das 95%-Konfidenzintervall (KI) des Regressionskoeffizienten, die Wald-Statistik und der p-Wert des Regressionskoeffizienten finden sich in den Tabellen für die Ergebnisse der logistischen Regressionen (Tabelle 36, 39, 41, 43). Der Wald-Test prüft die Signifikanz von unabhängigen Variablen im statistischen Modell, in diesem Falle die Signifikanz der Regressionskoeffizienten. Die logistische Regressionsanalyse wurde mit verschiedenen Patientenkollektiven durchgeführt.

Die Logit-Funktion findet bei dem logistischen Modell Anwendung, da die Linearkombination auf der rechten Seite der Funktion theoretisch alle möglichen Werte auch über 1 annehmen kann. In diesem Fall soll aber eine Wahrscheinlichkeit wiedergegeben werden, das heißt ein Wert zwischen 0 und 1. Die logit-Funktion projiziert das Intervall [0,1] in streng monotoner Weise auf die gesamten reellen Zahlen. Das heißt: Im Intervall [0,1] gibt es zu jeder reellen Zahl y genau eine reelle Zahl x , die $\text{logit}(x)=y$ erfüllt. Infolge dessen liefert ein verallgemeinertes lineares Modell, das die logit-Funktion als Link-Funktion verwendet, immer genau eine Wahrscheinlichkeit π zu jeder möglichen linearen Kombination der Werte der Einflussgrößen $a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_kx_k$. Zudem wird das Bestimmtheitsmaß R^2 angegeben, es dient der Quantifizierung wie gut ein Regressionsmodell einen gegebenen

Datensatz beschreibt. R^2 ist das Maß für den erklärten Anteil der Varianz einer abhängigen Variablen durch ein statistisches Modell.

2.4.4.4 Multiple lineare Regression

Um einen Zugewinn des Körperhöhen-SDS genauer einschätzen zu können, kann man die multiple lineare Regression benutzen. Auch hier ist das Ziel, Beziehungen zwischen der Zielgröße und den Einflussvariablen festzustellen. Die Variablen werden im sequentiellen Verfahren ausgewählt, schrittweise werden Variablen hinzugenommen, die einen signifikanten Einfluss auf die Zielgröße haben.

$$Y = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_kx_k + E$$

Gleichung 6: Multiple lineare Regression (Caliebe et al., 2008)

Y= Zielgröße

a= Konstante

b_i = Regressionskoeffizienten der Einflussgrößen

x_i = Einflussgrößen

E= Zufallsfehler

2.4.4.4.1 Residuendiagnostik der multiplen linearen Regression

Mit einer Residuenanalyse wird die Güte der Anpassung des Modells geprüft, sie dient der Validation der Regressionsanalyse. Es wird geprüft, ob der zufällige Fehler ϵ_i einer Standardnormalverteilung folgt.

$$\epsilon_i = \frac{(y_i - y_{\text{präd},i})}{s_{y-y_{\text{präd}}}}$$

Gleichung 7: Standardisierte Residuen (Caliebe et al., 2008)

Aufgabe der Regressionsrechnung ist es, die Größen a und b in der Gleichung $y = a + b * x$ so zu bestimmen, dass die Summe der Abweichungsquadrate zwischen den beobachteten y -Werten und den aus der Regressionsgleichung geschätzten Werten minimal ist. Die Abweichungen werden Residuen genannt oder auch als zufälliger Fehler ϵ bezeichnet.

Ein Regressionsmodell ist angemessen, wenn die Residuen so um die Regressionsgerade streuen, dass kein systematischer Trend erkennbar wird und wenn die standardisierten Residuen insgesamt normalverteilt sind.

3. Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

3.1.1 Diagnosen des Patientenkollektivs

Die größte Gruppe im Patientenkollektiv bildeten Patienten mit Neurosekretorischer Dysfunktion (NSD), insgesamt waren es 137 Patienten, davon waren 59 Mädchen und 78 Jungen. Mit der Diagnose hypophysärer Kleinwuchs wurden 36 Patienten dokumentiert, davon waren 17 Mädchen und 19 Jungen. Mit der Diagnose Bioinaktives Wachstumshormon wurden 35 Patienten dokumentiert, davon 21 Jungen und 14 Mädchen. Diese drei Gruppen fallen unter den Oberbegriff Wachstumshormonmangel. Die Bedingungen für Small for Gestational Age erfüllten 19 Kinder, davon neun Jungen und zehn Mädchen. Bei einem der männlichen Patienten ist ein Silver-Russell-Syndrom diagnostiziert worden. Des Weiteren gab es 16 Mädchen mit Ullrich-Turner Syndrom. Weitere acht Patienten mit der Diagnose Panhypopituitarismus (MPHD, multiple pituitary hormone deficiencies) wurden dokumentiert. Darunter fünf Jungen und drei Mädchen. Bei vier der Patienten mit der Diagnose Panhypopituitarismus bestand die Diagnose Zustand nach Craniopharyngeom. Bei einem der Mädchen mit Panhypopituitarismus wurde in der MRT-Bildgebung der Verdacht auf eine ektopische Neurohypophyse gestellt. Bei einem weiteren Mädchen aus der Gruppe war in der Vorgeschichte eine Langerhanszellhistiozytose mit Beteiligung des Hypophysenstiels bekannt. Bei zwei männlichen Patienten bestand ein Panhypopituitarismus in Verbindung mit einer im MRT nachgewiesenen Empty Sella. Die folgende Tabelle 8 und die Abbildung 5 geben einen Überblick über die absoluten Fallzahlen und die relative Häufigkeit der Diagnosen sowie die Geschlechtsverteilung.

Tabelle 8: Diagnosen des Patientenkollektivs

Diagnose	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit	männlich	weiblich
NSD	137	53,0 %	78	59
Hyp. STH-Mangel	36	14,3%	19	17
Bioinaktives STH	35	13,2%	21	14
SGA	19	7,8%	9	10
UTS	16	8,6%	0	16
PHP	8	3,0%	5	3

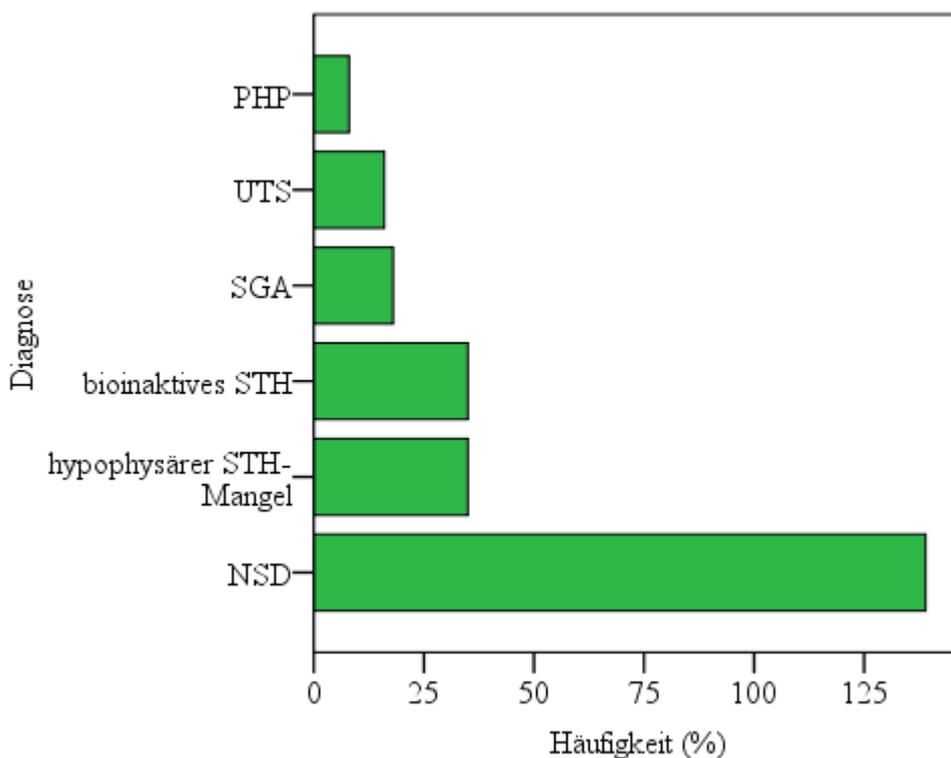


Abbildung 5: Diagnosen des Patientenkollektivs

3.1.2 Altersstruktur des Patientenkollektivs

Für alle Patienten (n=251) betrug das mittlere Alter bei Therapiebeginn 11,57 Jahre, mit einer Standardabweichung von 2,02 Jahren. Der Median liegt bei 11,75 Jahren. Im Einzelnen zeigt Tabelle 9 die Altersbeschaffenheit in den Diagnosegruppen, das Histogramm in Abbildung 6 zeigt die Altersstruktur zu Therapiebeginn. In der Gruppe der Patienten mit hypophysärem STH-Mangel ist das Alter im Mittel am höchsten mit fast 12 Jahren.

Tabelle 9: Alter

Diagnose	n	MW (Jahre)	SD (Jahre)	Median (Jahre)	Min (Jahre)	Max (Jahre)
NSD	137	11,82	2,02	11,79	5,83	17,00
Hyp. STH-Mangel	36	11,95	1,67	11,75	8,50	16,75
Bioinaktives STH	35	11,10	1,63	11,16	7,33	14,75
SGA	19	10,55	2,18	10,33	4,73	14,50
UTS	16	10,9	2,36	10,92	5,25	15,33
PHP	8	11,6	2,91	11,61	7,91	15,33
Insgesamt	251	11,57	2,02	11,61	4,73	17,00

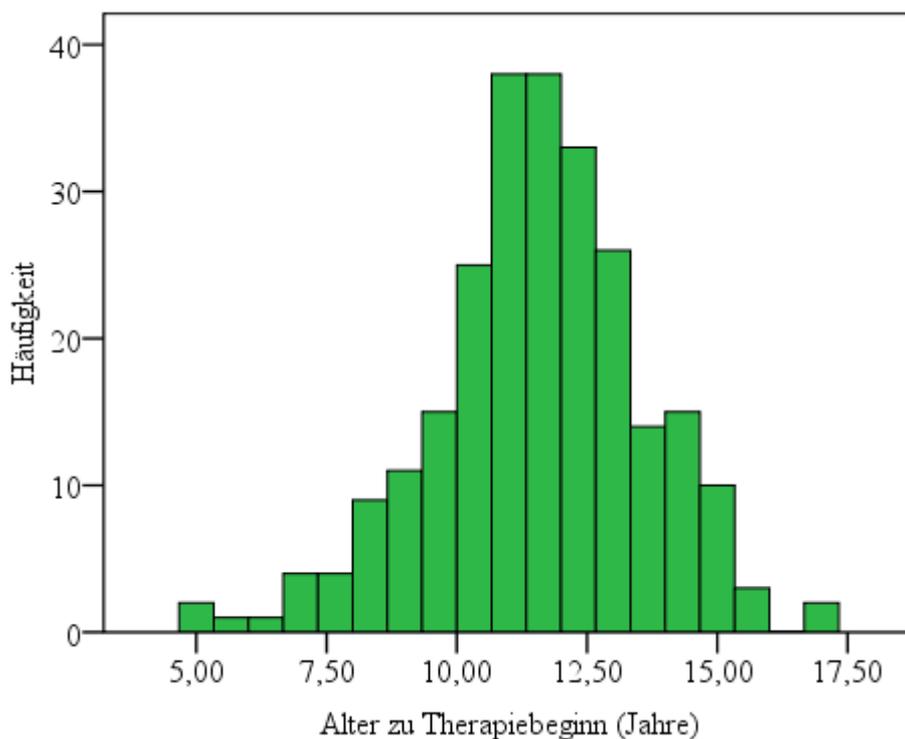


Abbildung 6: Altersstruktur zu Therapiebeginn, gesamtes Patientenkollektiv (n=251)

3.1.3 Pubertät

Ein Großteil der Patienten war zu Therapiebeginn präpubertär (n=156), davon 85 Jungen und 71 Mädchen. Als pubertär eingestuft wurden 95 Patienten, davon 47 Jungen und 48 Mädchen. In der Tabelle 10 und Abbildung 7 wird die Verteilung in den verschiedenen Diagnosegruppen aufgeführt.

Tabelle 10: Pubertät

Diagnose	Pubertätsstatus		Insgesamt
	präpubertär	pubertär	
NSD	75	62	137
Hyp. STH-Mangel	20	16	36
Bioinaktives STH	30	5	35
SGA	14	5	19
UTS	11	5	16
PHP	6	2	8

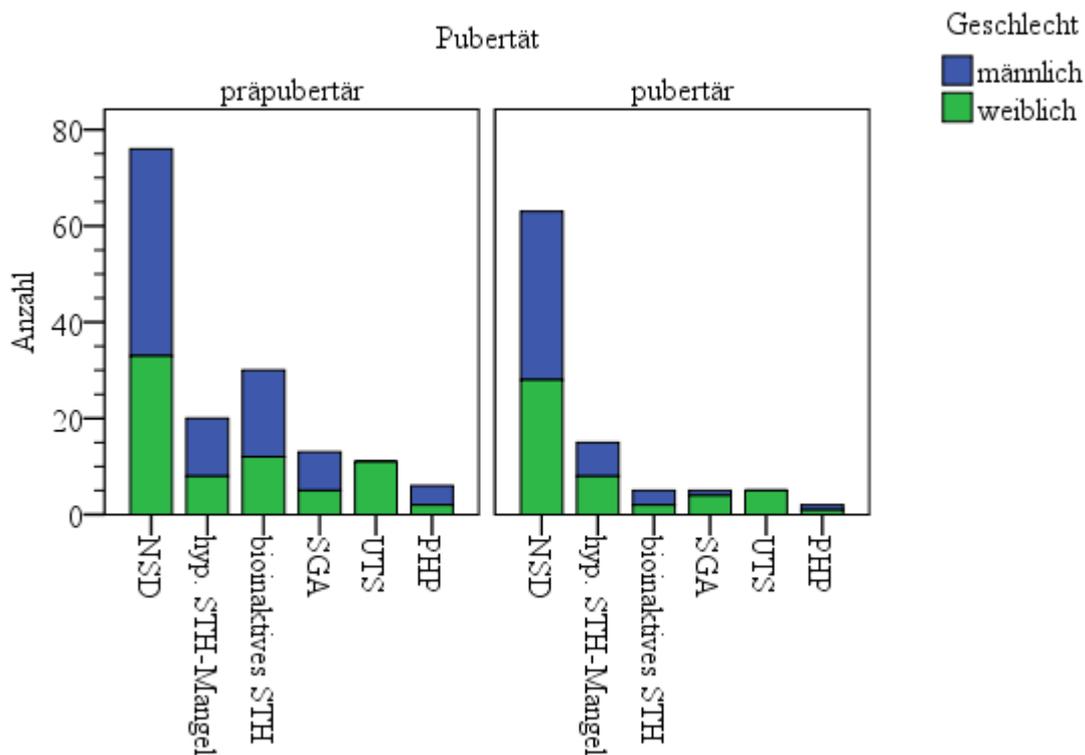


Abbildung 7: Pubertätsstatus vor Therapiebeginn

3.1.4 Therapiedauer

Die Therapiedauer betrug im Mittel 4,84 Jahre mit einer Standardabweichung von 0,12 Jahren. Der Median lag bei 4,53 Jahren berechnet für alle Patienten (n=251). Im Mittel am längsten dauerte die Therapie bei Patienten mit der Diagnose Panhypopituitarismus. Der Mittelwert liegt bei 6,69 Jahren. Die Tabelle 11 und das Boxplotdiagramm in Abbildung 8 dokumentieren die Therapiedauer der Diagnosegruppen.

Tabelle 11: Therapiedauer der Diagnosegruppen in Jahren

Diagnose	n	MW (Jahre)	SD (Jahre)	Median (Jahre)	Min (Jahre)	Max (Jahre)
NSD	137	4,59	1,80	4,32	0,85	10,89
Hyp. STH-Mangel	36	4,62	1,70	4,25	1,66	10,08
Bioinaktives STH	35	5,18	1,44	5,05	2,81	8,17
SGA	19	5,13	2,47	5,01	1,50	9,66
UTS	16	5,58	2,27	5,72	2,80	11,41
PHP	8	6,69	2,14	6,72	3,35	9,92
Insgesamt	251	4,84	1,88	4,53	0,85	11,41

In den Boxplotdiagrammen stellen die Boxen den Interquartilabstand dar. Ihre Enden markieren den Beginn des ersten Quartils bzw. das Ende des dritten Quartils. Die vertikale Linie innerhalb der Box markiert den Median. Die Whisker erstrecken sich bis zum größten bzw. kleinsten Wert innerhalb des inneren Zauns, d.h. des Intervalls zwischen 1. Quartil minus 1,5-fachem Interquartilabstand und 3. Quartil plus 1,5-fachem Interquartilabstand. Kreise stellen Ausreißer innerhalb des äußeren Zauns dar, Sterne stellen Ausreißer außerhalb des äußeren Zauns dar.

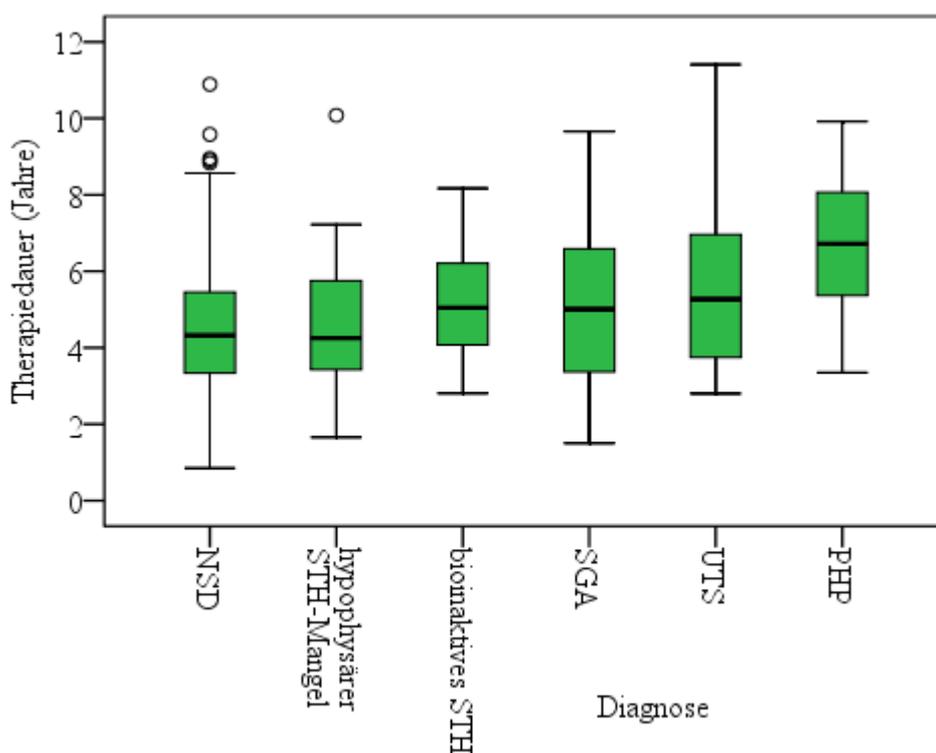


Abbildung 8: Boxplotdiagramm Therapiedauer der Diagnosegruppen in Jahren

3.1.5 Wachstumshormondosis

Der Mittelwert für die Dosis, berechnet für alle Patienten (n=248), zu Therapiebeginn war 32,72 $\mu\text{g/kg KG/d}$, die Standardabweichung betrug 10,14 $\mu\text{g/kg KG/d}$, der Median lag bei 31,65 $\mu\text{g/kg KG/d}$. Nach einem Jahr lag der Mittelwert der Dosis berechnet für alle Patienten (n=248) bei 31,98 $\mu\text{g/kg KG/d}$, die Standardabweichung war 9,13 $\mu\text{g/kg KG/d}$ und der Median lag bei 30,78 $\mu\text{g/kg KG/d}$. Patienten mit Ullrich-Turner-Syndrom und SGA erhielten eine supraphysiologische Dosis (Mittelwert Dosis zu Therapiebeginn UTS: 42,78 $\mu\text{g/kg KG/d}$ und SGA 53,21 $\mu\text{g/kg KG/d}$) im Gegensatz zu den Patienten mit verschiedenen Diagnosen des Wachstumshormonmangels. Sie erhielten eine Dosis im physiologischen Bereich des zu

substituierenden Wachstumshormons. Diese Unterschiede werden auch in Abbildung 9 und Tabelle 12 deutlich.

Tabelle 12: Dosis in $\mu\text{g/kg KG/d}$; D1=Startdosis, D2= Dosis nach 1 Jahr Therapie

Diagnose	n	MW ($\mu\text{g/kg/d}$)	SD ($\mu\text{g/kg/d}$)	Median ($\mu\text{g/kg/d}$)	Min ($\mu\text{g/kg/d}$)	Max ($\mu\text{g/kg/d}$)
NSD, D1	135	30,79	5,86	30,50	16,90	65,59
NSD, D2	134	30,47	5,62	30,00	15,81	69,96
Hyp. STH-Mangel, D1	35	25,78	5,59	24,23	16,83	37,00
Hyp. STH-Mangel, D2	36	26,62	5,79	27,02	16,95	41,50
Bioinaktives STH, D1	35	34,42	7,19	33,04	23,15	66,80
Bioinaktives STH, D2	35	34,16	7,05	32,70	24,50	58,60
SGA, D1	19	53,21	15,59	64,36	33,90	69,40
SGA, D2	19	47,02	15,96	36,95	28,20	66,90
UTS, D1	16	42,78	9,09	45,23	15,76	49,40
UTS, D2	16	41,27	7,08	42,72	23,21	48,80
PHP, D1	8	21,61	4,58	20,11	16,94	29,90
PHP, D2	8	19,26	5,21	20,05	9,50	24,75
Insgesamt, D1	248	32,72	10,14	31,65	15,76	69,40
Insgesamt, D2	248	31,98	9,13	30,78	9,50	69,96

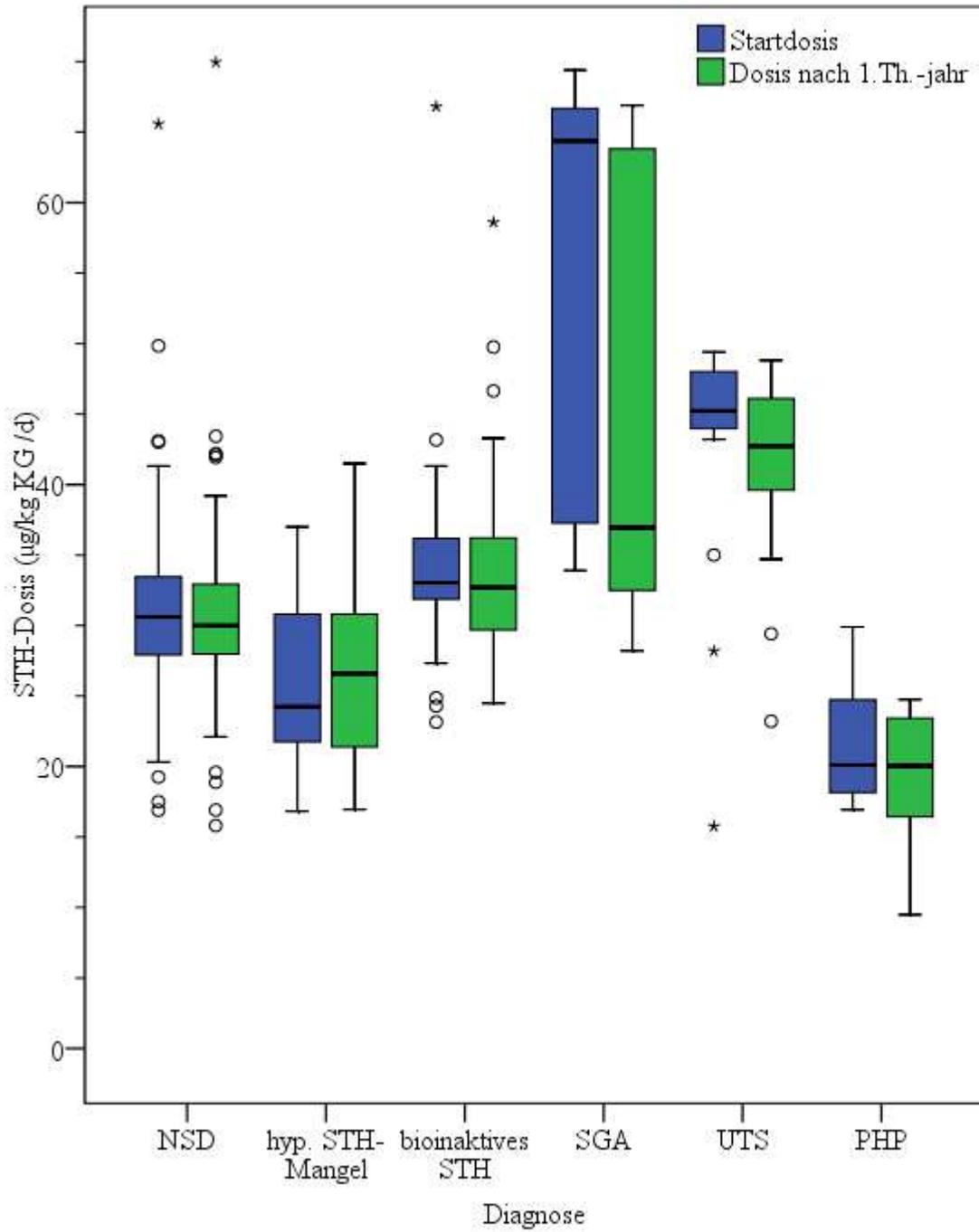


Abbildung 9: Boxplotdiagramm der STH-Dosis (µg/kg KG/d) bei Therapiebeginn und nach 1 Jahr

3.2. Auswertung auxologischer Parameter

3.2.1 Auswertung der Körperhöhendaten

In der folgenden Tabelle 13 sowie Abbildung 10, 11, 12 und 13 ist der Verlauf der Körperhöhen für die einzelnen Diagnosen beschrieben. Dokumentiert wurde die Körperhöhe zu Therapiebeginn, die Körperhöhe nach dem ersten Jahr Therapie mit Wachstumshormon und die Körperhöhe bei Erreichen der NAH. Der Mittelwert der Körperhöhe zu Therapiebeginn betrug für alle Patienten $-2,67$ SDS, die Standardabweichung 1 SDS, der Median $-2,6$ SDS. Nach dem ersten Therapiejahr verbesserte sich der Mittelwert des Höhen-SDS auf $-2,07$ SDS, die Standardabweichung lag bei $0,97$ SDS und der Median bei $-2,03$ SDS. Bei Erreichen der NAH lag der Körperhöhen-SDS aller Patienten bei $-1,52$ SDS, die Standardabweichung bei $0,91$ SDS und der Median bei $-1,5$ SDS. Den niedrigsten Körperhöhen-SDS mit $-3,26$ SDS zu Therapiebeginn zeigten die Patienten mit Ullrich Turner Syndrom, sie sind in der Tabelle ebenfalls nach der Referenz von Reinken berechnet, um mit den anderen Patientengruppen vergleichbar zu sein. Die Mädchen mit UTS verbesserten den Höhen-SDS im Laufe des ersten Jahres auf $-2,59$ SDS und hatten einen NAH-SDS von $-1,96$ SDS. Im Verlauf verbesserten sich auch Körperhöhen-SDS anderer Diagnosegruppen deutlich. Der NAH-SDS der Patienten mit PHP war mit einem Mittelwert von $-0,23$ SDS am besten, darauf folgte die Gruppe der Patienten mit bioinaktivem Wachstumshormon, die sich von $-2,43$ SDS im Mittel auf $-1,92$ SDS nach 1 Jahr und auf $-1,29$ SDS bei NAH verbessert hatten. Die Anfangshöhe der Patienten mit hypophysärem Wachstumshormonmangel betrug $-2,65$ SDS, dieser verbesserte sich auf $-2,14$ SDS nach dem ersten Jahr und lag bei NAH bei $-1,42$ SDS. Die Patienten mit NSD hatten einen Ausgangswert von $-2,64$ SDS bei Therapiebeginn und lagen nach dem ersten Therapiejahr bei $-2,07$ SDS und bei Erreichen der NAH bei $-1,58$ SDS im Mittel. SGA-Patienten hatten einen Anfangshöhen-SDS von $-2,93$ SDS und waren somit die zweitkleinste Gruppe nach den Patienten mit UTS und verbesserten sich nach dem ersten Jahr auf $-2,01$ SDS und hatten einen NAH-SDS von im Mittel $-1,74$ SDS.

Tabelle 13: Körperhöhen [SDS nach (Reinken et al., 1980)]

Diagnose	n	MW (SDS)	SD (SDS)	Median (SDS)	Min (SDS)	Max (SDS)
NSD Anfangshöhe	137	-2,64	0,87	-2,56	-6,22	-0,79
NSD Höhe nach 1 Jahr	137	-2,07	0,89	-2,06	-6,63	0,90
NSD NAH	137	-1,58	0,91	-1,50	-6,63	1,09
Hyp. STH-Mangel Anfangshöhe	36	-2,65	0,93	-2,51	-5,58	-1,31
Hyp. STH-Mangel Höhe nach 1 Jahr	36	-2,14	0,92	-2,15	-5,09	-0,66
Hyp. STH-Mangel NAH	36	-1,42	0,94	-1,41	-3,58	0,36
Bioinaktives STH Anfangshöhe	35	-2,43	0,84	-2,48	-4,86	0,30
Bioinaktives STH Höhe nach 1 Jahr	35	-1,92	0,76	-1,70	-4,22	-0,63
Bioinaktives STH NAH	35	-1,29	0,62	-1,34	-2,46	-0,14
SGA Anfangshöhe	19	-2,93	0,88	-2,84	-5,61	-1,71
SGA Höhe nach 1 Jahr	19	-2,01	0,59	-1,88	-3,37	-1,31
SGA NAH	19	-1,74	0,74	-1,71	-3,32	-0,48
UTS Anfangshöhe	16	-3,26	0,61	-3,16	-4,47	-2,41
UTS Höhe nach 1 Jahr	16	-2,59	0,64	-2,55	-3,92	-1,54
UTS NAH	16	-1,96	0,69	-2,10	-3,59	-0,90
PHP Anfangshöhe	8	-2,58	3,08	-1,87	-8,95	1,15
PHP Höhe nach 1 Jahr	8	-1,29	2,73	-1,09	-7,04	1,57
PHP NAH	8	-0,23	1,21	0,06	-2,74	1,19
Insgesamt Anfangshöhe	251	-2,67	1,00	-2,6	-8,95	1,15
Insgesamt Höhe nach 1 Jahr	251	-2,07	0,97	-2,03	-7,04	1,57
Insgesamt NAH	251	-1,52	0,91	-1,50	-6,63	1,19

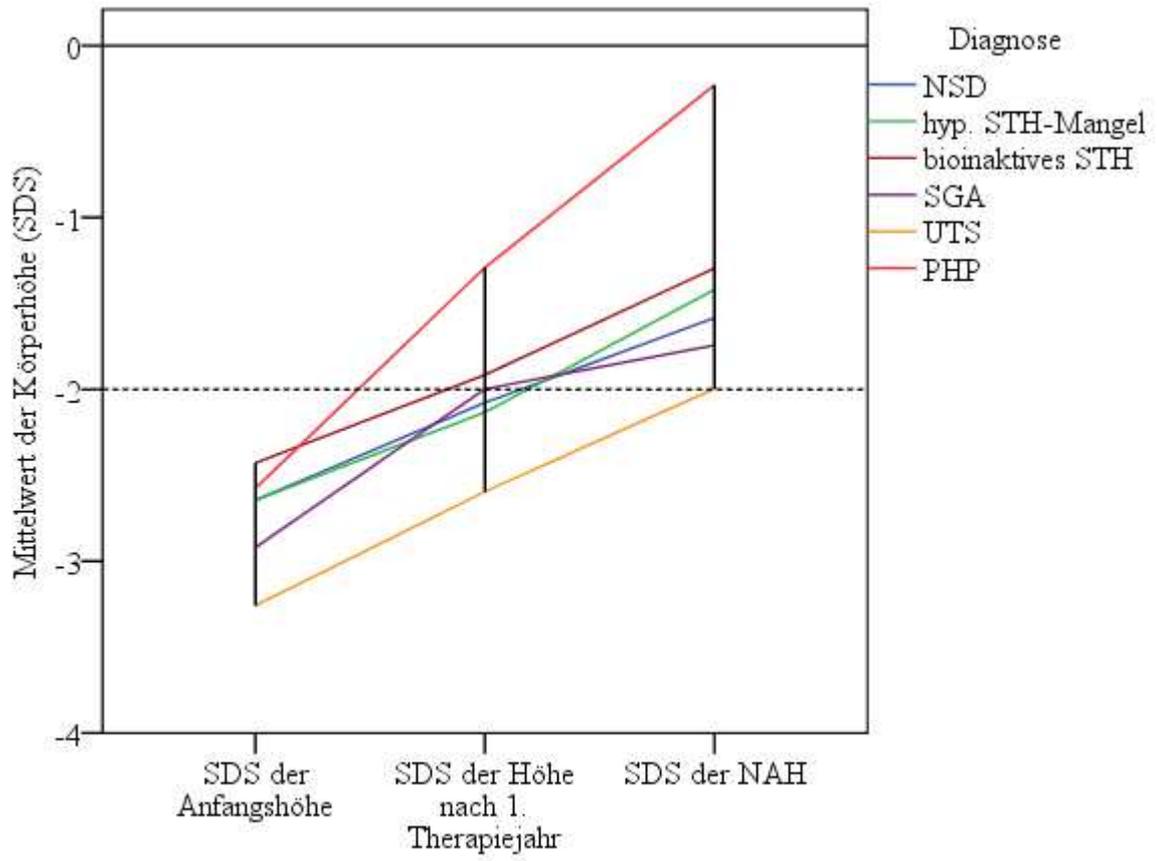


Abbildung 10: Verlauf der Körperhöhenentwicklung

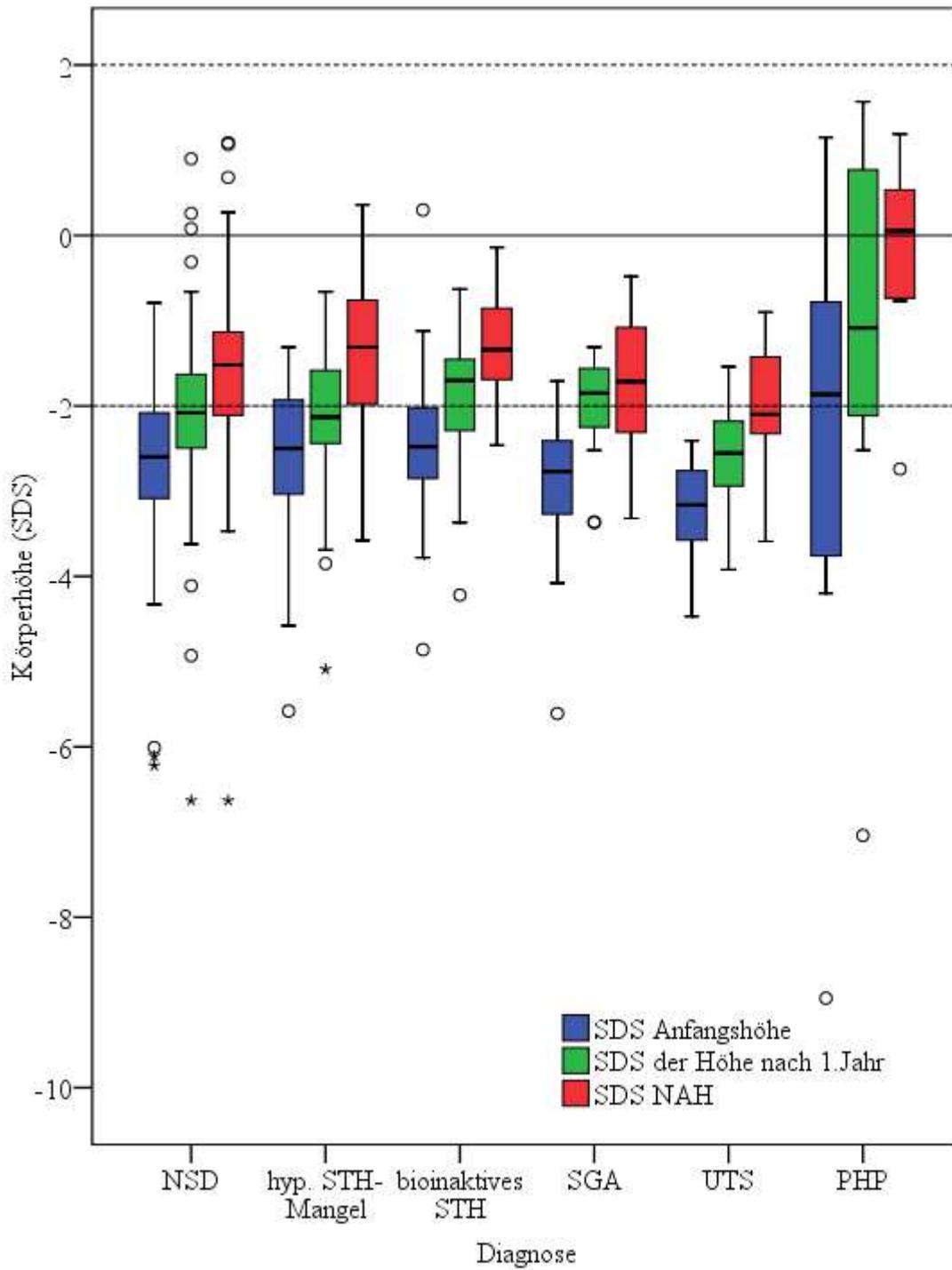


Abbildung 11: Boxplotdiagramm Körperhöhen-SDS [SDS nach (Reinken et al., 1980)]

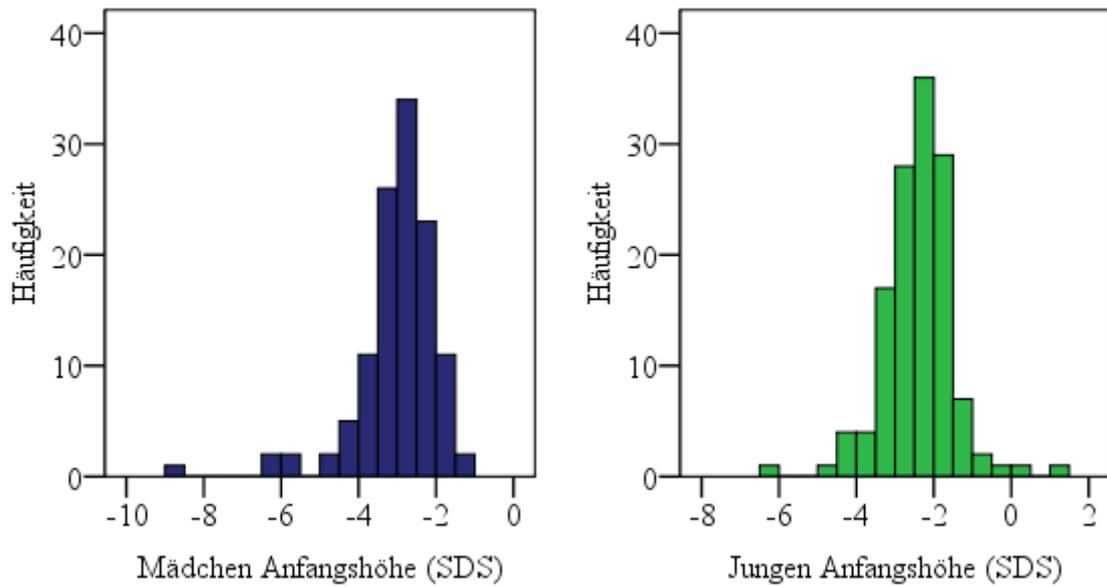


Abbildung 12 a) und b): Histogramm Anfangshöhen-SDS Mädchen/Jungen

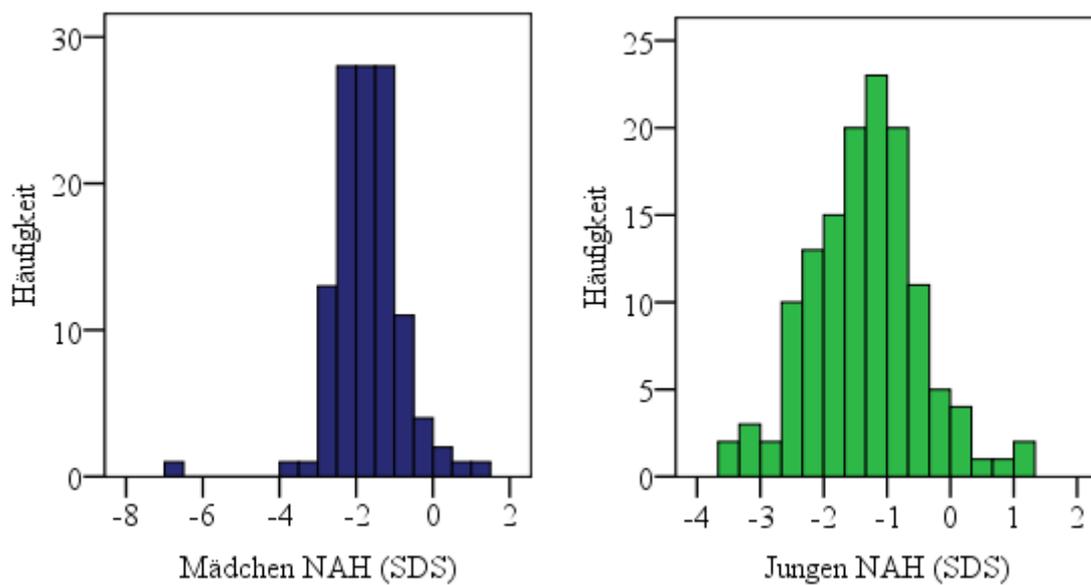


Abbildung 13 a) und b): Histogramm NAH-SDS Mädchen/Jungen

3.2.2 Auswertung der BMI-Daten

Der BMI-SDS für die einzelnen Diagnosen ist in Tabelle 14 aufgeführt und in Abbildung 14 illustriert. Der Mittelwert des BMI-SDS aller Patienten zu Therapiebeginn lag bei $-0,32$ SDS, der Median bei $-0,5$ SDS, die Standardabweichung bei $1,23$ SDS. Beim Vergleich der Gruppen sind die UTS-Patientinnen mit einem BMI-SDS von $0,63$ SDS im Mittel die schwersten Patienten. Die leichteste Patientengruppe stellen die Patienten mit bioinaktivem

Wachstumshormon und einem Mittelwert von -1,11 SDS. Daran schließen die SGA-Patienten mit einem mittleren BMI-SDS von -0,64 SDS an. Etwas schwerer mit einem mittleren BMI-SDS von -0,38 sind die Patienten mit NSD, Patienten mit hypophysärem Wachstumshormonmangel haben einen mittleren BMI-SDS von 0,26 und Patienten mit PHP von 0,43 SDS.

Tabelle 14: BMI, SDS nach (Cole et al., 2000)

Diagnose	n	MW (SDS)	SD (SDS)	Median (SDS)	Min (SDS)	Max (SDS)
NSD	137	-0,38	1,19	-0,59	-3,50	3,27
Hyp. STH-Mangel	36	0,26	1,24	0,50	-2,52	2,29
Bioinaktives STH	35	-1,11	0,89	-0,99	-2,49	0,68
SGA	19	-0,64	1,26	-0,66	-2,24	2,98
UTS	16	0,63	1,09	-0,64	-1,21	2,43
PHP	8	0,43	0,95	0,23	-0,53	2,23
Insgesamt	251	-0,32	1,23	-0,50	-3,50	3,27

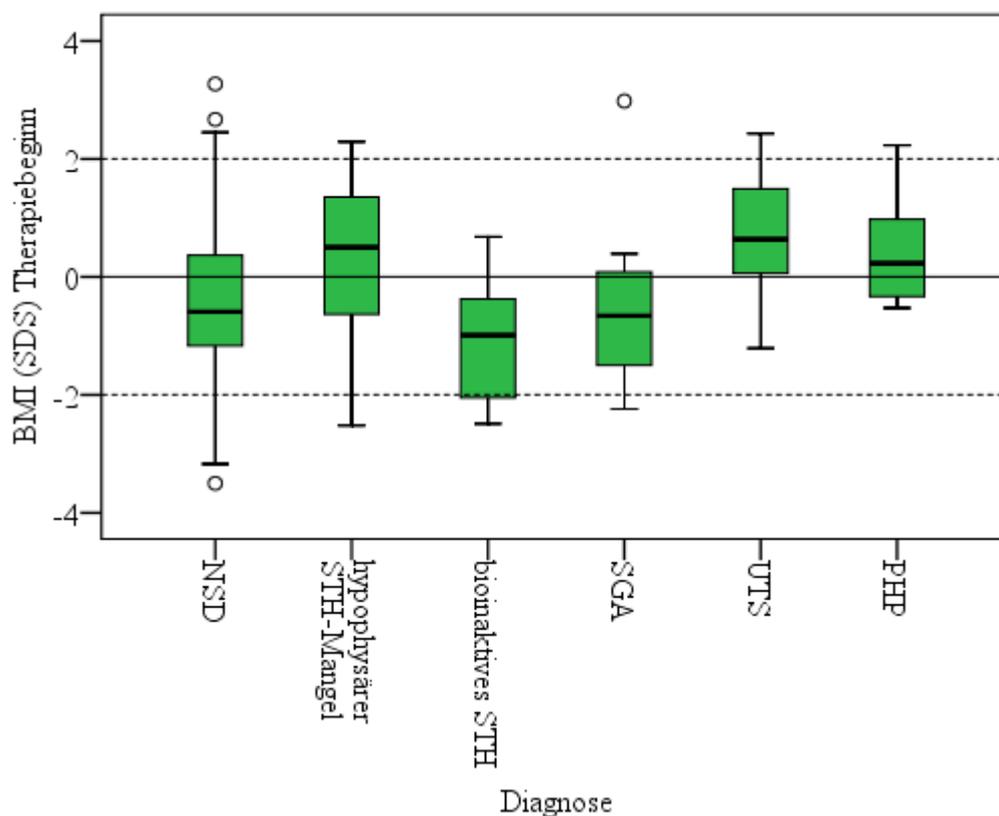


Abbildung 14: Boxplotdiagramm BMI-SDS (Cole et al., 2000)

3.2.3 Auswertung der Wachstumsrate

Im Mittel lag der SDS der Wachstumsrate bei allen Patienten vor Therapie (n=241) bei -0,93 SDS, der Median lag bei -1,00 SDS und die Standardabweichung bei 1,18 SDS. Einen Überblick über die Werte der einzelnen Diagnosegruppen geben Tabelle 15, Abbildung 15 und 16. Nach dem ersten Therapiejahr stiegen die Werte folgendermaßen an: Mittelwert: 2,20 SDS, Median: 1,77 SDS, Standardabweichung: 0,15 SDS. Sortiert nach dem Anstieg der Wachstumsrate vom prätherapeutischen Wert auf den Wert im ersten Therapiejahr zeigten die Patienten mit PHP den deutlichsten Anstieg der Wachstumsrate mit einem Ausgangswert vor Therapie von -1,47 SDS im Mittel und einer WR-SDS nach einem Jahr von 7,11 SDS. Die Patienten mit SGA verbesserten sich von -0,78 SDS auf 2,79 SDS und die Patienten mit UTS von -1 SDS auf 2,5 SDS. Patienten mit hypophysärem Wachstumshormonmangel zeigten einen Anstieg von -1,04 SDS in den Normbereich auf 1,98 SDS. Die Patienten mit NSD zeigten eine Verbesserung des Mittelwertes von -0,93 SDS auf 1,96 SDS und die Patienten mit bioinaktivem STH von -0,74 SDS auf 1,81 SDS. Auch im Boxplotdiagramm in Abbildung 15 wird diese Veränderung der Wachstumsrate deutlich. Der Mittelwert jeder Diagnosegruppe lag im ersten Therapiejahr oberhalb +1 SDS.

Tabelle 15: Wachstumsrate (SDS) vor Therapiebeginn (WR 1), Wachstumsrate (SDS) nach dem ersten Therapiejahr (WR 2), SDS nach (Reinken & van Oost, 1992)

Diagnose	n	MW (SDS)	SD (SDS)	Median (SDS)	Min (SDS)	Max (SDS)
NSD, WR 1	135	-0,93	1,14	-1,05	-4,44	3,53
NSD, WR 2	137	1,96	1,98	1,77	-1,33	9,85
Hyp. STH-Mangel, WR 1	32	-1,04	1,23	-1,15	-5,51	0,80
Hyp. STH-Mangel, WR 2	36	1,98	1,53	1,41	-0,07	6,50
Bioinaktives STH, WR 1	35	-0,74	1,17	-0,90	-3,98	1,96
Bioinaktives STH, WR 2	35	1,81	1,87	1,28	-0,48	7,91
SGA, WR 1	19	-0,78	1,45	-0,97	-2,67	3,31
SGA, WR 2	19	2,79	2,32	2,54	-0,16	7,40
UTS, WR 1	14	-1,00	1,13	-1,02	-2,56	0,72
UTS, WR 2	16	2,50	2,18	1,87	-0,10	7,79
PHP, WR 1	6	-1,47	1,63	-1,33	-4,39	0,19
PHP, WR 2	8	7,11	5,89	5,19	0,38	14,32
Insgesamt, WR 1	241	-0,93	1,18	-1,00	-5,51	3,53
Insgesamt, WR 2	251	2,20	2,33	1,77	-1,33	14,32

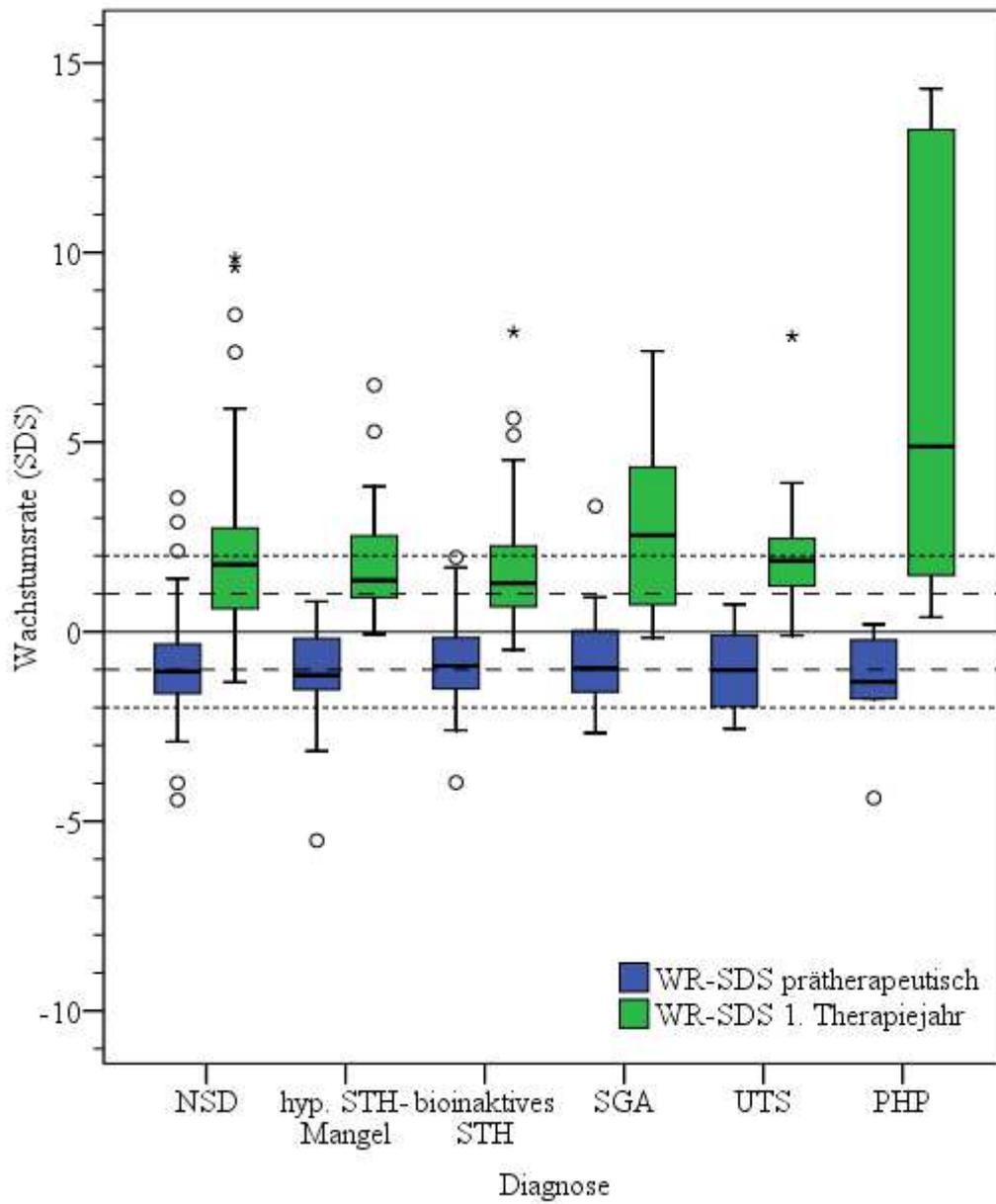


Abbildung 15: Boxplotdiagramm Wachstumsrate (SDS) vor der Therapie und nach 1. Therapiejahr, SDS nach (Reinken & van Oost, 1992)

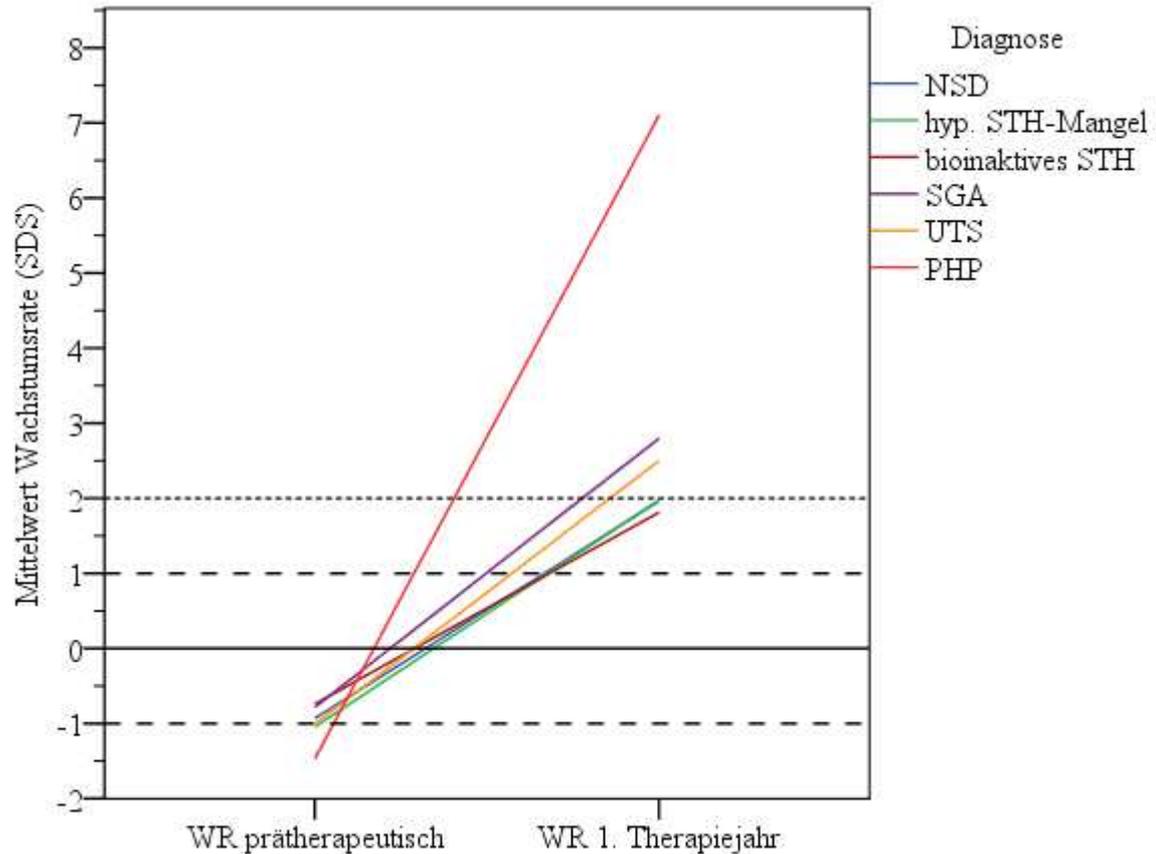


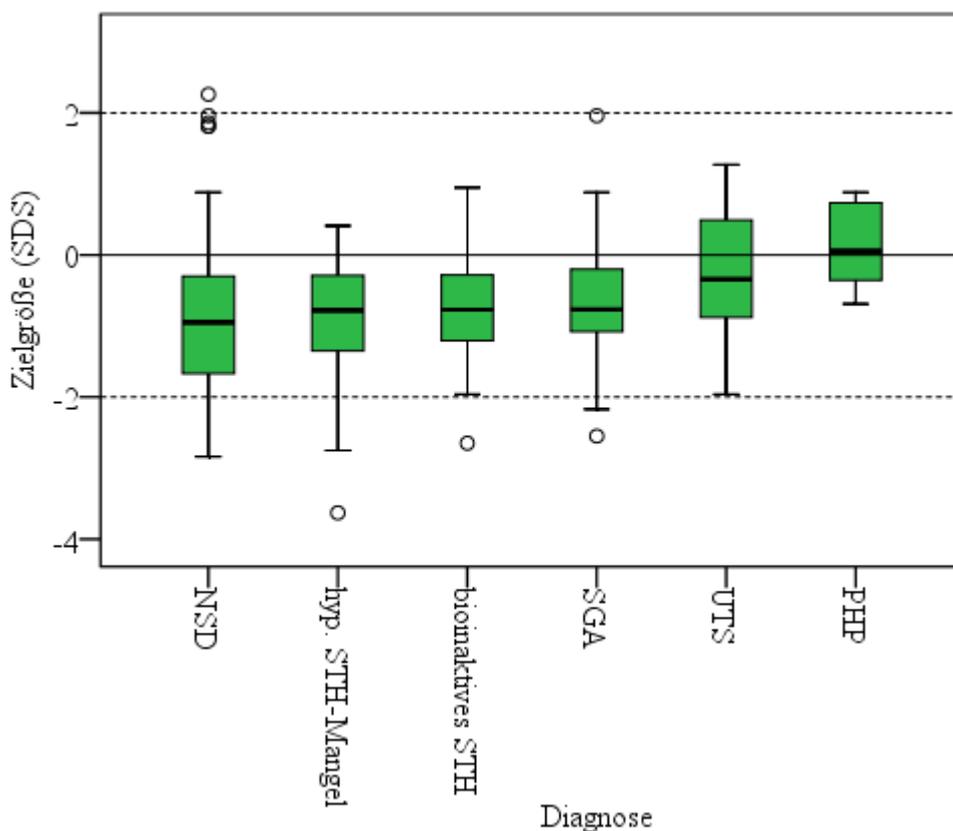
Abbildung 16: Entwicklung der Wachstumsrate

3.2.4 Auswertung der Target Height

Die elternabhängige Zielgröße im gesamten Patientenkollektiv (n=251) betrug -0,79 SDS mit einer Standardabweichung von 0,97 SDS und einem Median von -0,78 SDS. Die Tabelle 16 und das Boxplotdiagramm in Abbildung 17 zeigen, dass die elternabhängige Zielgröße der Gruppen NSD, hypophysärer STH-Mangel, bioinaktives STH und SGA unterhalb der Norm lagen. Lediglich die Gruppen UTS mit -0,27 SDS im Mittel und die Gruppe PHP mit 0,13 SDS im Mittel näherten sich dem Wert von 0 SDS an.

Tabelle 16: Zielgröße (TH-SDS), SDS nach (Reinken et al., 1980)

Diagnose	n	MW (SDS)	SD (SDS)	Median (SDS)	Min (SDS)	Max (SDS)
NSD	137	-0,89	1,00	-0,95	-2,84	2,26
Hyp.STH-Mangel	36	-1,03	0,95	-0,78	-3,63	0,41
Bioinaktives STH	35	-0,73	0,78	-0,77	-2,65	0,95
SGA	19	-0,66	1,06	-0,77	-2,65	1,96
UTS	16	-0,27	0,88	-0,34	-1,96	1,27
PHP	8	0,13	0,59	0,05	-0,69	0,88
Insgesamt	251	-0,79	0,97	-0,78	-3,63	2,26

**Abbildung 17:** Boxplotdiagramm TH-SDS, SDS nach (Reinken et al., 1980)

3.2.5 Auswertung der Daten des angepassten Körperhöhen-SDS

Zum Beginn der Therapie betrug der Mittelwert des angepassten Körperhöhen-SDS für alle Patienten -1,86 SDS, die Standardabweichung 1,27 SDS und der Median -1,69 SDS. Tabelle 17 und Abbildung 18 verdeutlichen die Werte der einzelnen Gruppen. Die Werte stiegen zum Ende der Therapie, bzw. Erreichen der NAH folgendermaßen an: Mittelwert: -0,72 SDS,

Standardabweichung: 1,07 SDS und Median: -0,62 SDS. Der Trend zur Verbesserung des angepassten Körperhöhen-SDS ähnelt den Veränderungen des Körperhöhen-SDS. Die Ausgangswerte zu Therapiebeginn waren höher. Die deutlichste Verbesserung zeigten Patienten mit PHP von -2,73 SDS auf -0,95 SDS, darauf folgen die Werte der UTS-Patienten mit einem Anstieg von -2,98 SDS auf -1,73 SDS. Patienten mit hypophysärem Wachstumshormonmangel verbesserten sich von -1,61 SDS auf -0,38 SDS. Die Werte der Patienten mit bioinaktivem STH zeigten einen Anstieg von -1,68 SDS auf -0,56 SDS. SGA-Patienten verbesserten den Mittelwert von -2,17 auf -1,08 SDS. Die Patienten mit dem geringsten Anstieg des angepassten Körperhöhen-SDS sind NSD-Patienten mit einer Veränderung von -1,75 SDS auf -0,68 SDS.

Table 17: *Ht SDS – TH SDS, SDS 1= Wert zu Therapiebeginn, SDS 2= nach 1 Jahr*

Diagnose	n	MW (SDS)	SD (SDS)	Median (SDS)	Min (SDS)	Max (SDS)
NSD, SDS 1	137	-1,75	1,16	-1,65	-6,22	0,66
NSD, SDS 2	137	-0,68	0,96	-0,60	-3,98	1,60
Hyp. STH-Mangel, SDS 1	36	-1,61	1,31	-1,46	-5,60	1,19
Hyp. STH-Mangel, SDS 2	36	-0,38	1,02	-0,32	-2,66	2,78
Bioinaktives STH, SDS 1	35	-1,68	1,00	-1,67	-3,75	0,83
Bioinaktives STH, SDS 2	35	-0,56	0,82	-0,65	-2,17	1,82
SGA, SDS 1	19	-2,17	1,05	-2,20	-4,15	-0,27
SGA, SDS 2	19	-1,08	1,19	-1,09	-3,68	0,51
UTS, SDS 1	16	-2,98	1,02	-3,13	-4,45	-1,38
UTS, SDS 2	16	-1,73	0,87	-1,64	-3,12	-0,11
PHP, SDS 1	8	-2,73	2,77	-1,95	-8,46	0,12
PHP, SDS 2	8	-0,95	2,39	-0,29	-6,75	0,83
Insgesamt, SDS 1	251	-1,86	1,27	-1,69	-8,46	1,19
Insgesamt, SDS 2	251	-0,72	1,07	-0,62	-6,75	2,78

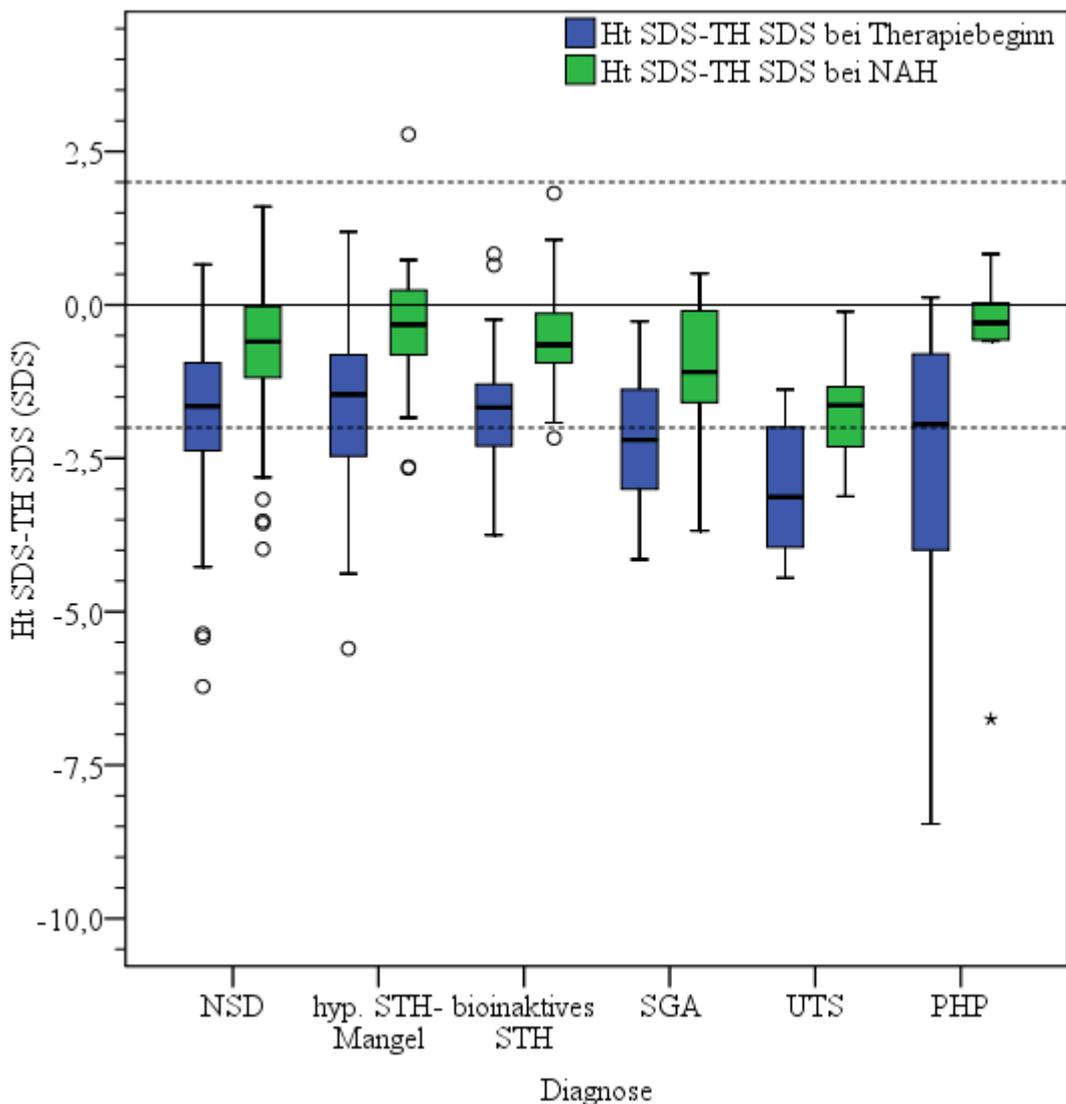


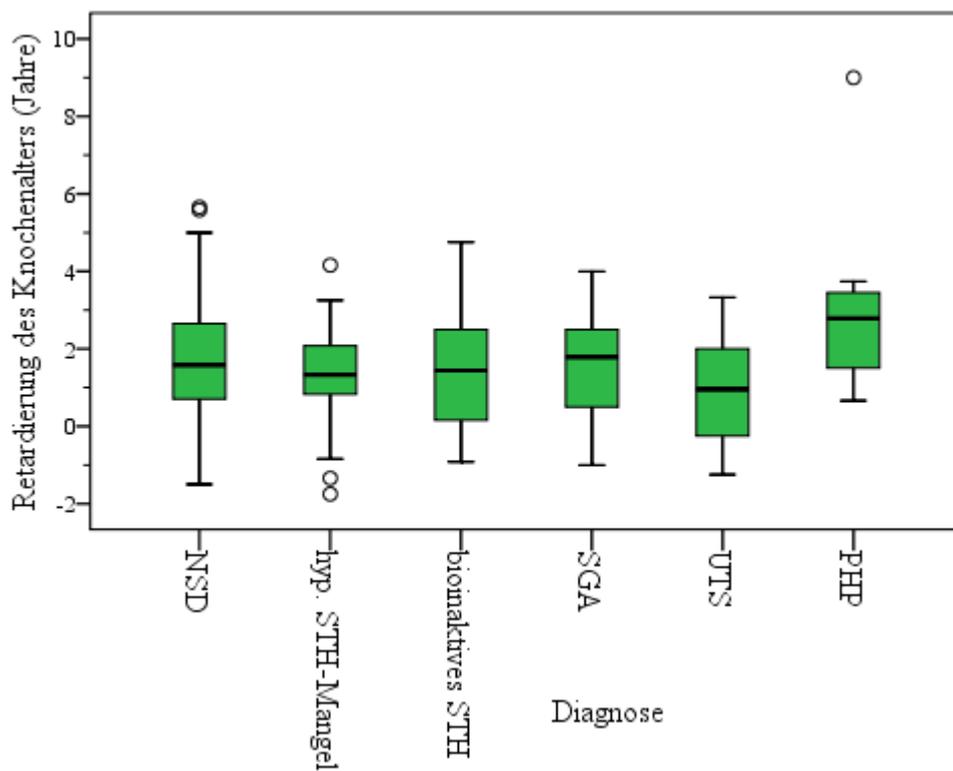
Abbildung 18: Boxplotdiagramm Ht SDS – TH SDS

3.2.6 Auswertung der Knochenalterdaten

Der Nachweis einer Knochenalterretardierung ist ein diagnostischer Hinweis auf einen Wachstumshormonmangel. Die Tabelle 18 und die Abbildung 19 geben die Retardierung des Knochenalters in Jahren für die Patienten, die eine Untersuchung erhalten haben, wieder. Entsprechend zeigten die Diagnosegruppen, bei denen ein Wachstumshormonmangel vorlag, eine Retardierung folgender Ausmaße (jeweils Mittelwert): NSD: 1,76 Jahre, hypophysärer Kleinwuchs: 1,32 Jahre, bioinaktives Wachstumshormon: 1,45 Jahre und Panhypopituitarismus: 3,14 Jahre. Bei den SGA-Patienten fiel eine deutliche Retardierung von im Mittel 1,69 Jahren auf und bei den UTS-Patientinnen lag das Knochenalter im Mittel um 0,91 Jahre hinter dem chronologischen Alter zurück.

Tabelle 18: Retardierung des Knochenalters in Jahren

Diagnose	n	MW (Jahre)	SD (Jahre)	Median (Jahre)	Min (Jahre)	Max (Jahre)
NSD	130	1,76	1,47	1,58	-1,50	5,66
Hyp. STH-Mangel	34	1,32	1,36	1,33	-1,75	4,16
Bioinaktives STH	33	1,45	1,49	1,44	-0,92	4,75
SGA	19	1,69	1,33	1,79	-1,00	4,00
UTS	14	0,91	1,36	0,96	-1,25	3,33
PHP	8	3,14	2,60	2,79	0,66	9,00
Insgesamt	238	1,65	1,52	1,54	-1,75	9,00

**Abbildung 19:** Boxplotdiagramm Retardierung des Knochenalters in Jahren

3.3 Auswertung endokrinologischer Diagnostik

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wachstumshormonsekretion auf die Stimulation von Arginin und durch eine durch Insulin induzierte Hypoglykämie untersucht. Ebenso wurde die spontane Sekretion von Wachstumshormon im Nachtprofil untersucht. Die Tabelle 19 gibt einen Überblick in welcher Anzahl, in den jeweiligen Patientengruppen, die Stimulationstests durchgeführt worden sind.

Tabelle 19: Durchgeführte Stimulationstests des Patientenkollektivs

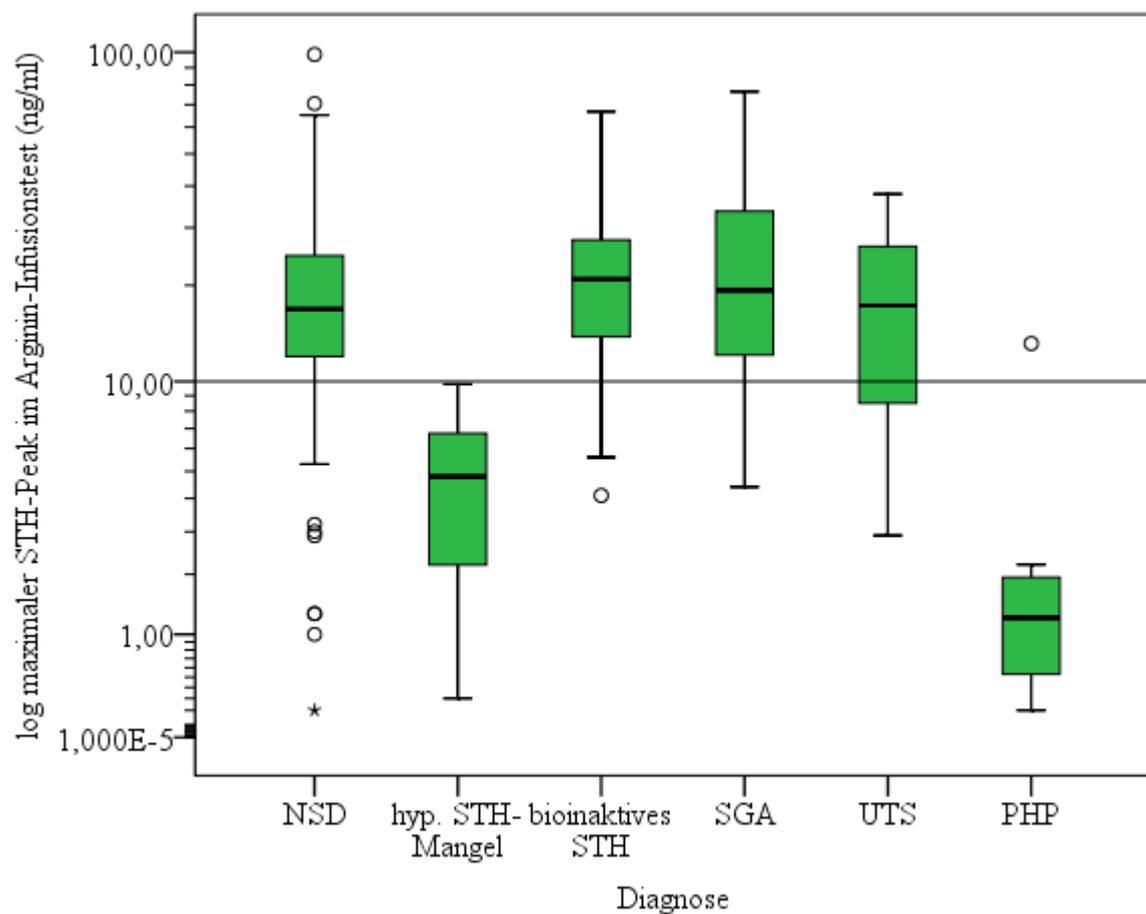
Diagnose	n	Arginininfusions- test		Insulin- Hypoglykämietest		STH- Spontansekretion	
		n	%	n	%	n	%
NSD	137	122	89,1	117	85,4	137	100
Hyp. STH-Mangel	36	36	100,0	36	100,0	3	83,3
Bioinaktives STH	35	31	88,6	30	85,7	33	94,3
SGA	19	16	84,2	16	84,2	7	36,8
UTS	16	14	87,5	12	75,0	0	0
PHP	8	8	100	6	75,0	1	12,5
Insgesamt	251	227	90,4	217	86,5	181	72,1

3.3.1 Auswertung der Daten des Arginininfusionstest

Die Tabelle 20 und Abbildung 20 zeigen die Ergebnisse des Arginininfusionstests der Diagnosegruppen des Patientenkollektivs. Entsprechend den diagnostischen Kriterien für einen hypophysären Wachstumshormonmangel, der einem Wachstumshormon-Peak von unter 10 ng/ml entspricht, hatten solche Patienten und jene mit PHP einen mittleren Anstieg von STH auf 4,64 ng/ml bzw. auf 2,61 ng/ml. Die stimulierten STH-Werte der Diagnosen NSD, Bioinaktives STH, SGA und UTS lagen im Mittel alle über 10 ng/ml. Jedoch zeigen die Minima, dass es auch in den anderen Gruppen Patienten mit einem Anstieg des Wachstumshormons nach Arginingabe unter 10 ng/ml gab.

Tabelle 20: Arginininfusionstest, maximaler STH-Peak (ng/ml)

Diagnose	n	MW (ng/ml)	SD (ng/ml)	Median (ng/ml)	Min (ng/ml)	Max (ng/ml)
NSD	122	20,06	14,20	16,90	0,20	98,50
Hyp. STH-Mangel	36	4,64	2,90	4,90	0,30	9,80
Bioinaktives STH	31	23,45	14,98	20,90	4,10	66,70
SGA	16	25,53	18,85	20,90	4,40	76,50
UTS	14	17,69	10,88	17,35	2,90	37,90
PHP	8	2,61	4,33	1,25	0,20	13,20
Insgesamt	227	17,70	14,74	14,80	0,20	98,50

**Abbildung 20:** Boxplotdiagramm maximaler STH-Peak im Arginin-Infusionstest (Ordinate logarithmiert)

3.3.2 Auswertung der Daten des Insulin-Hypoglykämietest

Die Tabelle 21 und die Abbildung 21 zeigen, dass Patienten mit den Diagnosen hypophysärer Wachstumshormonmangel und PHP einen maximalen STH-Peak von im Mittel 5,40 ng/ml bzw. 1 ng/ml im Insulin-Hypoglykämietest hatten. Unter den Patienten mit hypophysärem Wachstumshormonmangel gab es zwei Patienten deren Testergebnis etwas über zehn lag (10,3 ng/ml und 11,1ng/ml). Diese Patienten wurden unter der Diagnose isolierter idiopathischer partieller hypophysärer Wachstumshormonmangel behandelt. Die restlichen Patientengruppen lagen bis auf die UTS-Patientinnen mit einem Mittelwert von 9,92 ng/ml mit dem Mittelwert über dem Grenzwert von 10 ng/ml.

Tabelle 21: Insulin-Hypoglykämietest, maximaler STH-Peak (ng/ml)

Diagnose	n	MW (ng/ml)	SD (ng/ml)	Median (ng/ml)	Min (ng/ml)	Max (ng/ml)
NSD	117	14,58	9,07	12,60	3,30	64,20
Hyp. STH-Mangel	36	5,40	2,71	5,60	0,60	11,10
Bioinaktives STH	30	15,91	9,88	14,35	3,00	50,50
SGA	16	24,00	17,44	17,20	4,90	66,80
UTS	12	9,92	8,22	7,55	4,10	34,40
PHP	6	1,00	0,49	1,05	0,20	1,70
Insgesamt	217	13,30	10,42	10,60	0,20	66,80

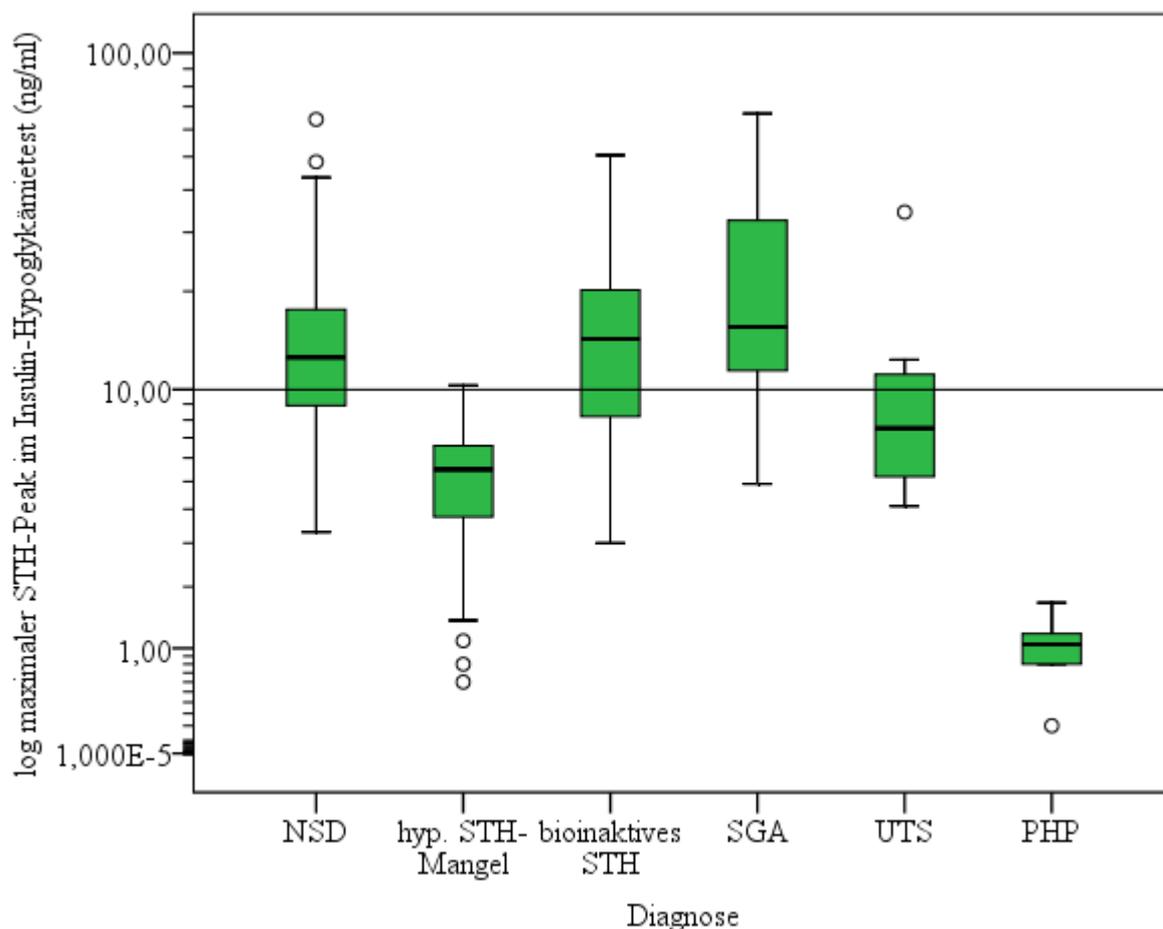


Abbildung 21: Boxplotdiagramm maximaler STH-Peak im Insulin-Hypoglykämietest (Ordinate logarithmiert)

3.3.3 Auswertung der Nachtprofilaten der STH-Sekretion

Die Tabelle 22 und Abbildung 22 zeigen die Ergebnisse des Nachtprofils der STH-Sekretion der unterschiedlichen Patientengruppen. Von den Patienten mit Panhypopituitarismus erhielt nur ein Patient eine Untersuchung der STH-Spontansektion. Diese fiel mit einem Integral von 103 ng*min/ml extrem stark erniedrigt aus. Patienten mit NSD hatten einen Mittelwert von 1388,23 ng*min/ml. Es ist zu beachten, dass sich in der Gruppe präpubertäre und pubertäre Patienten befinden (siehe Tabelle 6: Normwerte für das Wachstumshormonintegral im Nachtprofil (Bierich et al., 1985)). Bei 3 Patienten mit einem hypophysärem Wachstumshormonmangel wurde zusätzlich die nächtliche Spontansektion bestimmt, der Mittelwert beträgt 1449 ng*min/ml. Dieser Umstand lässt sich wahrscheinlich dadurch erklären, dass diagnostische Schritte parallel liefen, da die drei Patienten im Arginin-Infusionstest und Insulin-Hypoglykämietest Werte unterhalb des Grenzwertes aufwiesen und somit der Gruppe hypophysärer Wachstumshormonmangel zuzuordnen sind. Patienten mit

bioinaktivem Wachstumshormon hatten erwartungsgemäß im Mittel das höchste Integral im Nachtprofil mit 3216,19 ng*min/ml. 7 der 19 SGA-Patienten erhielten ein Nachtprofil, im Mittel hatten sie eine Spontansekretion von 2130,33 ng*min/ml. Bei den Patientinnen mit UTS wurde keine Spontansekretion des Wachstumshormons untersucht.

Tabelle 22: Wachstumshormon-Spontansekretion, Flächenintegral (ng*min/ml)

Diagnose	n	MW (ng*min/ml)	SD (ng*min/ml)	Median (ng*min/ml)	Min (ng*min/ml)	Max (ng*min/ml)
NSD	137	1388,23	827,07	1199,00	198,00	4134,00
Hyp. STH-Mangel	3	1449,00	598,39	1713,00	764,00	1870,00
Bioinaktives STH	33	3216,19	947,35	3092,00	2013,00	5794,20
SGA	7	2130,33	1317,42	2085,00	849,00	4645,00
PHP	1	103,00	-	103,00	103,00	103,00
Insgesamt	181	1744,11	1119,87	1464,00	103,00	5794,20

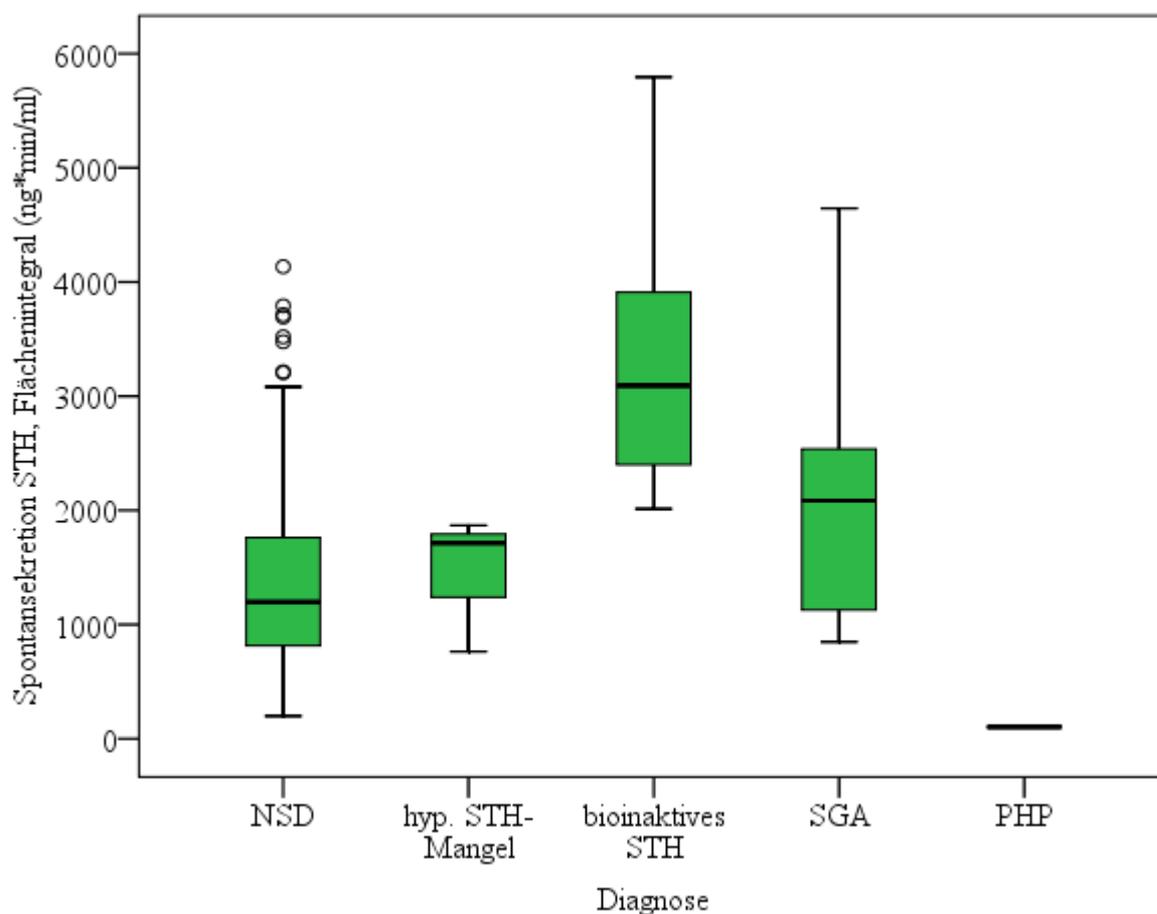


Abbildung 22: Boxplotdiagramm Spontansekretion STH (ng*min/ml)

3.3.4 Auswertung der Daten des IGF-1 Generationstests

Die Diagnosen mit Wachstumshormonmangel zeigten die für diese Diagnosen typische niedrige IGF-1 Konzentration (Blum et al., 1990; Juul, 2007): NSD mit -1,7 SDS im Mittel, hypophysärer Wachstumshormonmangel mit -1,78 SDS im Mittel, Bioinaktives Wachstumshormon mit -1,12 SDS im Mittel und PHP mit der niedrigsten basalen Konzentration von -3,15 SDS. Die SGA- und UTS-Patienten hatten einen basalen Wert von -1,04 SDS bzw. -1,67 SDS. Der Anstieg des IGF-1 SDS wird in dem Boxplotdiagramm in Abbildung 23 und im Profildiagramm in Abbildung 26 deutlich, der Mittelwert aller Diagnosegruppen, bis auf die Patienten mit PHP, stieg deutlich in den Normbereich an. Die UTS-Patienten zeigten den höchsten Anstieg auf einen Mittelwert von 1,18 SDS. Die SGA-Patienten verzeichneten einen Anstieg des Mittelwertes auf 0,67 SDS. Patienten mit NSD und hypophysärem Wachstumshormonmangel rangierten mit einem Mittelwert von -0,05 und -0,03 leicht unterhalb des Normbereiches. Einen Anstieg in den positiven SDS-Bereich zeigten auch Patienten mit bioinaktivem Wachstumshormon mit 0,15 SDS. Lediglich die Gruppe der PHP Patienten blieb deutlich unterhalb des Normbereichs mit -1,38 SDS, jedoch verzeichnete die Patientengruppe auch einen deutlichen Anstieg. Die Werte der unterschiedlichen Patientengruppen zeigt Tabelle 23.

Tabelle 23: IGF-1 vor Therapiebeginn (=I 1), Tag 1 des IGF-1 Generationstest (SDS) und IGF-1 nach 4 Tagen Wachstumshormon (=I 2)

Diagnose	n	MW (SDS)	SD (SDS)	Median (SDS)	Min (SDS)	Max (SDS)
NSD, I 1	137	-1,70	1,34	-1,56	-4,77	1,32
NSD, I 2	137	-0,05	1,34	0,06	-3,95	3,07
Hyp. STH-Mangel, I 1	36	-1,78	1,37	-1,62	-4,10	1,45
Hyp. STH-Mangel, I 2	36	-0,03	1,06	0,02	-2,02	2,20
Bioinaktives STH, I 1	35	-1,12	1,35	-1,18	-3,49	2,12
Bioinaktives STH, I 2	35	0,15	1,16	0,07	-2,89	2,09
SGA, I 1	19	-1,04	1,18	-1,12	-3,49	1,00
SGA, I 2	19	0,67	1,29	0,71	-1,46	2,96
UTS, I 1	16	-1,67	1,49	-1,60	-4,40	0,89
UTS, I 2	16	1,18	2,32	1,31	-1,80	7,89
PHP, I 1	8	-3,15	1,61	-3,46	-5,33	-0,04
PHP, I 2	8	-1,38	1,89	-0,86	-4,13	0,89
Insgesamt, I 1	251	-1,63	1,39	-1,53	-5,33	2,12
Insgesamt, I 2	251	0,07	1,43	0,09	-4,13	7,89

Die Mittelwerte des IGFBP-3 SDS lagen bis auf die Werte für die Patienten mit PHP (-1,83 SDS) im Normbereich. Sie stiegen nach der Stimulation im IGF-1 Generationstest noch weiter an und lagen bis auf die Werte der Patienten mit PHP im Bereich von +1 SDS. Tabelle 24 zeigt die Werte der Patientengruppen, in Abbildung 23 sind sie illustriert.

Tabelle 24: IGFBP-3 vor Therapiebeginn (=IB 1), Tag 1 des IGF-1 Generationstest (SDS) und IGFBP-3 nach 4 Tagen Wachstumshormon (= IB 2)

Diagnose	n	MW (SDS)	SD (SDS)	Median (SDS)	Min (SDS)	Max (SDS)
NSD, IB 1	124	-0,01	1,29	0,06	-4,03	4,24
NSD, IB 2	125	0,99	1,01	0,99	-1,40	4,78
Hyp. STH-Mangel, IB 1	35	0,07	1,21	0,12	-2,39	2,74
Hyp. STH-Mangel, IB 2	35	0,96	1,01	1,09	-1,68	2,91
Bioinaktives STH, IB 1	34	0,30	1,22	0,43	-1,98	2,10
Bioinaktives STH, IB 2	34	1,09	1,26	1,04	-2,83	3,91
SGA, IB 1	18	0,22	1,09	0,08	-1,35	2,39
SGA, IB 2	18	1,27	1,29	0,79	-0,44	4,60
UTS, IB 1	15	0,08	1,19	0,07	-2,23	2,27
UTS, IB 2	15	1,44	2,52	1,22	-1,73	9,31
PHP, IB 1	8	-1,83	2,74	-2,19	-5,14	2,20
PHP, IB 2	8	0,02	2,07	-0,55	-2,69	3,25
Insgesamt, IB 1	234	0,01	1,36	0,08	-5,14	4,24
Insgesamt, IB 2	235	1,02	1,26	1,02	-2,83	9,31

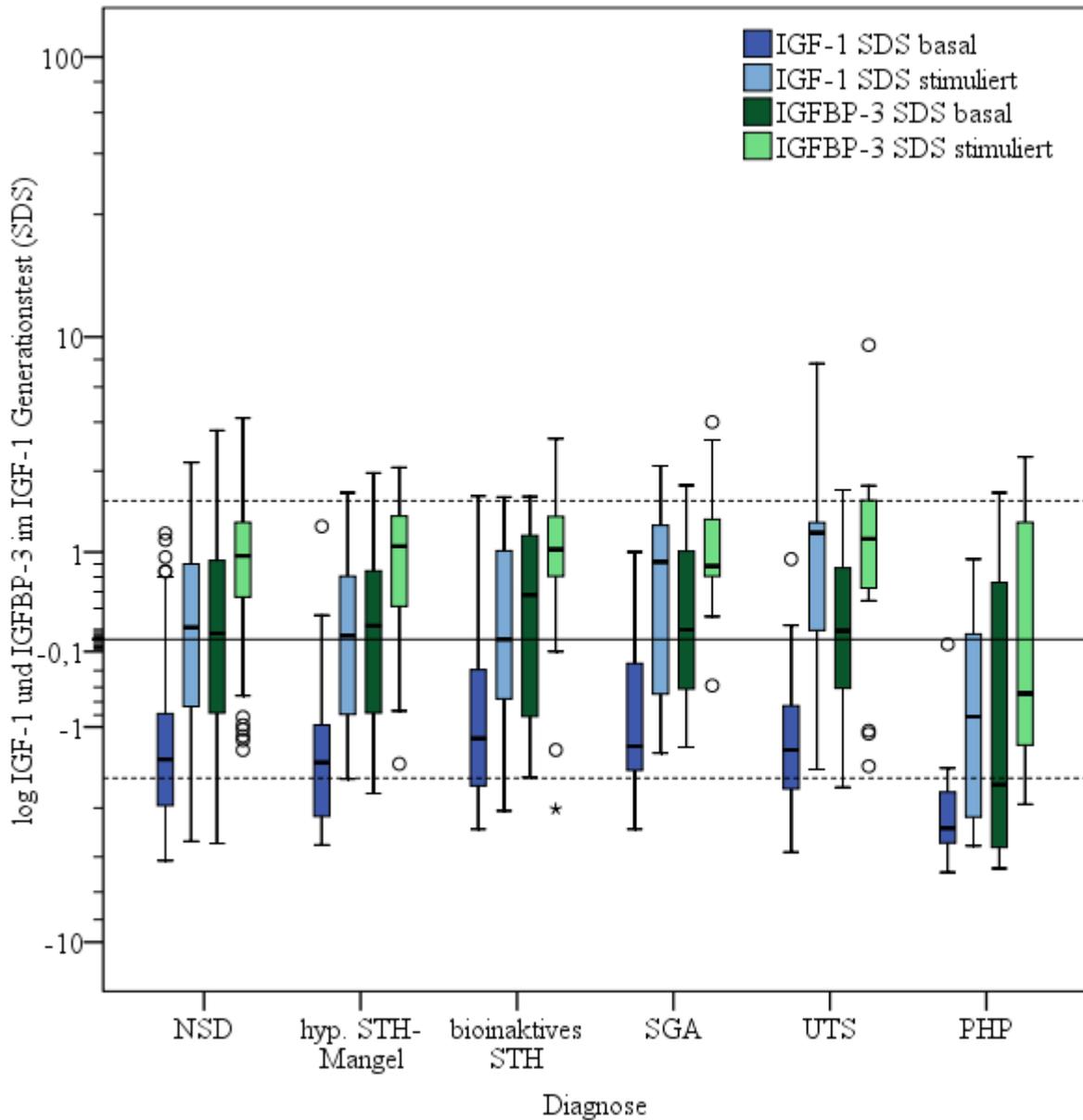


Abbildung 23: IGF-1 und IGFBP-3 im IGF-1 Generationstest (SDS), Ordinate logarithmiert

Für den IGF-1 Generationstest galt ein Anstieg des IGF-1 auf 150% des Ausgangswertes als signifikant. Die Anstiege für IGF-1 und IGFBP-3 sind in der folgenden Tabelle 25 und 26 aufgeführt. Die Abbildung 24 verdeutlicht die Ergebnisse. Bei 179 von 251 Patienten stieg der IGF-1 Wert auf $\geq 150\%$ an. 72 Patienten lagen unterhalb dieser Grenze. Das IGFBP-3 ist nur bei 49 von 231 Patienten auf mindestens 150 % des Ausgangswertes gestiegen. Patienten mit bioinaktivem Wachstumshormon zeigten im Mittel den niedrigsten Anstieg.

Tabelle 25: Anstieg des IGF-1 im IGF-1 Generationstest (Angaben in %)

Diagnose	n	MW (%)	SD (%)	Median (%)	Min (%)	Max (%)
NSD	137	208,66	118,136	190,00	67	890
Hyp. STH-Mangel	36	226,50	129,618	173,50	72	682
Bioinaktives STH	35	165,71	48,887	165,00	66	310
SGA	19	199,74	82,581	168,00	105	411
UTS	16	375,81	390,337	248,50	122	1530
PHP	8	368,75	319,907	247,50	109	1080
Insgesamt	251	220,31	159,842	184,00	66	1530

Tabelle 26: Anstieg des IGFBP-3 im IGF-1 Generationstest (Angaben in %)

Diagnose	n	MW (%)	SD (%)	Median (%)	Min (%)	Max (%)
NSD	122	132,57	38,765	127,00	58	306
Hyp. STH-Mangel	35	125,54	31,221	125,00	47	208
Bioinaktives STH	33	121,39	33,892	113,00	68	240
SGA	18	142,89	56,072	129,00	79	312
UTS	15	127,60	36,233	134,00	59	189
PHP	8	192,75	124,455	151,50	68	415
Insgesamt	231	132,48	45,161	128,00	47	415

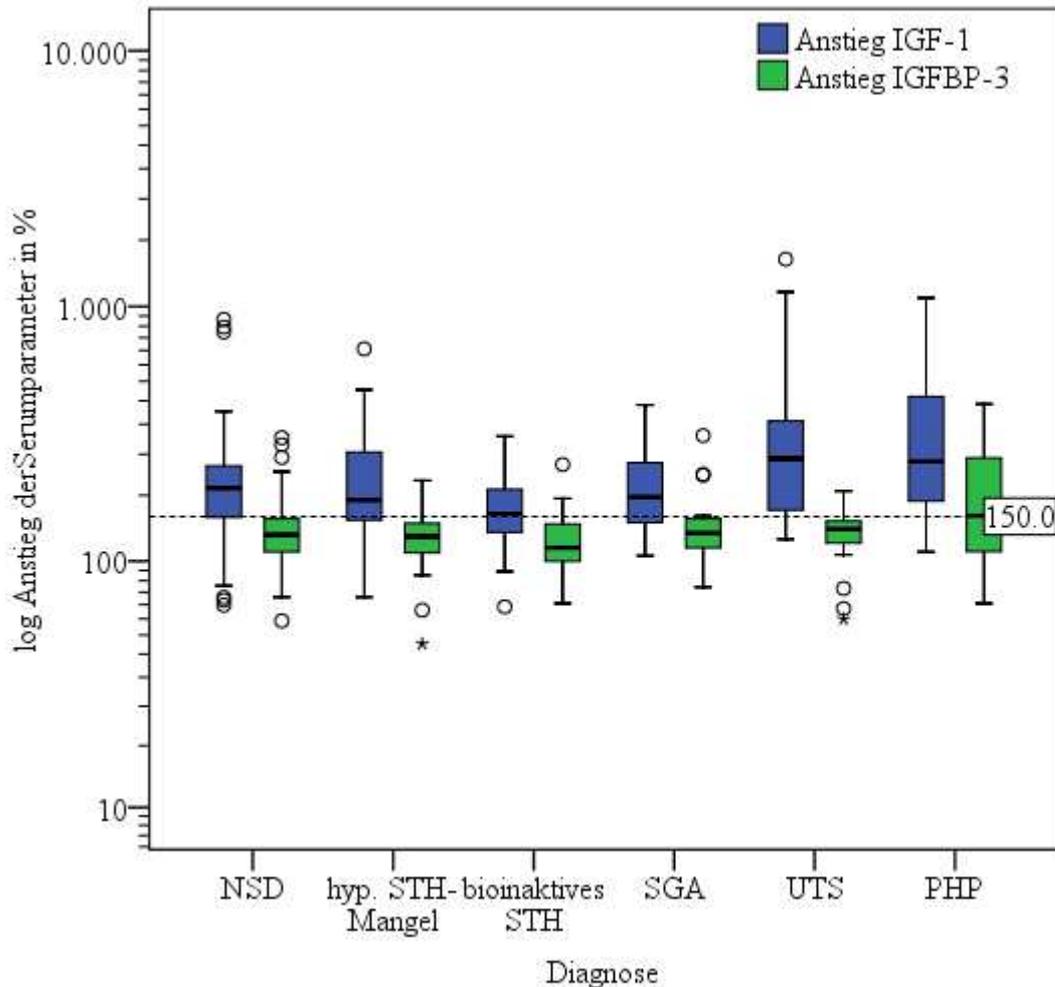


Abbildung 24: Anstieg der Serumparameter im IGF-1 Generationstest (Ordinate logarithmiert)

Nach einem Jahr Therapie mit Wachstumshormon lagen die IGF-1 SDS Werte der Patienten im Normbereich. Tabelle 27, Abbildung 25 und 26 illustrieren die Befunde der einzelnen Gruppen. Die höchsten Werte wiesen die Patientengruppen auf, die mit einer supraphysiologischen Dosis Wachstumshormon behandelt wurden. UTS-Patienten hatten einen Mittelwert von 1,40 SDS, SGA-Patienten hatten einen Mittelwert von 1,28 SDS. Den niedrigsten Mittelwert des IGF-1 SDS hatten Patienten mit Panhypopituitarismus (-0,65 SDS). Patienten mit hypophysärem Wachstumshormonmangel wiesen einen Mittelwert von 0,53 SDS auf, Patienten mit NSD 0,81 SDS und Patienten mit Bioinaktivem STH 0,89 SDS.

Tabelle 27: IGF-1 nach 1 Jahr Therapie (SDS)

Diagnose	n	MW (SDS)	SD (SDS)	Median (SDS)	Min (SDS)	Max (SDS)
NSD	139	0,81	1,19	0,73	-2,47	4,72
Hyp. STH-Mangel	35	0,53	1,19	0,79	-3,26	2,07
Bioinaktives STH	35	0,89	1,42	1,25	-2,98	3,42
SGA	18	1,28	1,33	1,50	-0,96	4,74
UTS	16	1,40	1,59	0,93	-0,23	5,60
PHP	8	-0,65	1,31	0,05	-2,94	0,40
Insgesamt	251	0,81	1,30	0,78	-3,26	5,60

Die Mittelwerte der IGFBP-3 SDS nach dem ersten Therapiejahr bewegten sich im Normbereich. Die höchsten Mittelwerte wiesen auch hier die Diagnosegruppen UTS mit 1,83 SDS und SGA mit 1,54 SDS auf. Die restlichen Diagnosen lagen etwas oberhalb +1 SDS. Die Werte der verschiedenen Diagnosegruppen zeigen Tabelle 28, Abbildung 25 und 27.

Tabelle 28: IGFBP-3 nach 1 Jahr Therapie (SDS)

Diagnose	n	MW (SDS)	SD (SDS)	Median (SDS)	Min (SDS)	Max (SDS)
NSD	137	1,05	1,14	0,98	-2,19	6,34
Hyp. STH-Mangel	35	1,04	0,97	1,04	-1,35	3,56
Bioinaktives STH	35	1,16	1,07	1,23	-1,67	3,56
SGA	18	1,54	1,14	1,58	-,031	3,77
UTS	15	1,83	2,50	1,19	-0,77	10,36
PHP	8	-0,34	1,28	-0,21	-1,87	1,06
Insgesamt	248	1,10	1,27	1,04	-2,19	10,36

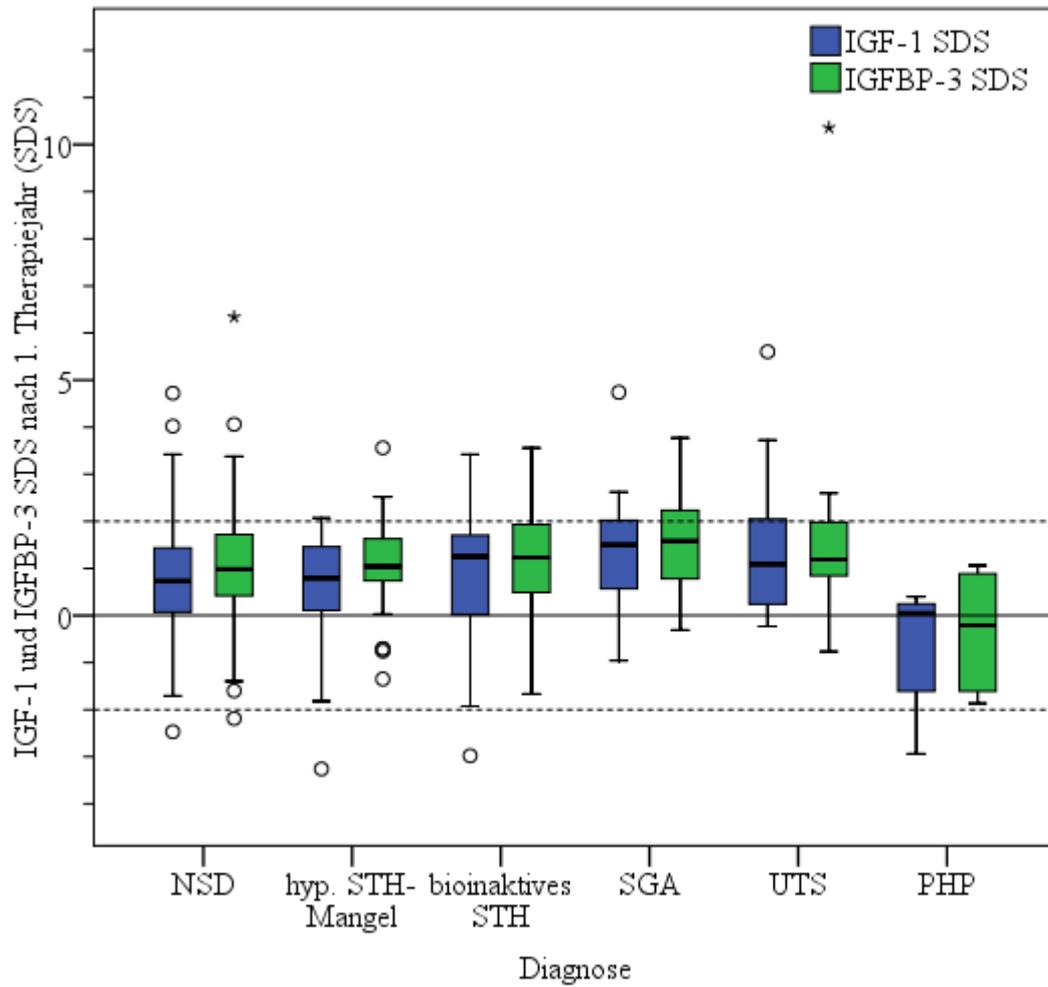


Abbildung 25: Boxplotdiagramm IGF-1 und IGFBP-3 nach 1. Therapiejahr (SDS)

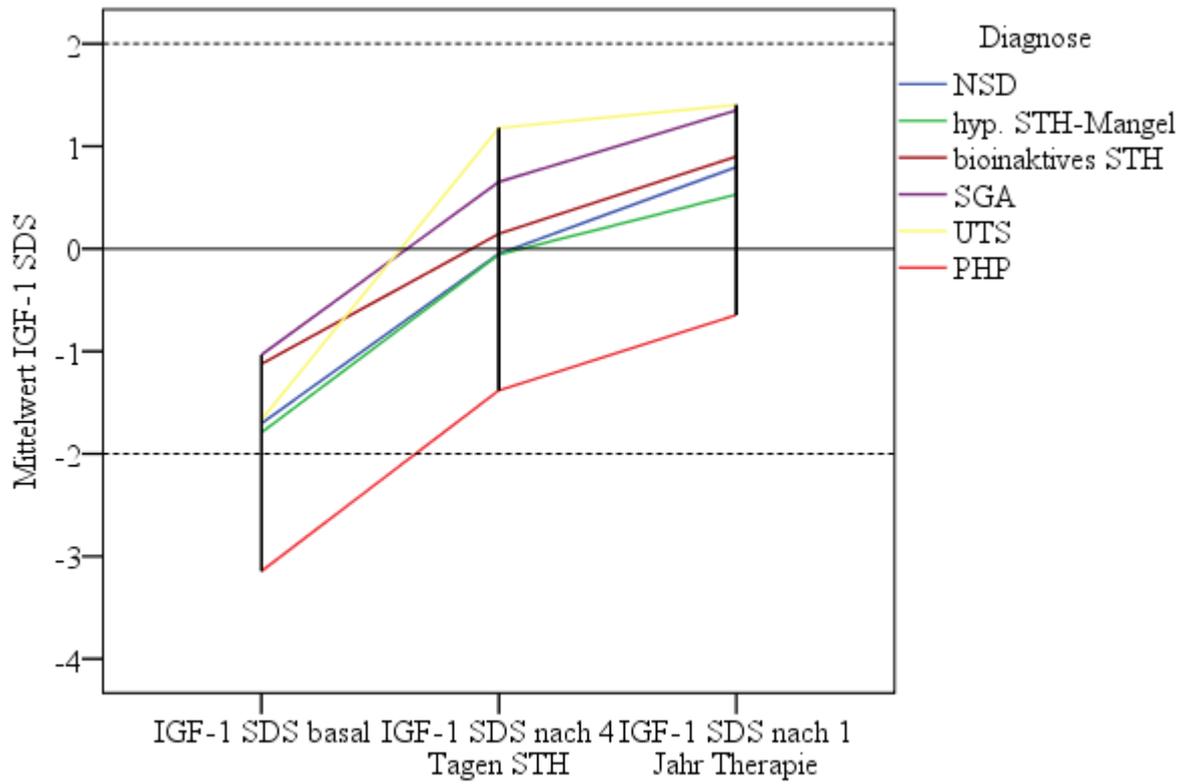


Abbildung 26: Entwicklung des IGF-1 (SDS)

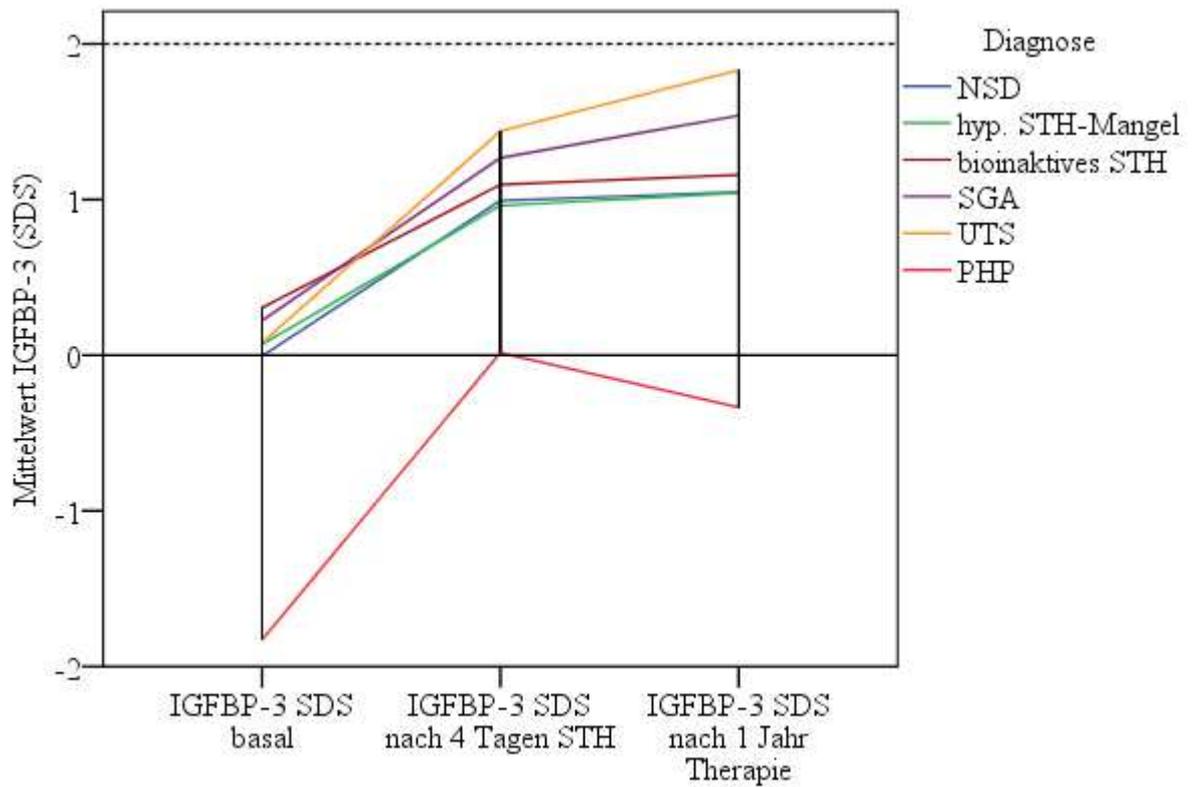


Abbildung 27: Entwicklung des IGFBP-3 (SDS)

3.3.5 Auswertung der Knemometriedaten

Die Knemometrierate vor der Durchführung des IGF-1 Generationstests unterschied sich zwischen den einzelnen Diagnosegruppen nicht deutlich. Die niedrigste Knemometrierate mit 0,19 mm/Woche zeigten die Patientinnen mit UTS. Am deutlichsten stieg der Mittelwert in der Gruppe der Patienten mit hypophysärem Wachstumshormonmangel an. Die Tabelle 29 und die Abbildung 28 verdeutlichen die Befunde.

Tabelle 29: Knemometrierate vor Therapiebeginn (KR 1) und nach 4 Tagen Wachstumshormon im IGF-1 Generationstest (KR 2)

Diagnose	n	MW (mm/Wo)	SD (mm/Wo)	Median (mm/Wo)	Min (mm/Wo)	Max (mm/Wo)
NSD, KR 1	137	0,32	0,15	0,31	0,00	0,76
NSD, KR, 2	137	1,15	0,59	1,12	0,00	3,07
Hyp. STH-Mangel, KR 1	36	0,31	0,14	0,32	0,00	0,60
Hyp. STH-Mangel, KR 2	36	1,33	0,65	1,27	0,36	2,81
Bioinaktives STH, KR 1	35	0,32	0,18	0,33	0,00	0,90
Bioinaktives STH, KR 2	35	1,19	0,57	1,15	0,20	2,80
SGA, KR 1	19	0,39	0,13	0,37	0,15	0,63
SGA, KR 2	19	1,09	0,49	1,06	0,33	2,10
UTS, KR 1	16	0,19	0,14	0,26	0,00	0,38
UTS, KR 2	16	0,94	0,51	1,18	0,00	1,70
PHP, KR 1	8	0,33	0,20	0,31	0,00	0,67
PHP, KR 2	8	1,16	0,49	1,21	0,44	2,07
Insgesamt, KR 1	251	0,32	0,16	0,31	0,00	0,90
Insgesamt, KR 2	251	1,16	0,58	1,15	0,00	3,07

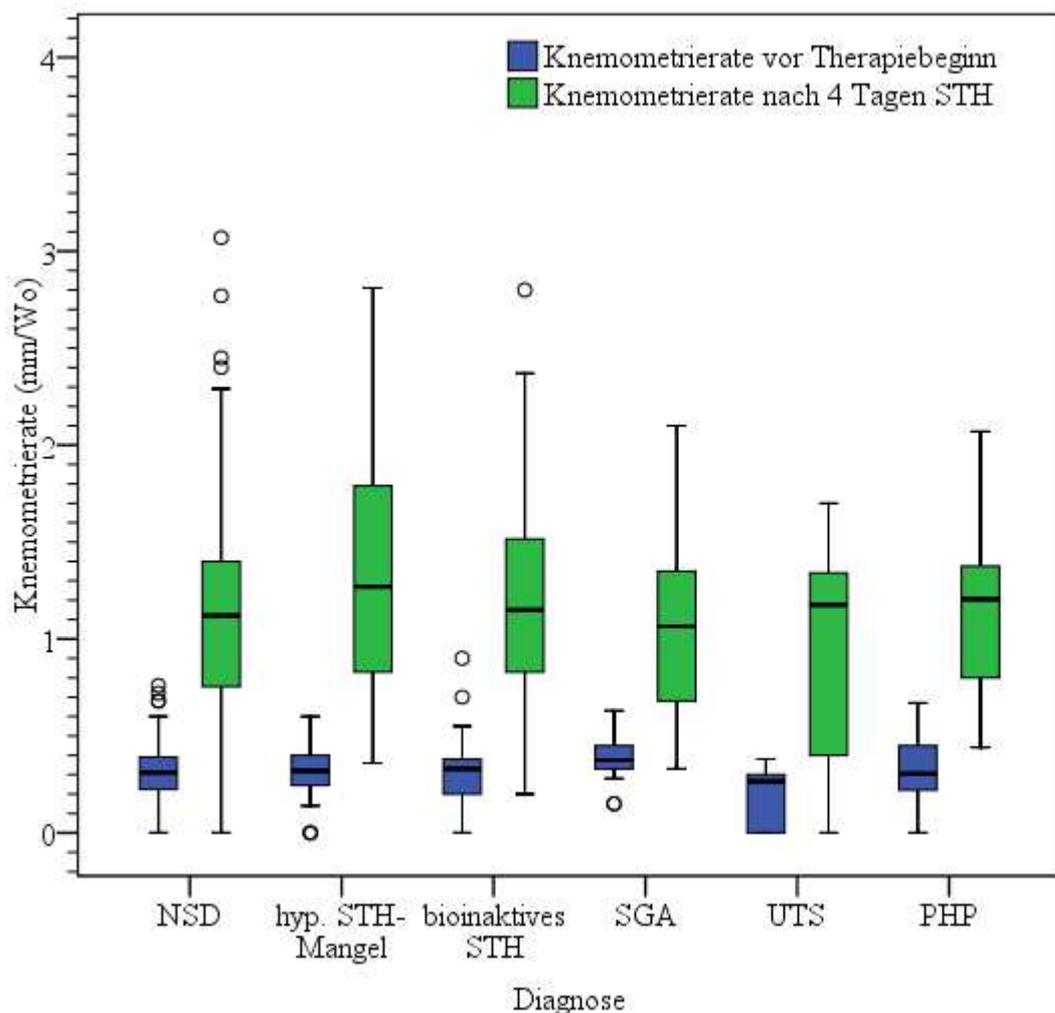


Abbildung 28: Knemometrierate (mm/Wo) vor Therapiebeginn und nach 4 Tagen STH im IGF-1 Generationstest

Nach dem ersten Therapiejahr unterschieden sich die Knemometrieraten, welche in Tabelle 30 aufgeführt und in der Abbildung 29 illustriert sind, zwischen den einzelnen Patientengruppen nicht deutlich. Allerdings waren die Mittelwerte in den Gruppen gegenüber dem Ausgangswert vor der Therapie angestiegen.

Tabelle 30: Knemometrierate nach dem ersten Therapiejahr

Diagnose	n	MW (mm/Wo)	SD (mm/Wo)	Median (mm/Wo)	Min (mm/Wo)	Max (mm/Wo)
NSD	139	0,48	0,13	0,48	0,24	1,10
Hyp. STH-Mangel	35	0,45	0,16	0,44	0,13	0,95
Bioinaktives STH	35	0,49	0,08	0,50	0,28	0,63
SGA	18	0,46	0,17	0,48	0,11	0,72
UTS	16	0,45	0,11	0,45	0,25	0,64
PHP	8	0,45	0,26	0,45	0,00	0,80
Insgesamt	251	0,47	0,14	0,48	0,00	1,10

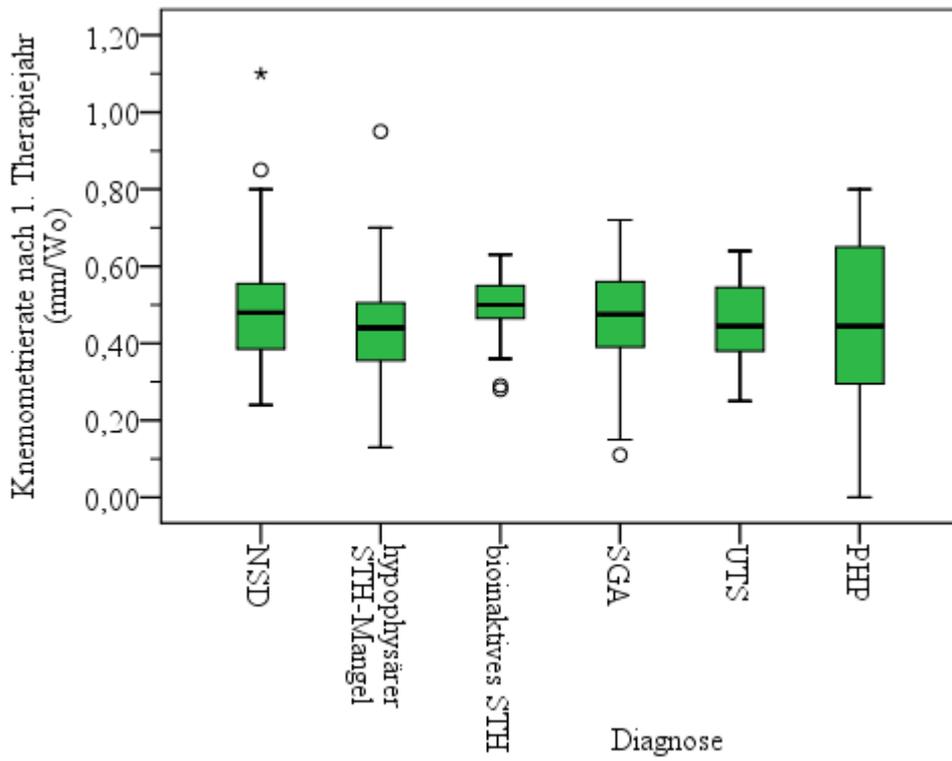


Abbildung 29: Knemometrierate (mm/Wo) nach dem ersten Therapiejahr

3.4 Signifikanztests

Mit einem Zweistichproben-t-Test für verbundene Stichproben wurden die Messungen der Körperhöhe, der IGF-1- und IGFBP-3-Werte und der Knemometrie zu verschiedenen Zeitpunkten verglichen. Die Körperhöhe wurde zu Therapiebeginn festgehalten, nach dem ersten Therapiejahr und bei Erreichen der NAH. IGF-1 und IGFBP-3 wurden im IGF-1 Generationstest vor der Applikation von Wachstumshormon gemessen, nach vier Tagen Therapie mit Wachstumshormon und nach dem ersten Jahr der Therapie. Die Knemometrierate des Unterschenkels wurde ebenso zu Beginn des IGF-1 Generationstests und zu dessen Ende festgehalten, sowie nach dem ersten Therapiejahr.

3.4.1 Körperhöhe

Die Tabellen geben die Ergebnisse des t-Tests wieder, im Einzelnen handelt es sich bei dem angegebenen Mittelwert um den beobachteten Unterschied zwischen den Mittelwerten der Variablen, darauf folgt die Standardabweichung und der Standardfehler der Standardabweichung. Außerdem sind die Prüfgröße T und die Signifikanz angegeben.

Die SDS der Körperhöhen unterschieden sich zum Zeitpunkt des Therapiebeginns und zum Zeitpunkt der Messung nach dem ersten Therapiejahr signifikant voneinander auf einem Signifikanzniveau von $p=0,001$, wie in Tabelle 31 berechnet. Ebenso unterscheiden sich die Körperhöhen-SDS der Messung zu Therapiebeginn von den Körperhöhen-SDS bei Erreichen der NAH signifikant auf dem Niveau von $p=0,001$. Somit erreichten die Patienten einen signifikanten Zugewinn an Körperhöhe nach einem Jahr sowie bei NAH.

Tabelle 31: t-Test Körperhöhe

Test bei gepaarten Stichproben			
	Gepaarte Differenzen		
	Mittelwert	Standardabweichung	Signifikanz
SDS der Anfangshöhe - SDS der Höhe nach 1 Jahr	-0,60618	0,53949	0,001
SDS der Anfangshöhe-SDS der NAH	-1,15594	0,95624	0,001

3.4.2 IGF-1

Im IGF-1 Generationstest wurde IGF-1 vor Beginn der Therapie bestimmt und nach viertägiger Applikation von Wachstumshormon. Im untersuchten Kollektiv waren die gemessenen IGF-1 Werte zu den beiden Untersuchungszeitpunkten in ng/ml und in SDS signifikant unterschiedlich. Der p-Wert lag jeweils bei $p=0,001$. Der IGF-1 Wert nach dem ersten Therapiejahr unterscheidet sich auch signifikant vom Ausgangswert mit einem p-Wert von 0,001 (Tabelle 32). Somit sind die IGF-1 Werte im IGF-1 Generationstest und nach 1 Jahr signifikant höher als vor der Therapie.

Tabelle 32: t-Test IGF-1

Test bei gepaarten Stichproben			
	Gepaarte Differenzen		
	Mittelwert	Standard-abweichung	Signifikanz
IGF-1 basal – IGF-1 Tag 5 (ng/ml)	-122,355	91,701	0,001
IGF-1 basal – IGF-1 nach 1 Jahr (ng/ml)	-192,163	110,502	0,001
IGF-1 basal – IGF-1 Tag 5(SDS)	-1,69594	1,26400	0,001
IGF-1 basal – IGF-1 nach 1 Jahr (SDS)	-2,43677	1,30093	0,001

3.4.3 IGFBP-3

Neben dem IGF-1 wurde im IGF-1 Generationstest IGFBP-3 gemessen, ebenso wie IGF-1 vor der Applikation von Wachstumshormon und nach 4 Tagen Wachstumshormon. Die gemessenen Werte zu den unterschiedlichen Zeitpunkten in ng/ml und SDS unterscheiden sich signifikant voneinander auf einem Niveau von $p=0,001$. Nach dem ersten Therapiejahr unterscheidet sich der Wert für IGFBP-3 ebenfalls signifikant vom Ausgangswert (Tabelle 33). Somit sind die IGFBP-3 Werte im IGF-1 Generationstest und nach 1 Jahr signifikant höher als vor der Therapie.

Tabelle 33: *t-Test IGFBP-3*

Test bei gepaarten Stichproben			
	Gepaarte Differenzen		
	Mittelwert	Standard-abweichung	Signifikanz
IGFBP-3 basal – IGFBP-3 Tag 5 (ng/ml)	-0,76479	0,93411	0,001
IGFBP-3 basal – IGF-1 nach 1 Jahr (ng/ml)	-0,81791	1,09442	0,001
IGFBP-3 basal – IGF-1 Tag 5 (SDS)	-1,00693	1,29567	0,001
IGFBP-3 basal – IGF-1 nach 1 Jahr (SDS)	-1,09020	1,52079	0,001

3.4.4 Knemometrie

Die knemometrischen Messungen wurden beim wachstumshormonnaiven Kind vor dem IGF-1 Generationstest durchgeführt und nach 4 Tagen Wachstumshormonapplikation. Die Unterschenkellängenmessung zeigt einen signifikanten Unterschied bei einem p-Wert von 0,001 (Tabelle 34). Auch nach einem Jahr Therapie mit Wachstumshormon ist die Unterschenkellänge signifikant unterschiedlich vom Ausgangswert. Somit liegt die Knemometrierate im IGF-1 Generationstest und nach 1 Jahr Wachstumshormontherapie signifikant höher als vor der Therapie

Tabelle 34: *t-Test Knemometrie*

Test bei gepaarten Stichproben			
	Gepaarte Differenzen		
	Mittelwert	Standard-abweichung	Signifikanz
KR prätherapeutisch –KR Tag 5 (mm/Wo)	-0,84884	0,56468	0,001
KR prätherapeutisch –KR nach 1 Jahr (mm/Wo)	-0,15709	0,20015	0,001

3.5 Univariate lineare Regressionen

In der Tabelle 35 sind die Variablen angegeben die auf eine Korrelation mit dem Zugewinn der Körperhöhe (Δ Height gain SDS) untersucht wurden. In der Tabelle sind die Konstante a, der Regressionskoeffizient b und die Korrelationskoeffizienten nach Pearson ($r(P)$) und Spearman ($r(S)$) angegeben.

Tabelle 35: Variablen der univariaten linearen Regression

Variable	a	b	r(P)	r(S)	r ²
AUXOLOGIE					
SDS der Anfangshöhe	-0,305	-0,547	-0,575	-0,447	0,331
WR-SDS 1.Jahr	0,736	0,191	0,466	0,488	0,217
Ht SDS – TH SDS der Anfangshöhe	0,278	-0,472	-0,626	-0,509	0,391
Δ Height gain SDS im ersten Therapiejahr	0,576	0,957	0,540	0,508	0,291
WACHSTUMSFAKTOREN					
IGF-1 basal (SDS)	0,789	-0,225	-0,327	-0,319	0,107
IGFBP-3 basal (SDS)	1,159	-0,236	-0,324	-0,280	0,105
IGF-1 nach 4 Tagen rhGH (SDS)	1,168	-0,177	-0,264	-0,311	0,070
IGFBP-3 nach 4 Tagen rhGH (SDS)	1,240	-0,083	-0,106	-0,098	0,011
Δ IGF-1 im IGF-Generationstest (SDS)	1,077	0,046	0,061	0,053	0,004
Δ IGFBP-3 im IGF-Generationstest (SDS)	0,987	0,168	0,228	0,230	0,052
IGF-1 nach 1. Therapiejahr (SDS)	1,304	-0,184	-0,250	-0,284	0,063
IGFBP-3 nach 1. Therapiejahr (SDS)	1,167	-0,010	-0,013	-0,041	0,00
KNEMOMETRIE					
Knemometrie vor STH-Therapie (mm/Wo)	1,354	-0,630	-0,103	-0,068	0,011
Knemometrieanstieg im IGF-GT (mm)	1,133	0,028	0,016	-0,040	0,00
Knemometrie nach 1. Therapiejahr (mm/Wo)	0,916	0,508	0,073	0,037	0,005

Beispielhaft sollen hier Streudiagramme in den einzelner Variablen dargestellt werden um mögliche Zusammenhänge aufzuzeigen.

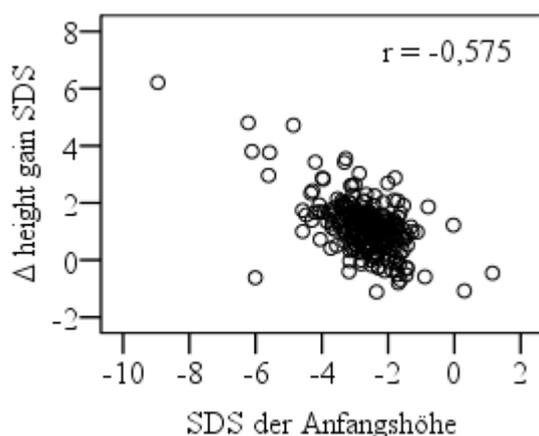


Abbildung 30: SDS Anfangshöhe

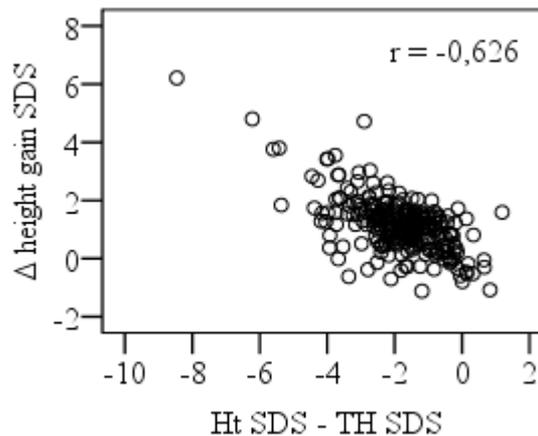


Abbildung 31: Ht SDS-TH SDS Th.-beginn

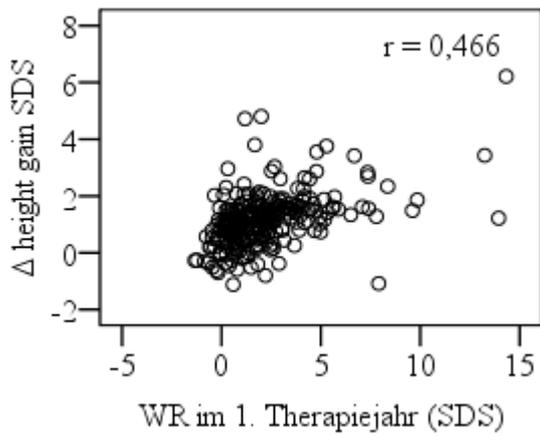


Abbildung 22: WR-SDS 1. Therapiejahr

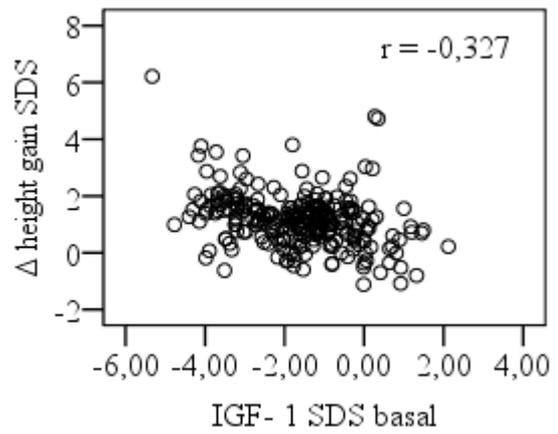


Abbildung 33: IGF-1 SDS basal

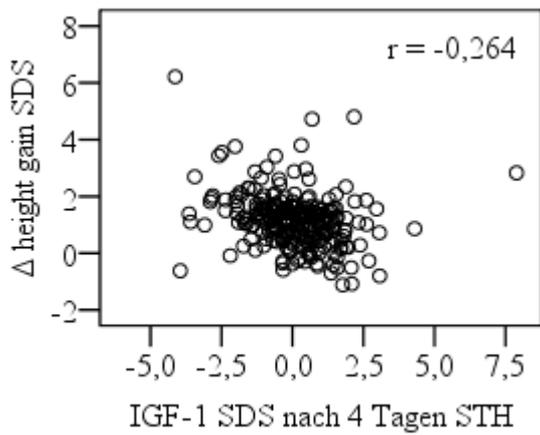


Abbildung 34: IGF-1 SDS nach 4 Tagen STH

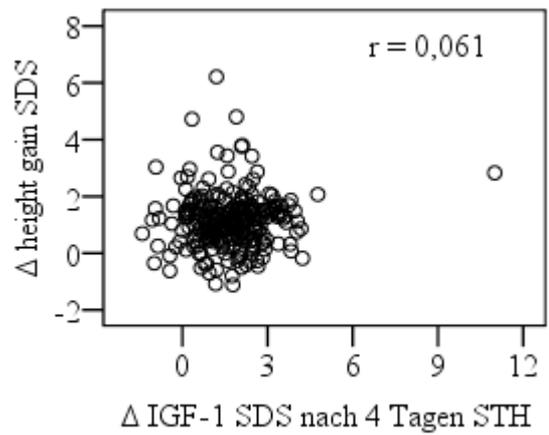


Abbildung 35: Δ IGF-1 SDS im IGF-GT

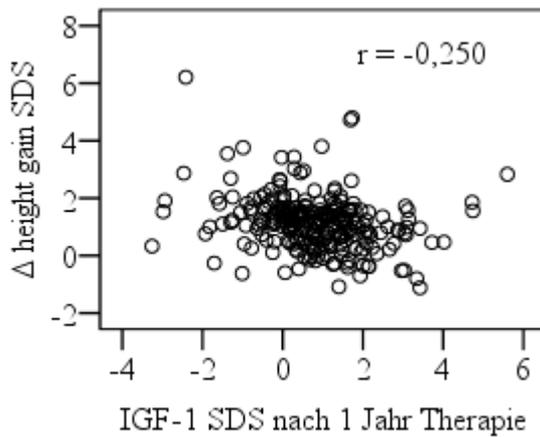


Abbildung 36: IGF-1 SDS nach 1. Th.-jahr

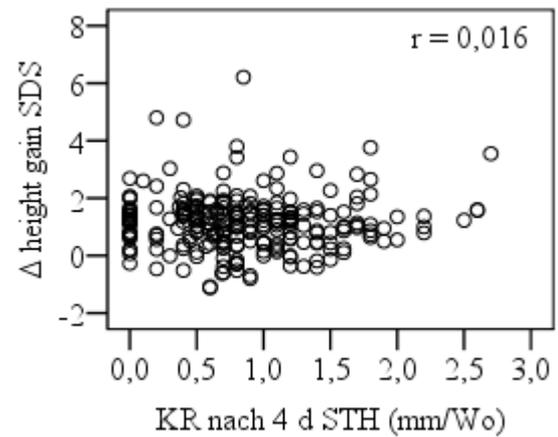


Abbildung 37: KR nach 4 d STH (mm/Wo)

Die univariate lineare Regression soll mögliche Zusammenhänge zwischen dem Höhenzugewinn während der Wachstumshormontherapie und den angegebenen Variablen ermitteln. Die errechneten Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Spearman wiesen auf eine schwache Korrelation der Variablen hin. Diesen Umstand zeigten auch die Streudiagramme. Die höchsten Korrelationskoeffizienten wiesen die auxologischen Variablen Ht SDS – TH SDS der Anfangshöhe mit negativen Koeffizienten von $r(\text{Pearson}) = -0,626$ und $r(\text{Spearman}) = 0,509$ (Abbildung 32), SDS der Anfangshöhe mit $r(P) = -0,575$ bzw. $r(S) = -0,447$ (Abbildung 30), Δ Height gain SDS im ersten Therapiejahr mit $r(P) = 0,5440$ bzw. $r(S) = 0,508$ und die Wachstumsrate im ersten Jahr mit $r(P) = 0,466$ bzw. $r(S) = 0,488$ (Abbildung 31) auf. Ebenso nahm die Höhe des Bestimmtheitsmaßes in der Reihenfolge der Parameter ab und rangiert zwischen $r^2 = 0,331$ und $r^2 = 0,291$. Die Korrelation der Wachstumsfaktoren im IGF-1 Generationstest und der Wachstumsfaktoren nach 1 Jahr zeigte eine schwächere Korrelation mit Werten für den Korrelationskoeffizienten zwischen $r(P) = -0,327$ bzw. $r(S) = -0,319$ und $r(P) = 0,061$ bzw. $r(S) = 0,053$ (Abbildung 34, 35 und 36). Auch zeigten die Werte für die Knemometrie eine sehr schwache Korrelation, sie lagen zwischen $r(P) = -0,103$ bzw. $r(S) = -0,068$ und $r(P) = 0,073$ bzw. $r(S) = 0,037$ (Abbildung 37).

3.6 Logistische Regression

In den folgenden Tabellen werden der Regressionskoeffizient b des Schätzers für die jeweilige Variable, der Standardfehler (SE) des Regressionskoeffizienten, das Konfidenzintervall (KI) des Regressionskoeffizienten, die Wald-Statistik und der p-Wert des Regressionskoeffizienten angegeben. Die logistische Regressionsanalyse wurde mit verschiedenen Patientenkollektiven und verschiedenen dichotomisierten Zielgrößen durchgeführt.

3.6.1 Logistische Regression des gesamten Patientenkollektivs

In folgendes Modell wurden alle Patienten einbezogen, unabhängig von ihrer Diagnose. Die Einflussgrößen wurden mittels Wald-Test geprüft und abhängig von ihrer Signifikanz in das Modell einbezogen. Die dichotome Zielgröße wurde anhand des Medians des Δ Height gain SDS der gesamten Therapie festgelegt. Patienten oberhalb des Median gelten als Good-Responder, Patienten unterhalb des Medians als Bad-Responder.

Tabelle 36: Variablen logistische Regression des gesamten Patientenkollektivs

Variable	b	SE	KI	Wald	p-Wert
WR-SDS 1. Therapiejahr	0,519	0,134	(1,292 ; 2,184)	15,025	0,001
Ht SDS - TH SDS	-0,792	0,183	(0,317 ; 0,648)	18,801	0,001
IGF-1 SDS basal	-0,415	0,137	(0,505 ; 0,864)	9,141	0,002
Δ Height gain SDS im 1. Therapiejahr	1,645	0,491	(1,98 ; 13,54)	11,241	0,001
Startdosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$)	-0,047	0,019	(0,919 ; 0,991)	5,840	0,016
Knemometrieanstieg nach 4 Tagen STH (mm/Wo)	-0,641	0,311	(0,286 ; 0,968)	4,261	0,039
Konstante	-1,972	0,762	-	6,692	0,01

In dem Modell für das gesamte Patientenkollektiv, wiedergegeben in der Tabelle 36, 37 und 38, waren die Variablen mit dem signifikantesten Einfluss die Variable Ht SDS- TH SDS, die Wachstumsrate im ersten Therapiejahr und der Körperhöhenzugewinn im 1. Therapiejahr (Δ Height gain SDS im ersten Therapiejahr) mit dem Signifikanzniveau $p=0,001$ und den höchsten Werten in der Wald-Statistik. Das bedeutet je höher die Wachstumsrate und der Körperhöhenzugewinn im ersten Therapiejahr und je niedriger die Ht SDS – TH-SDS, desto wahrscheinlicher wird der Patient der Gruppe der Good-Responder angehören. Auch der basale IGF-1 SDS hatte signifikanten Einfluss auf die Zielgröße mit einem p-Wert von

p=0,002 und einer Wald-Statistik von 9,141. Das heißt: je geringer der basale IGF-1 SDS, desto eher gehört der Patient der Gruppe der Good-Responder an. Weniger signifikant war der Einfluss der Startdosis, der hier invers korreliert, sowie der ebenfalls invers korrelierte Anstieg der Knemometrierate mit einem p-Wert von p=0,016 und einer Wald-Statistik von 5,840 bzw. p=0,039 und einer Wald-Statistik von 4,261. Das würde bedeuten, je niedriger die Startdosis und je niedriger der Anstieg in der Knemometrierate, desto eher gehört der Patient zu den Good-Respondern.

Modellgleichung:

$$\begin{aligned} \text{logit}(\pi) = & -1,972 + [0,519 * \text{WR-SDS 1. Therapiejahr}] + [-0,792 * (\text{Ht SDS} - \text{TH SDS})] \\ & + [-0,415 * \text{IGF-1 SDS basal}] + [1,645 * \Delta \text{ Height gain SDS im ersten Therapiejahr}] \\ & + [-0,047 * \text{Startdosis } (\mu\text{g/kg/d})] \\ & + [-0,641 * \text{Knemometrieanstieg nach 4 Tagen rhGH (mm)}] \end{aligned}$$

Dieses Modell erklärt einen Anteil von 39,1% der Varianz der Zielgröße.

Tabelle 37: Modellzusammenfassung logistische Regression, gesamtes Patientenkollektiv

Schritt	Variable	Cox & Snell R- Quadrat	Anteil an der Varianz
1	WR-SDS 1. Therapiejahr	0,198	19,8%
2	Ht SDS - TH SDS	0,293	29,3%
3	IGF-1 SDS basal	0,330	33,0%
4	Δ Height gain SDS im 1. Therapiejahr	0,355	35,5%
5	Startdosis (μg/kg/d)	0,381	38,1%
6	Knemometrieanstieg nach rhGH (mm/Wo)	0,391	39,1%

Die Modellzusammenfassung in Tabelle 37 zeigt, wie jeder Schritt, das heißt, das Einfügen einer weiteren signifikanten Variable in das Modell, den Anteil an der Varianz der Zielgröße zunehmend erklärt. Die Schritte entsprechen der Reihenfolge der Variablen in der vorangehenden Tabelle. Das zeigt den starken Einfluss der Wachstumsrate im ersten Therapiejahr, sowie der Variablen angepasster Körperhöhen-SDS (Ht SDS - TH SDS) und des Höhenzugewinns im ersten Therapiejahr, durch die der Anteil an der Varianz deutlich vergrößert wird. Die Klassifizierungstabelle (Tabelle 38) veranschaulicht die Veränderung des Regressionsmodells durch die schrittweise addierten Variablen und zeigt die sich dadurch verändernde Sensitivität und Spezifität.

Tabelle 38: Klassifizierungstabelle

			Vorhergesagt		
			Median Δ Height gain SDS		
			unter median	über median	Prozentsatz der Richtigen
Schritt 1	Median Δ Height gain SDS	unter median	90	33	73,2
		über median	43	85	66,4
		Gesamtprozentsatz			69,7
Schritt 2	Median Δ Height gain SDS	unter median	93	30	75,6
		über median	39	89	69,5
		Gesamtprozentsatz			72,5
Schritt 3	Median Δ Height gain SDS	unter median	93	30	75,6
		über median	36	92	71,9
		Gesamtprozentsatz			73,7
Schritt 4	Median Δ Height gain SDS	unter median	96	27	78,0
		über median	33	95	74,2
		Gesamtprozentsatz			76,1
Schritt 5	Median Δ Height gain SDS	unter median	103	20	83,7
		über median	26	102	79,7
		Gesamtprozentsatz			81,7
Schritt 6	Median Δ Height gain SDS	unter median	101	22	82,1
		über median	24	104	81,2
		Gesamtprozentsatz			81,7

Laut der Tabelle 38 verfügt das Regressionsmodell über eine Sensitivität von 82,1% und eine Spezifität von 81,2%.

3.6.2 Logistische Regression: Patienten mit Wachstumshormonmangel

In folgendes Modell, welches in Tabelle 39 und 40 wiedergegeben wird, wurden Patienten mit der Diagnose NSD, hypophysärer Kleinwuchs, bioinaktives Wachstumshormon und Panhypopituitarismus einbezogen. Das heißt, es wurden 216 Patienten untersucht. Die dichotome Zielgröße wurde wieder anhand des Medians des Δ Height gain SDS festgelegt.

Tabelle 39: Logistische Regression Patienten mit Wachstumshormonmangel

Variable	b	SE	KI	Wald	p-Wert
WR-SDS 1. Therapiejahr	0,582	0,137	(1,367 ; 2,342)	17,922	0,001
Ht SDS - TH SDS	-0,775	0,198	(0,313 ; 0,679)	15,311	0,001
IGF-1 SDS basal	-0,537	0,156	(0,430 ; 0,794)	11,804	0,001
Chronologisches Alter zu Therapiebeginn	-0,301	0,116	(0,590 ; 0,928)	6,770	0,009
Δ Height gain SDS im ersten Therapiejahr	0,963	0,481	(1,021 ; 6,727)	4,009	0,045
Konstante	-0,223	1,384	-	0,026	0,872

Wie im Regressionsmodell für das gesamte Patientenkollektiv bestanden auch hier die ersten drei Variablen aus der Wachstumsrate im ersten Therapiejahr, der angepasste Körperhöhen-SDS (Ht SDS - TH-SDS) und dem basalen IGF-1 SDS-Wert. Die p-Werte lagen bei $p=0,001$. Die Wald-Statistik bestätigte die Signifikanz. Das chronologische Alter zu Therapiebeginn war invers korreliert mit einem p-Wert von $p=0,009$ und einer Wald-Statistik von 6,770. Das zeigt den Zusammenhang, dass je jünger der Patient bei Therapiebeginn war, desto eher war ein Höhenzugewinn oberhalb des Medians des Δ Height gain SDS für die gesamte Therapie wahrscheinlich. Wie in dem vorangehenden Modell war der Höhenzugewinn im ersten Therapiejahr positiv mit der Zielgröße korreliert. Hier war die Variable mit einem p-Wert von $p=0,045$ signifikant und einer Wald-Statistik von 4,009.

Modellgleichung:

$$\begin{aligned} \text{logit}(\pi) = & -0,223 + [0,582 * \text{WR-SDS 1. Therapiejahr}] + [-0,775 * (\text{Ht SDS} - \text{TH SDS})] \\ & + [-0,537 * \text{IGF-1 SDS basal}] + [-0,301 * \text{Chronologisches Alter zu Therapiebeginn}] \\ & + [0,963 * \Delta \text{ Height gain SDS im 1. Therapiejahr}] \end{aligned}$$

Dieses Modell erklärt einen Anteil von 40,1% der Varianz der Zielgröße.

Tabelle 40: Modellzusammenfassung logistische Regression Patienten mit STH-Mangel

Schritt	Variable	Cox & Snell R- Quadrat	Anteil an der Varianz
1	WR-SDS 1. Therapiejahr	0,241	24,1
2	Ht SDS - TH SDS	0,324	32,4
3	IGF-1 SDS basal	0,357	35,7
4	Chronologisches Alter zu Therapiebeginn	0,389	38,9
5	Δ Height gain SDS im ersten Therapiejahr	0,401	40,1

3.6.3 Logistische Regression: NSD-Patienten

Für die NSD-Patienten (n=137) lag zusätzlich zu den Arginin-Stimulationstest und den Insulin-Hypoglykämie-Tests die Untersuchung der Spontansekretion des GH im Nachtprofil regelmäßig vor. Um diese Einflussgröße zu untersuchen, wurde ein weiteres Regressionsmodell erstellt, welches in Tabelle 41 und 42 dargestellt ist.

Tabelle 41: Logistische Regression NSD-Patienten

Variable	b	SE	KI	Wald	p-Wert
WR-SDS 1. Therapiejahr	0,768	0,174	(0,426 ; 1,109)	19,383	0,001
IGF-1 SDS nach 1. Therapiejahr	-0,594	0,237	(-1,058; -0,129)	6,272	0,012
Ht SDS - TH SDS	-0,655	0,252	(-1,149 ; -0,160)	6,742	0,009
Chronologisches Alter zu Therapiebeginn	-0,336	0,139	(-0,608 ; -0,063)	5,824	0,016
Konstante	1,952	1,669	-	1,368	0,242

Die höchste Signifikanz wies in diesem Regressionsmodell die Wachstumsrate im ersten Therapiejahr auf mit einem p-Wert von $p=0,001$ und dem höchsten Ergebnis in der Wald-Statistik. Nachrangig folgten der angepasste Körperhöhen-SDS der Anfangshöhe mit einem Signifikanzniveau von 0,009 und einer Wald-Statistik von 6,742. Hinzu kam die negativ korrelierte Variable des IGF-1 SDS Wertes nach dem ersten Therapiejahr mit einem p-Wert von $p=0,012$ und einer Wald-Statistik von 6,272. Das bedeutet, je niedriger der IGF-1 Wert nach dem ersten Therapiejahr war, desto eher gehört der Patient in die Gruppe der Good-Responder. Als letzte hinzugefügte Variable folgte das chronologische Alter zu Therapiebeginn, welches wiederum negativ korreliert war mit einem p-Wert von $p=0,016$ und einer Wald-Statistik von 5,824.

Modellgleichung:

$$\text{logit}(\pi) = 1,952 + [0,768 * \text{WR-SDS 1. Therapiejahr}] + [-0,594 * \text{IGF-1 SDS nach 1. Therapiejahr}] \\ + [-0,655 * (\text{Ht SDS} - \text{TH SDS})] + [-0,336 * \text{Chronologisches Alter zu Therapiebeginn}]$$

Dieses Modell erklärt einen Anteil von 39,3% der Varianz der Zielgröße.

Tabelle 42: Modellzusammenfassung logistische Regression NSD-Patienten

Schritt	Variable	Cox & Snell R- Quadrat	Anteil an der Varianz
1	WR-SDS 1. Therapiejahr	0,267	26,7%
2	IGF-1 SDS nach 1. Therapiejahr	0,336	33,6%
3	Ht SDS - TH SDS	0,365	36,5%
4	Chronologisches Alter zu Therapiebeginn	0,393	39,3%

3.6.4 Logistische Regression: Patienten mit bioinaktivem Wachstumshormon

In diesem Kollektiv spielt der IGF-1 Generationstest eine wichtige Rolle bei der Diagnostik. Daher sollte dieses Kollektiv separat untersucht werden. Das Modell ist in den Tabellen 43 und 44 gezeigt.

Tabelle 43: logistische Regression: bioinaktives Wachstumshormon

Variable	b	SE	KI	Wald	p-Wert
SDS der Anfangshöhe	-2,163	0,834	(-3,817;-0,528)	6,722	0,01
WR-SDS 1. Therapiejahr	0,937	0,360	(0,232;1,642)	6,786	0,009
Knemometrierate prätherapeutisch (mm/Wo)	-8,920	4,433	(-6,908;-0,231)	4,048	0,044
Konstante	-4,577	2,312	-	3,921	0,01

In dem Regressionsmodell der Patienten mit der Diagnose bioinaktives Wachstumshormon hatte die Wachstumsrate im ersten Therapiejahr den signifikantesten Einfluss mit einem p-Wert von p=0,009 und einer Wald-Statistik von 6,786 war sie positiv korreliert. Darauf folgte der SDS der Anfangshöhe mit einem p-Wert von p=0,01 und einer Wald-Statistik von 6,722. Je kleiner der Patient bei Therapiebeginn war, desto größer war die Wahrscheinlichkeit in der Gruppe der Good-Responder platziert zu sein. Außerdem spielte die Knemometrierate des

Wachstumshormon-naiven Kindes eine Rolle. Die Variable war negativ korreliert mit einem p-Wert von $p=0,044$ und einer Wald-Statistik von 4,048. Je niedriger die prätherapeutische Knemometrierate war, desto eher lag der Patient in der Gruppe oberhalb des Medians des Δ Height gain SDS der gesamten Therapie.

Modellgleichung:

$$\begin{aligned} \text{logit}(\pi) = & -4,577 + [-2,644 * \text{SDS der Anfangshöhe}] \\ & + [0,937 * \text{WR-SDS 1. Therapiejahr}] \\ & + [-8,920 * \text{Knemometrierate prätherapeutisch (mm/Wo)}] \end{aligned}$$

Dieses Modell erklärt einen Anteil von 41,5% der Varianz der Zielgröße.

Tabelle 44: Modellzusammenfassung logistische Regression: bioinaktives STH

Schritt	Variable	Cox & Snell R- Quadrat	Anteil an der Varianz
1	SDS der Anfangshöhe	0,187	18,7%
2	WR-SDS 1. Therapiejahr	0,305	30,5%
3	Knemometrierate prätherapeutisch (mm/Wo)	0,415	41,5%

3.7 Multiple lineare Regression

Um einen Zugewinn des Körperhöhen-SDS genauer einschätzen zu können, kann man die multiple lineare Regression benutzen. Von einer Untersuchung des gesamten Patientenkollektivs wurde abgesehen, da die Effekte der Diagnosen, die keinen Wachstumshormonmangel haben, Ullrich-Turner-Syndrom und SGA, zu einem systematischen Fehler führten, wie sich in der logistischen Regression des gesamten Kollektivs zeigen ließ. Zusätzlich wird die Standardabweichung für das Ergebnis des Regressionsmodells angegeben.

3.7.1 Multiple lineare Regression: Patienten mit Wachstumshormonmangel

Bei diesem Kollektiv handelt es sich um 216 Patienten. Die Ergebnisse der multiplen linearen Regression sind in Tabelle 45 und 46 gezeigt.

Tabelle 45: Multiple Regression Patienten mit Wachstumshormonmangel

Variable	b	SE	KI	p-Wert
Ht SDS-TH SDS	-0,298	0,045	(-0,388 ; -0,209)	0,001
Δ Height gain SDS im 1. Therapiejahr	0,464	0,098	(0,270 ; 0,658)	0,001
SDS der Anfangshöhe	-0,175	0,054	(-0,281 ; -0,069)	0,001
IGF-1 SDS basal	-0,097	0,032	(-0,161 ; -0,033)	0,003
WR-SDS 1. Therapiejahr	0,057	0,022	(0,015 ; 0,100)	0,008
Chronologisches Alter zu Therapiebeginn	-0,049	0,022	(-0,094 ; -0,005)	0,029
Konstante	0,221	0,291	(-0,354 ; 0,795)	0,45

Im Regressionsmodell für Patienten mit Wachstumshormonmangel hatten die Variablen angepasster Körperhöhen-SDS (Ht SDS - TH SDS), der Körperhöhenzugewinn im ersten Therapiejahr und die SDS der Anfangshöhe den signifikantesten Einfluss auf die Zielgröße mit einem p-Wert von $p=0,001$. Auch der basale IGF-1 SDS-Wert war in der multiplen Regression wiederum negativ korreliert und mit einem p-Wert von $p=0,003$ signifikant. Höhere p-Werte wiesen die Variable der Wachstumsrate im ersten Therapiejahr auf mit einem Signifikanzniveau von 0,008 und das chronologische Alter zu Therapiebeginn mit einem p-Wert von 0,029, welches wieder negativ mit der Zielgröße korreliert war.

Modellgleichung:

$$\begin{aligned} \Delta \text{Height gain SDS} = & 0,221 + [-0,298 * (\text{Ht SDS} - \text{TH SDS})] \\ & + [0,464 * \Delta \text{Height gain SDS im 1. Therapiejahr}] \\ & + [-0,175 * \text{SDS der Anfangshöhe}] + [-0,097 * \text{IGF-1 SDS basal}] \\ & + [0,057 * \text{WR-SDS 1. Therapiejahr}] \\ & + [-0,049 * \text{Chronologisches Alter zu Therapiebeginn}] \\ & \pm 0,594 \text{ SDS} \end{aligned}$$

Dieses Modell erklärt einen Anteil von 62,8% der Varianz der Zielgröße.

Tabelle 46: Modellzusammenfassung multiple Regression Patienten mit STH-Mangel

Schritt	Variable	R-Quadrat	Anteil an der Varianz
1	Ht SDS-TH SDS	0,448	44,8%
2	Δ Height gain SDS im 1. Therapiejahr	0,568	56,8%
3	SDS der Anfangshöhe	0,591	59,1%
4	IGF-1 SDS basal	0,610	61,0%
5	WR-SDS 1. Therapiejahr	0,621	62,1%
6	Chronologisches Alter zu Therapiebeginn	0,628	62,8%

3.7.1.1 Residuendiagnostik: Patienten mit Wachstumshormonmangel

Die folgende Residuenanalyse prüft die Anpassung des Regressionsmodells. Abbildung 38 zeigt die Normalverteilung der Residuen im Regressionsmodell für Patienten mit Wachstumshormonmangel. Das Plotten im QQ-Diagramm ergab keinen systematischen Trend in der Verteilung der Werte.

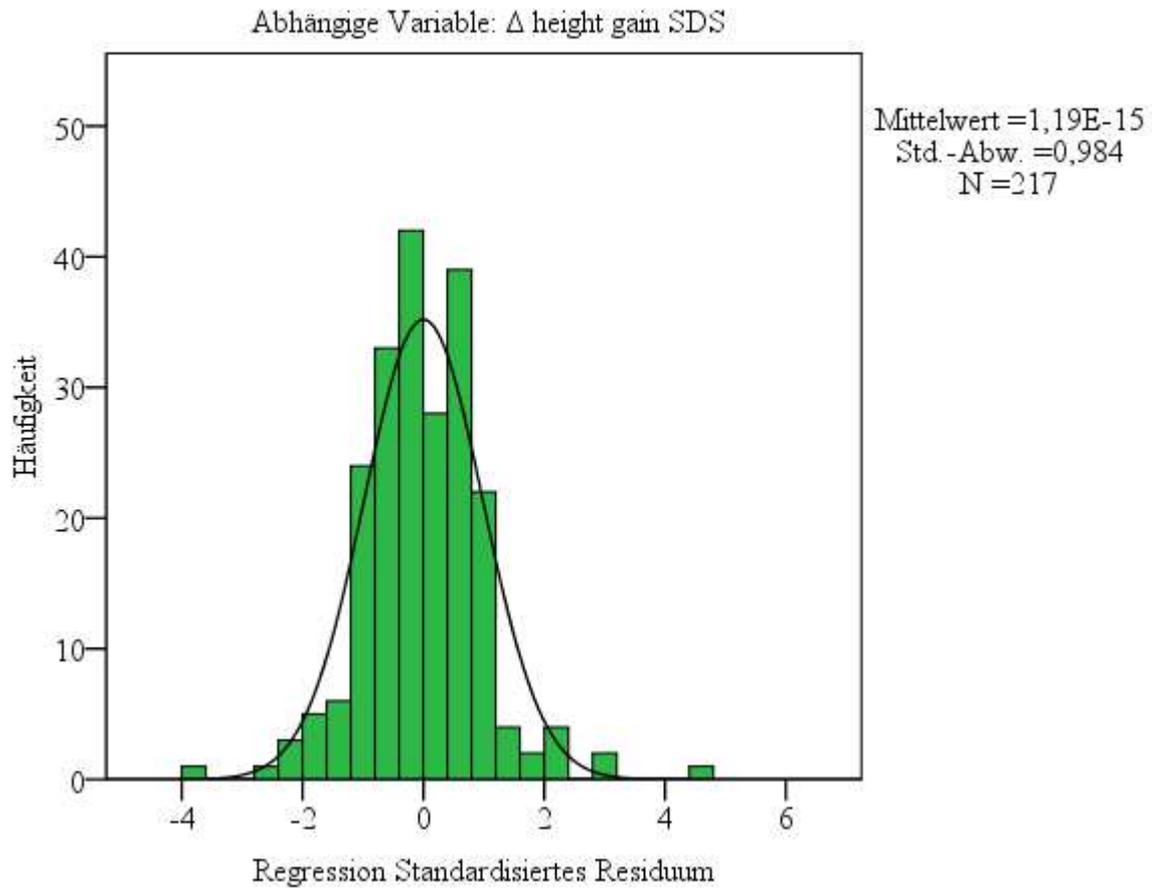


Abbildung 38: Histogramm Residuendiagnostik multiple lineare Regression Patienten mit Wachstumshormonmangel

3.7.2 Multiple lineare Regression: Patienten mit NSD

Das Kollektiv der NSD-Patienten wurde auch im multiplen Regressionsmodell noch einmal separat untersucht (Tabelle 47 und 48).

Tabelle 47: Multiple Regression NSD-Patienten

Variable	b	SE	KI	p-Wert
Ht SDS - TH SDS	-0,489	0,070	(-0,627 ; -0,350)	0,001
Δ Height gain SDS im 1. Therapiejahr	0,519	0,116	(0,288 ; 0,749)	0,001
IGF-1 SDS nach 1. Therapiejahr	-0,146	0,048	(-0,241 ; -0,050)	0,003
TH-SDS	-0,227	0,077	(-0,380 ; -0,074)	0,004
WR-SDS 1. Therapiejahr	0,077	0,031	(0,015 ; 0,139)	0,015
Konstante	-0,322	0,183	(-0,684 ; 0,041)	0,082

Die zwei einflussreichsten Variablen waren wie im vorangehenden Regressionsmodell die Variablen angepasster Körperhöhen-SDS (Ht SDS – TH SDS) und der Körperhöhenzugewinn im ersten Therapiejahr mit einem p-Wert von 0,001. Darauf folgte mit einem Signifikanzniveau von $p=0,003$ die negativ korrelierte Variable der IGF-1 SDS nach dem ersten Therapiejahr. Das bedeutet: je niedriger der IGF-1 SDS-Wert nach dem ersten Therapiejahr war, desto höher war das Δ Height gain SDS des Patienten. Mit einem Signifikanzniveau von $p=0,004$ war die Variable der Zielgröße aufgeführt, diese war negativ korreliert. Das heißt: je geringer die elternabhängige Zielgröße war, desto höher war das Δ Height gain SDS des Patienten für die gesamte Therapie.

Die positiv korrelierte Variable der Wachstumsrate im ersten Therapiejahr mit einem Signifikanzniveau von $p=0,015$ war außerdem aufgeführt.

Modellgleichung:

$$\begin{aligned} \Delta \text{ Height gain SDS} = & -0,322 + [-0,489 * (\text{Ht SDS} - \text{TH SDS})] \\ & + [0,519 * \Delta \text{ Height gain SDS im 1. Therapiejahr}] \\ & + [0,077 * \text{WR-SDS 1. Therapiejahr}] \\ & + [-0,146 * \text{IGF-1 SDS nach 1. Therapiejahr}] \\ & + [-0,227 * \text{TH-SDS}] \\ & \pm 0,558 \text{ SDS} \end{aligned}$$

Dieses Modell erklärt einen Anteil von 64,2% der Varianz der Zielgröße.

Tabelle 48: Modellzusammenfassung multiple Regression NSD-Patienten

Schritt	Variable	R-Quadrat	Anteil an der Varianz
1	Ht SDS - TH SDS	0,362	36,2%
2	Δ Height gain SDS im 1. Therapiejahr	0,546	54,6%
3	IGF-1 SDS nach 1. Therapiejahr	0,575	57,5%
4	TH-SDS	0,594	59,4%
5	WR-SDS 1. Therapiejahr	0,642	64,2%

3.7.2.1 Residuendiagnostik: NSD-Patienten

Das Histogramm in Abbildung 39 zeigt die Normalverteilung der Residuen für das Regressionsmodell der Patienten mit NSD. Ebenso ergab die Untersuchung im QQ-Plot keinen systematischen Trend in der Verteilung der Werte.

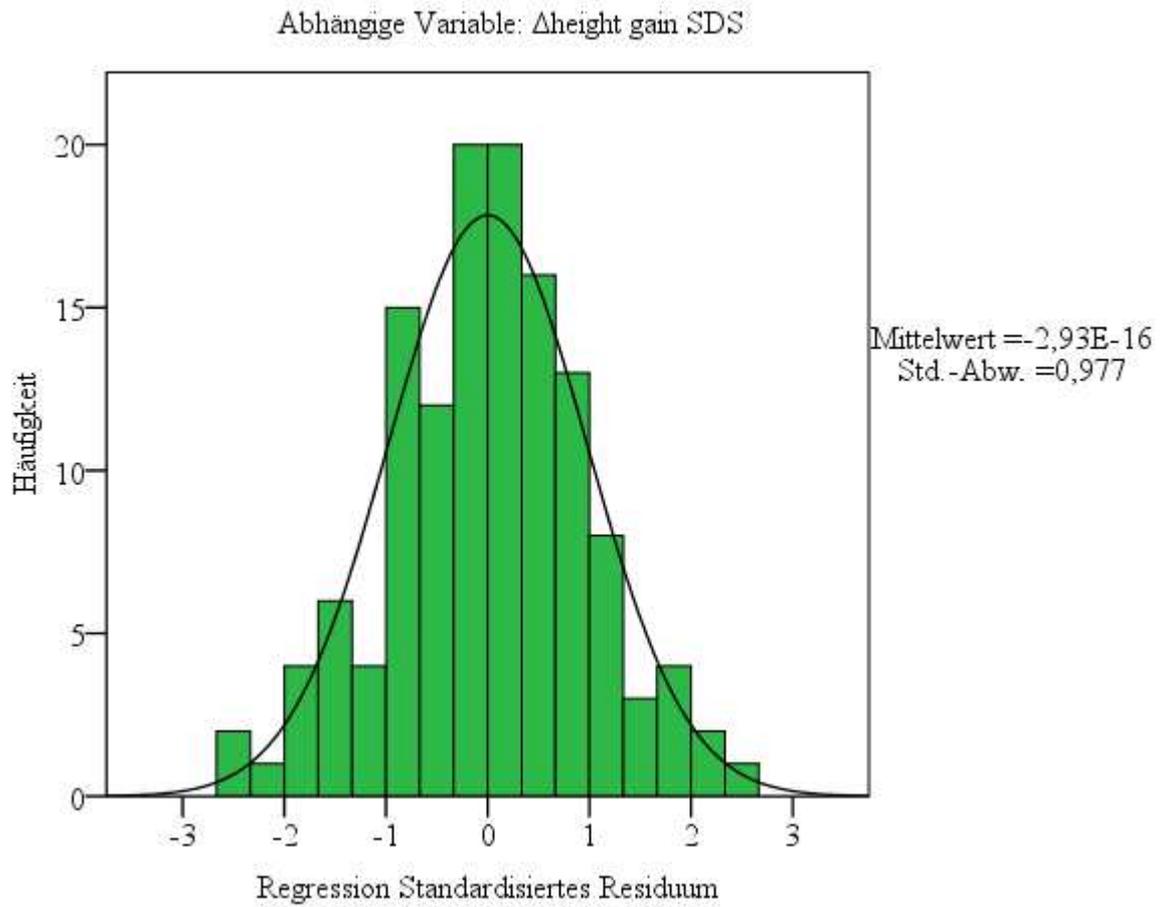


Abbildung 39: Histogramm Residuendiagnostik multiple lineare Regression NSD-Patienten

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 251 Patienten des Hormonzentrums für Kinder und Jugendliche am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, die mit Wachstumshormon behandelt wurden und die Near Adult Height erreicht haben, untersucht. Die Untersuchung auxologischer und biochemischer Parameter auf die Eignung als Prädiktoren ist auch Forschungsthema anderer Arbeitsgruppen. Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist es, anhand der Patientendaten herauszufinden, ob der zu Therapiebeginn durchgeführte IGF-1 Generationstest und die knemometrischen Messungen, die in anderen Arbeiten nicht untersucht wurden, prädiktive Eigenschaften besitzen. Neben diesen Parametern für den Kurzzeitverlauf sollte geklärt werden, ob es neben ihnen Einflussgrößen gibt, die das Einschätzen der Antwort auf die Wachstumshormontherapie erleichtern können. Die Variabilität des Erfolges einer Wachstumshormontherapie soll soweit wie möglich durch die erhobenen Parameter erklärt werden. Die Daten wurden mittels logistischer und multipler Regressionsanalyse untersucht, um Prädiktionsmodelle zu erstellen, die eine Vorhersage für den Therapieerfolg ermöglichen.

4.1 IGF-1 Generationstest

Der IGF-1 Generationstest wird benutzt, um das biologische Ansprechen und die klinische Empfindlichkeit des Patienten auf Wachstumshormon im Kurzzeitverlauf zu Therapiebeginn zu beurteilen (Rudman et al., 1981; Schwarze et al., 1999). Zudem dient er zur Diagnostik der Wachstumshormoninsensitivität und des bioinaktiven Wachstumshormons (Buckway et al., 2001). Er soll zeigen, ob und wie stark der Patient auf exogenes Wachstumshormon ansprechen kann. Im Zweistichproben t-Test für abhängige Stichproben zeigen die Werte für IGF-1 und IGFBP-3 einen hochsignifikanten Anstieg (Tabellen 32 und 33). Die IGF-1 und IGFBP-3 Werte des Kollektivs im Wachstumshormon-naiven Zustand sind signifikant unterschiedlich von denen nach der viertägigen Applikation von Wachstumshormon. Dies spiegelt klar das biologische Ansprechen wider und bestätigt die biologische Relevanz der gestellten Diagnosen. Um das Ergebnis eines individuellen IGF-1 Generationstest zu beurteilen, wird ein Anstieg der IGF-1 Konzentration bei einem mindestens 1,5fachen Anstieg als klinisch signifikant gewertet. Im Patientenkollektiv hatten IGF-1 betreffend 179 von 251 Patienten einen klinisch signifikanten Anstieg. Der Anstieg des IGFBP-3 überschritt

nur bei 49 von 231 Patienten aus dem Kollektiv diese Grenze. Dies könnte in der langsameren Kinetik des IGFBP-3 gegenüber des IGF-1 begründet sein (Jorgensen et al., 1991).

Für die Interpretation der Ergebnisse ist die Vergleichbarkeit der Serumparameter wichtig. Bei Verwendung unterschiedlicher Messmethoden sind die IGF-1 Werte kaum vergleichbar (Clemmons, 2007). Die korrekte und vergleichbare Messung der Serumparameter IGF-1, IGFBP-3 und IGF-1 wird in der hier vorliegenden Arbeit dadurch sichergestellt, dass alle Proben im Labor der Arbeitsgruppe Pädiatrische Endokrinologie der Kinderklinik Kiel mit der jeweils gleichen Methode gemessen wurden.

Zwar sind die Ergebnisse des IGF-1 Generationstest bezüglich IGF-1 und IGFBP-3 signifikant, jedoch zeigt sich schon in der univariaten linearen Regression kein Zusammenhang zum Δ Height gain SDS der Therapie, der sich im Korrelationskoeffizienten nach Pearson oder Spearman ausdrücken würde (Tabelle 35) und im Weiteren auch mit der multiplen und logistischen Regression untersucht wurde. Die Streudiagramme verdeutlichen diese Tatsache zusätzlich (Abbildungen 30 bis 37).

Der IGF-1 Generationstest wird in der Literatur kontrovers behandelt. Über seinen Einsatz als Diagnostikum und Vorhersagefaktor gibt es sehr unterschiedliche Ansichten. Zum Beispiel führten Cotterill et al. eine Studie mit 37 Patienten durch, die nach Durchführung eines Wachstumshormonstimulationstests je nach Höhe des erreichten Wachstumshormonpeaks in drei Gruppen eingeteilt wurden (Cotterill et al., 1998). Darauf folgte die Durchführung eines IGF-1 Generationstests, der keinen signifikanten Unterschied im Anstieg von IGF-1 und IGFBP-3 zwischen den 3 Patientengruppen zeigte. Auch konnten die Patienten mit einer Insensitivität für Wachstumshormon mit dem IGF-1 Generationstest nicht klar identifiziert werden. Hingegen konnten Schwarze et al. bei 42 kleinwüchsigen wachstumshormonsensitiven Kindern zeigen, dass der Anstieg des IGFBP-3 im IGF-1 Generationstest einen starken Vorhersagewert für das Ansprechen auf die Wachstumshormontherapie im ersten Therapiejahr hat (Schwarze et al., 1999). Jorge et al. untersuchten ein Kollektiv von 12 kleinwüchsigen Patienten, die jeweils zweimal einen IGF-1 Generationstest erhielten und heben die schlechte Reproduzierbarkeit des Tests hervor (Jorge et al., 2002). Daraufhin haben Selva et al. eine größere Kohorte kleinwüchsiger Kinder (n=198) mit einem low-dose und einem high-dose IGF-1 Generationstest untersucht, um Aussagen über die Reproduzierbarkeit zu machen. Sie stellten fest, dass unabhängig von der Diagnose die Ergebnisse der beiden Tests signifikant korrelierten und somit reproduzierbar

waren (Selva et al., 2003). Rosenfeld et al. führten Untersuchungen mit 62 kleinwüchsigen Kindern durch, um Sensitivität und Spezifität des IGF-1 Generationstests als Diagnostikum für die GH-Insensitivität zu ermitteln. Bei einem Teil dieser Patienten war eine Rezeptormutation (E180 GHR splice mutation) des GHR bekannt. Von dieser Arbeitsgruppe wird eine Sensitivität von 100% und Spezifität von 82% angegeben (Rosenfeld et al., 2004). Es wurden die Kriterien nach Blum et al. zur Definition eines positiven Tests für GH-Insensitivität angewandt (Blum et al., 1994). Diese umfassen eine Körperhöhe < -3 SDS, ein basales IGF-1 und IGFBP-3 unterhalb der 0,1-Zentile, einen Anstieg des IGF-1 im IGF-1 Generationstest < 15 ng/ml (IGFBP-3 Anstieg $< 0,4$ µg/ml) sowie einen Anteil von unter 10% gebundenen Wachstumshormons im Serum.

In den in dieser Arbeit gerechneten logistischen Regressionsmodellen spielen der Anstieg der Wachstumsfaktoren im Test oder der Wert nach 4 Tagen keine Rolle für das langfristige Therapieresultat bei NAH. Sie erscheinen deshalb nicht als Variable in den Modellen. Jedoch spielt der basale IGF-1 SDS Wert eine Rolle. Er erscheint als signifikante Einflussgröße in dem logistischen Regressionsmodell für das gesamte Patientenkollektiv (Tabelle 36) und für das logistische Modell der Patienten mit Wachstumshormonmangel (Tabelle 39). Er ist immer negativ mit der Zielgröße korreliert, das heißt, je niedriger der basale IGF-1 SDS Wert, desto besser ist der Therapieerfolg. Auch im multiplen Regressionsmodell für Patienten mit Wachstumshormonmangel erscheint der basale IGF-1 SDS Wert als signifikante Einflussgröße auf den Körperhöhenzugewinn. Ranke et al. untersuchten mittels univariater linearer Regression den Einfluss der basalen IGF-1 Konzentration auf die Responseparameter Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Therapiejahr und Δ Height gain SDS im ersten Therapiejahr im Patientenkollektiv von Kindern mit idiopathischem Wachstumshormonmangel aus der KIGS- Datenbank (Kabi International Growth Study) und stellten einen signifikanten negativ korrelierten Zusammenhang fest (Ranke, 2007a). Somit bestätigen die Ergebnisse dieser Doktorarbeit die früheren Analysen von Ranke et al.. An einem größeren Kollektiv - auch aus der KIGS-Datenbank - untersuchten Cutfield und Lundgren an den Diagnosen idiopathischer Wachstumshormonmangel, erworbener Wachstumshormonmangel, UTS und SGA die Korrelation zwischen den basalen IGF-1 Werten und des Δ Height gain SDS im ersten Therapiejahr. Sie stellen in den Gruppen idiopathischer, erworbener Wachstumshormonmangel sowie SGA einen schwachen negativen Zusammenhang fest. Dieser Zusammenhang fehlte in der Gruppe der Patientinnen mit UTS (Cutfield & Lundgren, 2009). Die Gruppe um Cutfield untersuchte auch den Zusammenhang

zwischen dem Anstieg des IGF-1 im ersten Therapiejahr und der Wachstumsantwort im ersten Therapiejahr. In den KIGS-Kollektiven gab es keine positive Korrelation. Dieser Punkt verdeutlicht laut der zitierten Studiengruppe, dass Kinder mit sehr niedrigen Werten für Wachstumshormon nicht unbedingt einen Anstieg des IGF-1 Spiegels in den Normbereich benötigen, damit eine Wachstumsakzeleration erfolgen kann. Damit übereinstimmend zeigt sich für die ausgewählte Gruppe von Patienten mit Wachstumshormonmangel durch NSD eine negative Korrelation des IGF-1 SDS nach 1 Jahr mit dem Δ Height gain SDS in der multiplen linearen und logistischen Regression (Tabelle 41 und 47).

Der basale IGF-1 Wert ist ein Marker der Schwere des Wachstumshormonmangels und für diese Patienten wurde gezeigt, dass, je schwerer der Wachstumshormonmangel ist, desto größer ist das Wachstum im ersten Therapiejahr (Price, 1999). Ranke et al. untersuchten in einem Patientenkollektiv wachstumshormondefizienter und nicht-wachstumshormondefizienter Patienten die IGF-1 Werte im Verlauf des ersten Therapiejahres. Die basalen IGF-1 SDS Werte korrelierten negativ mit der Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Jahr in beiden Patientengruppen. Zudem wurde ein positiver Zusammenhang zwischen dem Anstieg der IGF-1 Werte in den ersten drei Monaten und der Wachstumsgeschwindigkeit festgestellt (Ranke et al., 2001).

Ein Punkt, der die Fähigkeiten von IGF-1 als Prädiktor einschränkt, ist die enorme Variabilität der IGF-1 Antwort auf Wachstumshormon im IGF-1 Generationstest. Zum Beispiel haben Bouhours-Nouet et al. nachgewiesen, dass große und schwere Kinder im Vergleich mit Kindern von normaler Statur eine höhere IGF-1 Response im Generationstest aufweisen (Bouhours-Nouet et al., 2007). Ebenso schwankt die Sensitivität für Wachstumshormon zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen, was auch in der vorliegenden Arbeit zu einer Aufteilung jener führte. So zeigten auch Ranke et al., dass Kinder mit Wachstumshormonmangel bei vorgegebener Wachstumshormondosis einen höheren Anstieg des IGF-1 SDS haben als SGA-Kinder (Ranke et al., 2005). Die Patienten in den hier vorgestellten Regressionsmodellen sind präpubertär und pubertär. Dieser Umstand schränkt die prädiktiven Fähigkeiten von IGF-1 zusätzlich ein, da in der Pubertät die basalen IGF-1 und IGF-BP-3 deutlich ansteigen in Folge der gesteigerten Wachstumshormonsekretion (Juul, 2003). Das heißt außerdem, dass höhere Dosen von Wachstumshormon für Patienten mit Wachstumshormonmangel gebraucht werden, um den pubertären Wachstumsspur auszunutzen und die Chance auf eine höhere Endlänge zu ermöglichen (Cutfield, 2007; Mauras et al., 2000).

4.2 Knemometrie

Die Knemometrie wird im IGF-1 Generationstest eingesetzt, um eine auxologische Veränderung während des IGF-1 Generationstestes deutlich zu machen. Um die knemometrischen Daten mit in das Regressionsmodell aufzunehmen, ist die korrekte Messung der Unterschenkellängen wichtig. Die Messungen wurden ausschließlich von geschultem Personal mit demselben Knemometer erhoben. Die Daten zur Knemometrie zeichnen sich durch eine hohe Zuverlässigkeit und eine sehr gute Reproduzierbarkeit aus (Hermanussen et al., 1985). Die Wachstumsrate des Unterschenkels in mm/Woche vom ersten Tag vor Wachstumshormon und vom fünften Tag nach Wachstumshormon wurde verglichen, die Werte im Zweistichproben t-Test waren hochsignifikant. Diese Untersuchung des Kurzzeitverlaufes spiegelt wiederum die biologische Antwort der Patienten auf Wachstumshormon wider. In der univariaten linearen Regression zeigt sich die fehlende Korrelation mit der Zielgröße Δ Height gain SDS. In der logistischen Regression aller Patienten ist der Anstieg der Knemometrierate im IGF-1 Generationstest sogar negativ mit der Zielgröße korreliert. Dies scheint biologisch nicht schlüssig, da man mit einer positiven Korrelation rechnen würde. Dies könnte jedoch auf dem Patientenkollektiv beruhen. Insofern könnte der Mix aus Diagnosen mit und ohne Wachstumshormonmangel zu dem Ergebnis führen. Dieses könnte durch eine unterschiedliche Sensitivität der Knorpelzellen auf das Wachstumshormon zwischen den Patientengruppen mit und ohne Wachstumshormonmangel begründet sein. Wachstum muss als multidimensionaler Prozess verstanden werden, jedoch spielt die lokale Wirkung von Wachstumshormon und IGF-1 an der Epiphysenfuge eine zentrale Rolle und somit die Frage, ob die Knorpelzelle die durch Wachstumshormon vermittelten Signale umsetzen kann. So ist zum Beispiel die Haploinsuffizienz des SHOX (short-stature-homeobox)-Gens mitverantwortlich für den Kleinwuchs beim Ullrich-Turner-Syndrom (Rao et al., 1997). Die hypertrophen Chondrozyten der Wachstumsfuge exprimieren das SHOX-Protein hauptsächlich. Es sorgt für die Differenzierung der hypertrophen Chondrozyten (Marchini et al., 2004; Munns et al., 2004). Dies zeigt, dass trotz einer ungestörten Wachstumshormon- und IGF-1 Produktion bei Patienten mit Ullrich-Turner-Syndrom eine ungestörte Entwicklung der Epiphysenfuge bei Haploinsuffizienz des SHOX-Gens nicht möglich ist, da das Ullrich-Turner-Syndrom fast immer mit dem Verlust eines SHOX-Gens aufgrund der numerischen oder strukturellen Aberration eines der X-Chromosoms einhergeht (Binder, 2011).

Dieser Unterschied zeigt sich auch in der sehr unterschiedlichen Dosisapplikation bei Kindern, die nicht wachstumshormondefizient sind. Die Startdosis für Kinder mit UTS und SGA lag deutlich über der der Patienten mit Wachstumshormondefizienz (siehe Abbildung 9).

Im logistischen Regressionsmodell für Patienten mit bioinaktivem Wachstumshormon korreliert die Knemometrierate vor Therapiebeginn negativ mit der Zielgröße. Dies weist auf den Zusammenhang hin, dass Kinder mit bioinaktivem Wachstumshormon und einer niedrigen Knemometrierate vor Therapiebeginn eine bessere Chance auf einen Therapieerfolg haben. Hermanussen et al. untersuchten den prädiktiven Wert der Knemometrie an einem Kollektiv von 99 Kindern, die mit Wachstumshormon behandelt wurden. Sie fanden in der multiplen Regressionsanalyse einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Wachstumsrate des Unterschenkels der ersten acht Wochen unter Therapie und der Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Jahr (Hermanussen et al., 2002). Die Untersuchung umfasst einen viel längeren Zeitraum als die vier Tage im IGF-1 Generationstest, was die Veränderungen am Unterschenkel vielleicht deutlicher werden lässt.

Die Möglichkeiten der Knemometrie sind limitiert, die Untersuchungen führen zu einer klinisch verwendbaren, präzisen Darstellung des Wachstums aber sie lassen keine Aussagen zu, welche biologischen Phänomene dieser Veränderung, gerade nach der Applikation von Wachstumshormon, ursächlich zugrunde liegen (Hermanussen, 1992). Neben der langfristigen mitogenen Wirkung von Wachstumshormon an der Epiphysenfuge (Ohlsson et al., 1992) könnten kurzfristige metabolische Effekte (Goodman, 1984; Isaksson et al., 1985) oder Veränderungen im Kollagenstoffwechsel (August et al., 1974) für die Veränderung der Unterschenkelänge nach vier Injektionen von Wachstumshormon im IGF-1 Generationstest verantwortlich sein, ohne eine Steigerung der Mitoserate durch Wachstumshormon zu beinhalten.

4.3 Prädiktoren in den Regressionsmodellen

Wachstumsraten-SDS im ersten Therapiejahr

Der SDS der Wachstumsrate im ersten Therapiejahr ist in den logistischen Regressionsmodellen für das gesamte Patientenkollektiv, für die Patienten mit Wachstumshormonmangel, NSD und bioinaktivem Wachstumshormon, sowie in den multiplen linearen Regressionsmodellen für Patienten mit Wachstumshormonmangel und

NSD als positiv korrelierter Prädiktor vorhanden. Ranke et al. fanden ebenfalls diesen Zusammenhang in einem Kollektiv von Patienten mit idiopathischem Kleinwuchs, die auch bis zum Erreichen der NAH behandelt wurden (Ranke et al., 2007). Des Weiteren erstellten Ranke et al. Prädiktionsmodelle für die ersten Jahre unter Wachstumshormontherapie der Diagnosen idiopathischer Wachstumshormonmangel, UTS und SGA. Die Wachstumsrate des vorangehenden Jahres war jeweils positiv korreliert prädiktiv für die folgenden Therapiejahre und der aussagekräftigste Prädiktor im Modell (Ranke et al., 1999; Ranke et al., 2000a; Ranke et al., 2003).

Δ Height gain SDS im ersten Therapiejahr

Der Körperhöhenzugewinn im ersten Therapiejahr ist in den logistischen Regressionsmodellen für das gesamte Patientenkollektiv, sowie für Patienten mit Wachstumshormonmangel und in den multiplen linearen Regressionsmodellen für Patienten mit Wachstumshormonmangel und NSD als positiver Prädiktor, aufgeführt. Wie die Wachstumsrate im ersten Therapiejahr ist der Körperhöhenzugewinn im ersten Therapiejahr ausgedrückt in SDS, ein weiterer Prädiktor, der die Bedeutung der initialen Response der Patienten auf Wachstumshormon unterstreicht. De Ridder et al. erstellten ein Prädiktionsmodell für die Erwachsenenhöhe von Patienten mit Wachstumshormonmangel, in dem der Körperhöhenzugewinn in SDS des ersten Therapiejahres als positiv korrelierter Prädiktor angeführt wird (de Ridder et al., 2007).

Angepasster Körperhöhen-SDS

Der angepasste Körperhöhen-SDS (Körperhöhen-SDS zu Therapiebeginn – TH-SDS) ist als negativ korrelierter Prädiktor in den logistischen Regressionsmodellen für das gesamte Patientenkollektiv, für Patienten mit Wachstumshormonmangel und NSD vertreten, sowie im multiplen linearen Modell für Patienten mit Wachstumshormonmangel und im multiplen linearen Modell für NSD-Patienten negativ korreliert. Dieser Parameter zeigt, dass je kleiner der Patient, desto größer kann sein Körperhöhenzugewinn während der Therapie sein. Die vorliegenden Ergebnisse decken sich mit denen der Prädiktionsmodelle für Patienten mit Wachstumshormonmangel und UTS von Ranke et al. (Ranke et al., 1999; Ranke et al., 2000a). In jenen Modellen von Ranke war die Zielgröße des Regressionsmodells jedoch die Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Therapiejahr und nicht wie in der vorliegenden Arbeit das Δ Height gain SDS.

SDS der Anfangshöhe

Der SDS der Anfangshöhe spielt im logistischen Regressionsmodell für Patienten mit bioinaktivem Wachstumshormon und im multiplen linearen Modell für Patienten mit Wachstumshormonmangel eine Rolle. Die Variable ist negativ korreliert. De Ridder et al. haben in ihren Modellen zur Prädiktion der Erwachsenenhöhe bei Kindern mit Wachstumshormonmangel und Kindern mit SGA jeweils den SDS der Anfangshöhe als positiv korrelierten Prädiktor identifiziert (de Ridder et al., 2007; de Ridder et al., 2008). Das zeigt, dass das größere Kind eher eine höhere Erwachsenenhöhe erreichen kann, daher die positive Korrelation. Im Gegensatz zu den in dieser Doktorarbeit vorliegenden Berechnungen wurde der SDS der Erwachsenenhöhe und nicht der Körperhöhenzugewinn der Therapie als statistische Zielgröße im Regressionsmodell definiert. Die negative Korrelation im vorliegenden Modell dieser Arbeit zeigt, dass das zu Therapiebeginn kleinere Kind noch mehr Potenzial hat, ein besseres Δ Height gain SDS zu erreichen aufgrund des geringeren SDS.

Zielgrößen-SDS (Target Height SDS, TH-SDS)

Diese Variable ist im multiplen linearen Regressionsmodell für Patienten mit NSD als negativ korrelierter Prädiktor vorhanden. In den schon vorgestellten Modellen von de Ridder et al. ist der Zielgrößen-SDS oder TH-SDS als positiv korrelierter Prädiktor aufgelistet (de Ridder et al., 2007; de Ridder et al., 2008). Das könnte wiederum durch die andere statistische Zielgröße im Prädiktionsmodelle bedingt sein.

Wachstumshormondosis

In dem logistischen Regressionsmodell für alle Patienten fällt als negativ korrelierter Prädiktor die Startdosis auf. Dieses Ergebnis deckt sich nicht mit den Ergebnissen von Ranke et al., de Ridder et al. und Südfeld et al. (Südfeld et al., 2000). Aufgrund der Untersuchung aller Diagnosen in einem Regressionsmodell wird die negative Korrelation zu erklären sein. Die Diagnosen UTS und SGA, die mit einer supraphysiologischen Dosis behandelt werden, haben in Hinblick auf die hohe Dosis, die sie erhalten, keinen viel besseren Körperhöhenzugewinn als die anderen Patientengruppen. Gerade die Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom bleiben trotz hoher Dosis unterdurchschnittlich klein aufgrund ihrer chromosomalen Prädisposition. Das Regressionsmodell interpretiert somit, dass Kinder mit sehr hoher Dosis nicht gut wachsen. Daher wird die Startdosis negativ korreliert. Dies bestätigt, dass die Antwortfähigkeit auf Wachstumshormon von der Diagnose abhängig ist. Infolgedessen musste das Patientenkollektiv weiter aufgeteilt werden, um weitere sinnvolle Regressionen durchzuführen zu können. Die Dosis wird in der Literatur als wichtiger

Prädiktor eingeschätzt, zudem konnte bei Patienten mit Wachstumshormonmangel eine deutliche Beziehung der Dosis zur Antwort auf die Therapie festgestellt werden (Cohen et al., 2002; De Muinck Keizer-Schrama et al., 1994; Frasier et al., 1981). Auch die nach Aufteilung entstandene Untergruppe „Wachstumshormonmangel“, vertreten durch NSD, hypophysären Wachstumshormonmangel, bioinaktives Wachstumshormon und Panhypopituitarismus stellt immer noch eine inhomogene Gruppe dar. Dieses könnte dazu führen, dass die Wachstumshormondosis und das Δ Height gain SDS nicht deutlich korrelieren. Je nach Diagnose rangierte die Startdosis in diesem Kollektiv stark von 16,83 $\mu\text{g/kg KG/d}$ bis 66,80 $\mu\text{g/kg KG/d}$. Je nach Schwere des Wachstumshormonmangels variierte die Substitutionsdosis. Je schwerer der Mangel, desto weniger Wachstumshormon benötigte der Patient zu Therapiebeginn. In der Literatur wird eine Dosis zwischen 25-50 $\mu\text{g/kg KG/d}$ empfohlen (GHRResearchSociety, 2000). Hierunter könnten wiederum Patienten sein, die trotz sehr hoher Dosis relativ schlecht auf die Behandlung antworten, da das individuelle Ansprechen sehr verschieden ist. Ein individuelles Dosis-Wirkungsprofil für Kinder unter Wachstumshormontherapie wäre nötig, um genaue Einschätzungen über den Erfolg der Therapie machen zu können, dies ist in der Praxis jedoch schwer umzusetzen (Ranke & Lindberg, 2009). Die empfohlene Dosis für Patienten mit Ullrich-Turner-Syndrom liegt laut neuester Empfehlungen bei etwa 50 $\mu\text{g/kg KG/d}$ (Dörr, 2010). Für Kinder, die als SGA charakterisiert wurden, lag die empfohlene Dosis in einem Bereich von 35-70 $\mu\text{g/kg KG/d}$ (Clayton et al., 2007). In dem vorliegenden Kollektiv kam die Besonderheit dazu, dass es sich bei neun der 18 SGA-Patienten um Patienten handelt, die im Rahmen von Studien mit einer hohen Dosis von etwa 66 $\mu\text{g/kg KG/d}$ behandelt worden sind. Es handelte sich um die SGA-II- und die SGA-III-Studie, die Studienzieldosis lag bei 66 $\mu\text{g/kg KG/d}$.

Chronologisches Alter

Das chronologische Alter ist als negativ korrelierter Prädiktor im logistischen und multiplen linearen Regressionsmodell für Patienten mit Wachstumshormonmangel und im logistischen Modell für Patienten mit NSD enthalten. Ranke et al. erstellten ein Prädiktionsmodell für Kinder mit idiopathischem Kleinwuchs. Das chronologische Alter ist als negativ korrelierter Prädiktor in den Prädiktionsmodellen für die Erwachsenenhöhe und die Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Therapiejahr enthalten (Ranke et al., 2007). Ranke wies diesen Zusammenhang zudem in einem Prädiktionsmodell für präpubertäre Kinder mit Wachstumshormonmangel nach, in einem Modell für die Vorhersage der Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Therapiejahr (Ranke et al., 1999). Auch in den

Patientengruppen der SGA- und UTS- Patienten konnten Ranke et al. das Alter zu Therapiebeginn als Prädiktor identifizieren. In Modellen zur Vorhersage der Wachstumsgeschwindigkeit im ersten und im zweiten Therapiejahr im Falle der SGA-Kinder (Ranke et al., 2003) und bei Mädchen mit UTS war das Alter ein Prädiktor für die Wachstumsgeschwindigkeit jeweils in den ersten vier Therapiejahren (Ranke et al., 2000a). Diese Ergebnisse unterstreichen wie wichtig der frühe Beginn einer Therapie ist, vor allem im Hinblick auf den Beginn der Pubertät.

Patienten mit nachgewiesenem Wachstumshormonmangel sollten laut Konsensus der GH Research Society so früh wie möglich nach Diagnosestellung behandelt werden (GHResearchSociety, 2000). Bei Patienten, die als SGA bezeichnet werden, eine schwere Wachstumsverzögerung aufweisen ($< - 2,5$ SDS) und zwischen zwei und vier Jahre alt sind, sollte laut Konsensus schon früh über eine Intervention mit Wachstumshormon nachgedacht werden (Clayton et al., 2007). Bei Patienten mit UTS besteht kein Konsens zum optimalen Alter für den Beginn der Therapie. Es gibt Ansichten, dass die Wachstumshormontherapie bereits im Kleinkindalter begonnen werden sollte, um den zu erwartenden Kleinwuchs zu vermeiden. So konnte von Davenport et al. gezeigt werden dass die Therapie bereits ab dem Alter von 9 Monaten effektiv ist (Davenport et al., 2007). Nach den Empfehlungen der amerikanischen Konsensusgruppe sollte eine Wachstumshormontherapie bei abfallendem Längenwachstum begonnen werden (Bondy, 2007). Dieser Ansatz lässt sich in der Regel nicht realisieren, da die Wachstumsstörung schon im Vorschulalter evident ist, aber häufig nicht für eine Diagnostik zum Anlass genommen wird (Savendahl & Davenport, 2000).

Wachstumshormon-Stimulationstests

In den durchgeführten Regressionsuntersuchungen spielen die Wachstumshormon-Stimulationstests keine prädiktive Rolle für das Δ Height gain SDS. Laut aktueller S2-Leitlinie zur Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes – und Jugendalter ist die Vergleichbarkeit der pharmakologisch-dynamischen Testverfahren gering, da der Cut-Off-Wert der verwendeten Assays arbiträr festgelegt wird und stark variiert. Zur Vereinheitlichung wird von den Autoren der Leitlinie empfohlen das Wachstumshormon mit Assays zu messen, die auf der Basis des rekombinanten Wachstumshormonproteins mit einem Molekulargewicht von 22000 (Standards 88/624 oder 98/574, 1 mg=3IU) standardisiert sind. Unter der arbiträren Festlegung des Cut-Off-Werts von 8 ng/ml und bei Erfüllung der Eingangskriterien für die Testung (siehe Kapitel 1.4.7) ist von einer Sensitivität eines einzelnen Tests von etwa 80% und einer Spezifität von etwa 80% auszugehen (Binder, 2009).

Des Weiteren empfiehlt die Leitlinie, dass Kinder, die sich unmittelbar vor der Pubertät befinden, mit Sexualsteroiden geprimt werden sollen. Nur dann könne der übliche Cut-Off-Wert verwendet werden (Binder, 2009). Kinder, die sich unmittelbar vor der Pubertät befinden, haben physiologisch eine geringere stimulierte Wachstumshormonausschüttung im Vergleich zu jüngeren oder pubertierenden Kindern (Marin et al., 1994; Molina et al., 2008; Zadik et al., 1990b). Beim präpubertären Patienten soll die Indikation zur Testung nur dann gestellt werden, wenn die Wachstumsgeschwindigkeit bei präpubertären Jungen im Alter von 10-15 Jahren und bei präpubertären Mädchen im Alter von 8-13 Jahren mehr als 1 SDS unterhalb der altersentsprechenden Wachstumsgeschwindigkeit liegt (Rikken & Wit, 1992). Das Priming sollte bei Jungen mit der intramuskulären Verabreichung von 50 mg Testosteronenantat i.m. einmalig 7 Tage vor der Testung und bei Mädchen mit der täglichen Gabe von 1 mg Estradiolvalerat p.o. in den letzten 3 Tagen vor der Testung durchgeführt werden (Marin et al., 1994).

Der Arginin-Infusionstest hat eine relativ niedrige Sensitivität und Spezifität (Hindmarsh & Swift, 1995; Youlton et al., 1969). Bis zu 25% der Testergebnisse sind falsch niedrig (Tassoni et al., 1990). Die Reproduzierbarkeit der Testung ist eingeschränkt (Zadik et al., 1990a). Was den Insulin-Hypoglykämietest betrifft, ist bei Testwiederholungen die Korrelation zwischen den STH-Maxima niedrig. Die Reproduzierbarkeit ist somit eingeschränkt (Pfeifer et al., 2001; Youlton et al., 1969; Zadik et al., 1990a). Die Sensitivität und Spezifität für die Diagnose eines Wachstumshormonmangels wird mit 50-80% angegeben (Hindmarsh & Swift, 1995). Die intraindividuelle Variabilität der Ergebnisse der Wachstumshormon-Spontansekretion ist geringer als die der Stimulationstests (Saini et al., 1991; Tassoni et al., 1990; Zadik et al., 1990a). Die Sensitivität für die Diagnose eines Wachstumshormonmangels ist höher als die der Stimulationstests (Tassoni et al., 1990).

4.4 Auswahl der Patienten

Das Patientenkollektiv, bestehend aus insgesamt 251 Patienten mit den Diagnosen NSD (n=137), hypophysärer Wachstumshormonmangel (n=36), bioinaktives Wachstumshormon (n=35), SGA (n=19), UTS (n=16) und Panhypopituitarismus (n=8), erreichte nach der Behandlung mit Wachstumshormon die Near Adult Height. Alle Patienten durchliefen aufgrund ihrer Wachstumsstörung den IGF-1 Generationstest. Eine Aufteilung erfolgte, um Patienten mit Wachstumshormonmangel, deren Pathogenese der Wachstumsstörung sich biologisch von der Pathogenese bei Ullrich-Turner-Syndrom und SGA unterscheidet, in

separaten Regressionsmodellen untersuchen zu können. Die Gruppe ist nicht nur die Diagnosen betreffend heterogen, auch das Alter innerhalb des Kollektivs variiert stark. Präpubertäre und pubertäre Patienten sind gemeinsam in den Regressionsmodellen untersucht worden. Ebenso variieren Dosis und Therapiedauer im Kollektiv deutlich. Diese Umstände können einen Einfluss auf die Regressionsmodelle ausüben.

4.5 Prädiktionsmodelle

Die in dieser Doktorarbeit errechneten Prädiktionsmodelle sind in der Übersicht mit dem Bestimmtheitsmaß R^2 und der Fallzahl in Tabelle 49 wiedergegeben. Die aufgestellten Regressionsmodelle erklären zwischen 39,1% bis zu 64,2% der Variabilität des Δ Height gain SDS während der Therapie. Somit kann keine präzise Vorhersage über das Δ Height gain SDS getroffen werden. Es sind Erweiterungen um zusätzliche Untersuchungsparameter notwendig, um die Prädiktionsmodelle zu präzisieren. Prädiktionsmodelle sollen dem beratenden Arzt sowie dem Patienten und dessen Eltern helfen eine realistische Vorstellung vom Therapieerfolg zu ermöglichen. Das Anpassen der Therapie und der Dosis zu Therapiebeginn auf die Bedürfnisse des jeweiligen Patienten soll somit vereinfacht werden.

Tabelle 49: Übersicht der Prädiktionsmodelle

Logistische Regression	n	R²
Gesamtes Patientenkollektiv	251	39,1%
Patienten mit Wachstumshormonmangel	216	40,1%
NSD	137	39,3%
Bioinaktives Wachstumshormon	35	41,5%
Multiple lineare Regression		
Patienten mit Wachstumshormonmangel	216	62,8%
NSD	137	64,2%

5. Zusammenfassung

Der Erfolg einer Wachstumshormontherapie ist schwer vorherzusagen. Der Wachstumsverlauf kann bei einem einzelnen Patienten aber auch innerhalb einer diagnostischen Gruppe sehr variabel sein. Die vorliegende Arbeit versucht mittels vorhandener Daten von Patienten des Hormonzentrums für Kinder und Jugendliche am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, die nach einer Therapie mit Wachstumshormon die Near Adult Height erreichten, Parameter zu ermitteln, die eine Vorhersage möglich machen und in einem Prädiktionsmodell für die Vorhersage der Endlänge verwendet werden können. Bei diesen Parametern handelt es sich vor allem um solche, die zu Therapiebeginn und im ersten Therapiejahr erhoben wurden. Der Fokus wurde in dieser Arbeit vor allem auf die Untersuchung von IGF-1 Generationstest und den kurzfristigen Anstieg der Knemometrierate (Präzisionslängenmessung des Wachstums der Epiphysenfugen des Unterschenkels) in diesem Test gelegt. Diese beiden diagnostischen Parameter sind bisher noch nicht auf ihren prognostischen Wert für die Endlänge von Kindern unter Wachstumshormontherapie untersucht worden.

Es wurde ein Patientenkollektiv (n=251) mit den Diagnosen Neurosekretorische Dysfunktion (n=137), hypophysärer Wachstumshormonmangel (n=37), bioinaktives Wachstumshormon (n=35), Small for Gestational Age (n=19), Ullrich-Turner-Syndrom (n=16) und Panhypopituitarismus untersucht. Bei diesen Patienten liegen regelmäßig die Ergebnisse eines vor Therapiebeginn mit Wachstumshormon durchgeführten IGF-1 Generationstests in Verbindung mit knemometrischen Messungen vor. Zusätzlich wurden folgende Parameter untersucht: Körperhöhe, BMI, Knochenalter, Wachstumsrate und Wachstumshormondosis zu Therapiebeginn, Ergebnisse der Wachstumshormonstimulationstests und der Spontansekretion von Wachstumshormon, IGF-1, IGFBP-3, Wachstumsrate und Wachstumshormondosis.

In der vorliegenden Arbeit konnten solche Prädiktoren, die sich bereits in Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen errechnet hatten, am untersuchten Kollektiv bestätigt werden. Diese waren: SDS der Wachstumsrate im ersten Therapiejahr, der Körperhöhenzugewinn in SDS im ersten Therapiejahr (Δ Height gain SDS im ersten Therapiejahr), angepasster Körperhöhen-SDS, chronologisches Alter zu Therapiebeginn, IGF-1 SDS nach dem ersten Therapiejahr. Sie erklären abhängig von der Patientengruppe allerdings nur einen Teil der Variabilität des Δ Height gain SDS (39,1% - 64,2%).

Darüber hinaus waren auch die Anstiege von IGF-1 und von der Knemometrierate im IGF-1 Generationstest in allen Patientengruppen hochsignifikant.

Im Hinblick auf das erreichte Endergebnis (Δ Height gain SDS) nach Beendigung der Wachstumshormontherapie konnte der IGF-1 Generationstest jedoch nicht als prädiktiver Parameter identifiziert werden. Der IGF-1 Generationstest spiegelt somit nur das kurzfristige Ansprechen auf Wachstumshormon wider.

Ebenso konnte ein prädiktiver Wert des Anstiegs der Knemometrierate während des IGF-1 Generationstests in Hinsicht auf die Endlänge nicht nachgewiesen werden. Der hochsignifikante Anstieg unter den Bedingungen des IGF-1 Generationstests spricht somit ebenfalls nur für eine Erfassung des kurzfristigen Wachstums an den Epiphysenfugen des Unterschenkels.

Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit zeigen, dass der IGF-1 Generationstest und der Anstieg der Knemometrierate für die Prädiktion des Therapieansprechens (Δ Height gain SDS) kleinwüchsiger, wachstumshormonbehandelter Kinder nicht geeignet ist.

Da Wachstum nicht nur durch die untersuchten Parameter beschrieben werden kann, sondern eine Vielzahl interindividueller biologischer Einflussfaktoren auf das Wachstum angenommen werden muss, dürften Prädiktionsmodelle der Zukunft von der Berücksichtigung von Daten zum Transkriptom, Metabolom, Genom und gegebenenfalls Epigenom profitieren.

6. Literaturverzeichnis

Arman, A., B. Yuksel, A. Coker, O. Sarioz, F. Temiz and A. K. Topaloglu (2010). Novel growth hormone receptor gene mutation in a patient with Laron syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* **23**(4): 407-14.

August, G. P., W. Hung and J. C. Houck (1974). The effects of growth hormone therapy on collagen metabolism in children. *J Clin Endocrinol Metab* **39**(6): 1103-9.

Baxter, R. C. (1990). Circulating levels and molecular distribution of the acid-labile (alpha) subunit of the high molecular weight insulin-like growth factor-binding protein complex. *J Clin Endocrinol Metab* **70**(5): 1347-53.

Bayley, N. and S. R. Pinneau (1952). Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* **40**(4): 423-41.

Besson, A., S. Salemi, J. Deladoey, J. M. Vuissoz, A. Eble, M. Bidlingmaier, S. Burgi, U. Honegger, C. Fluck and P. E. Mullis (2005). Short stature caused by a biologically inactive mutant growth hormone (GH-C53S). *J Clin Endocrinol Metab* **90**(5): 2493-9.

Bierich, J. R., G. Brugmann and E. Kiessling (1989). [Spontaneous secretion of growth hormone in deep nocturnal sleep. II. Studies on hypophyseal dwarfism and constitutional developmental delay]. *Monatsschr Kinderheilkd* **137**(2): 80-5.

Bierich, J. R., G. Brugmann and R. Schippert (1985). [Spontaneous secretion of growth hormone in deep nocturnal sleep. I. Measurement, calculation and normal values in childhood]. *Monatsschr Kinderheilkd* **133**(6): 342-6.

Binder, G. (2011). Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. *Horm Res Paediatr* **75**(2): 81-9.

Binder, G., F. Baur, R. Schweizer and M. B. Ranke (2006). The d3-growth hormone (GH) receptor polymorphism is associated with increased responsiveness to GH in Turner syndrome and short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* **91**(2): 659-64.

Binder, G., Brämwig, J.H., Kratzsch, J., Pfäffle, R., Woelfle, J. (2009). Leitlinie zur Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* **157**: 997-1006.

Blethen, S. L. and A. C. Rundle (1996). Slipped capital femoral epiphysis in children treated with growth hormone. A summary of the National Cooperative Growth Study experience. *Horm Res* **46**(3): 113-6.

Blum, W. F., K. Albertsson-Wikland, S. Rosberg and M. B. Ranke (1993). Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* **76**(6): 1610-6.

Blum, W. F., A. M. Cotterill, M. C. Postel-Vinay, M. B. Ranke, M. O. Savage and P. Wilton (1994). Improvement of diagnostic criteria in growth hormone insensitivity syndrome: solutions and pitfalls. Pharmacia Study Group on Insulin-like Growth Factor I Treatment in Growth Hormone Insensitivity Syndromes. *Acta Paediatr Suppl* **399**: 117-24.

Blum, W. F., K. Machinis, E. P. Shavrikova, A. Keller, H. Stobbe, R. W. Pfaeffle and S. Amselem (2006). The growth response to growth hormone (GH) treatment in children with isolated GH deficiency is independent of the presence of the exon 3-minus isoform of the GH receptor. *J Clin Endocrinol Metab* **91**(10): 4171-4.

Blum, W. F., M. B. Ranke, K. Kietzmann, E. Gauggel, H. J. Zeisel and J. R. Bierich (1990). A specific radioimmunoassay for the growth hormone (GH)-dependent somatomedin-binding protein: its use for diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* **70**(5): 1292-8.

Bondy, C. A. (2007). Care of girls and women with Turner syndrome: A guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* **92**(1): 10-25.

Bouhours-Nouet, N., F. Gatelais, F. Boux de Casson, S. Rouleau and R. Coutant (2007). The insulin-like growth factor-I response to growth hormone is increased in prepubertal children with obesity and tall stature. *J Clin Endocrinol Metab* **92**(2): 629-35.

Brandt, I. and L. Reinken (1988). [The growth rate of healthy children in the first 16 years: Bonn-Dortmund longitudinal developmental study]. *Klin Padiatr* **200**(6): 451-6.

Brown, P. (1988). Human growth hormone therapy and Creutzfeldt-Jakob disease: a drama in three acts. *Pediatrics* **81**(1): 85-92.

Buckway, C. K., J. Guevara-Aguirre, K. L. Pratt, C. P. Burren and R. G. Rosenfeld (2001). The IGF-I generation test revisited: a marker of GH sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* **86**(11): 5176-83.

Burns, E. C., J. M. Tanner, M. A. Preece and N. Cameron (1981). Growth hormone treatment in children with craniopharyngioma: final growth status. *Clin Endocrinol (Oxf)* **14**(6): 587-95.

Clayton, P. E., S. Cianfarani, P. Czernichow, G. Johannsson, R. Rapaport and A. Rogol (2007). Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* **92**(3): 804-10.

Clemmons, D. R. (2007). IGF-I assays: current assay methodologies and their limitations. *Pituitary* **10**(2): 121-8.

Cohen, P., G. M. Bright, A. D. Rogol, A. M. Kappelgaard and R. G. Rosenfeld (2002). Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: implications for efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* **87**(1): 90-8.

Cole, T. J., M. C. Bellizzi, K. M. Flegal and W. H. Dietz (2000). Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* **320**(7244): 1240-3.

Cotterill, A. M., C. Camacho-Hubner, P. Duquesnoy and M. O. Savage (1998). Changes in serum IGF-I and IGFBP-3 concentrations during the IGF-I generation test performed prospectively in children with short stature. *Clin Endocrinol (Oxf)* **48**(6): 719-24.

Cutfield, W., Karagiannis, G., Reiter, E.O. (2007). Growth Hormone Treatment to Final Height in Idiopathic Growth Hormone Deficiency: The KIGS Experience. In: Growth Hormone Therapy in Pediatrics - 20 Years of KIGS. M. B. Ranke, Price, D.A., Reiter, E.O. Basel, Karger: 145-62.

Cutfield, W. S. and F. Lundgren (2009). Insulin-like growth factor I and growth responses during the first year of growth hormone treatment in KIGS patients with idiopathic growth hormone deficiency, acquired growth hormone deficiency, turner syndrome and born small for gestational age. *Horm Res* **71 Suppl 1**: 39-45.

Dattani, M. and M. Preece (2004). Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet* **363**(9425): 1977-87.

Davenport, M. L., B. J. Crowe, S. H. Travers, K. Rubin, J. L. Ross, P. Y. Fechner, D. F. Gunther, C. Liu, M. E. Geffner, K. Thraikill, C. Huseman, A. J. Zagar and C. A. Quigley (2007). Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* **92**(9): 3406-16.

De Muinck Keizer-Schrama, S., B. Rikken, A. Hokken-Koelega, J. M. Wit and S. Drop (1994). Comparative effect of two doses of growth hormone for growth hormone deficiency. The Dutch Growth Hormone Working Group. *Arch Dis Child* **71**(1): 12-8.

de Ridder, M. A., T. Stijnen and A. C. Hokken-Koelega (2007). Prediction of adult height in growth-hormone-treated children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* **92**(3): 925-31.

de Ridder, M. A., T. Stijnen and A. C. Hokken-Koelega (2008). Prediction model for adult height of small for gestational age children at the start of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* **93**(2): 477-83.

DeVile, C. J., D. B. Grant, R. D. Hayward and R. Stanhope (1996). Growth and endocrine sequelae of craniopharyngioma. *Arch Dis Child* **75**(2): 108-14.

Dörr, H. G., Ranke, M.B. (2010). Therapie mit Wachstumshormon bei Ullrich-Turner-Syndrom. *Monatsschr Kinderheilkd* **158**: 63-70.

Dos Santos, C., L. Essioux, C. Teinturier, M. Tauber, V. Goffin and P. Bougneres (2004). A common polymorphism of the growth hormone receptor is associated with increased responsiveness to growth hormone. *Nat Genet* **36**(7): 720-4.

Eggermann, T., M. Begemann, S. Spengler, C. Schroder, U. Kordass and G. Binder (2010). Genetic and epigenetic findings in Silver-Russell syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev* **8**(2): 86-93.

Frasier, S. D. (1983). Human pituitary growth hormone (hGH) therapy in growth hormone deficiency. *Endocr Rev* **4**(2): 155-70.

Frasier, S. D. (1997). The not-so-good old days: working with pituitary growth hormone in North America, 1956 to 1985. *J Pediatr* **131**(1 Pt 2): S1-4.

Frasier, S. D., G. Costin, B. M. Lippe, T. Aceto, Jr. and P. F. Burger (1981). A dose-response curve for human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* **53**(6): 1213-7.

GHResearchSociety (2000). Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* **85**(11): 3990-3.

Goeddel, D. V., H. L. Heyneker, T. Hozumi, R. Arentzen, K. Itakura, D. G. Yansura, M. J. Ross, G. Miozzari, R. Crea and P. H. Seeburg (1979). Direct expression in *Escherichia coli* of a DNA sequence coding for human growth hormone. *Nature* **281**(5732): 544-8.

Goldenberg, N. and A. Barkan (2007). Factors regulating growth hormone secretion in humans. *Endocrinol Metab Clin North Am* **36**(1): 37-55.

Goodman, H. M. (1984). Biological activity of bacterial derived human growth hormone in adipose tissue of hypophysectomized rats. *Endocrinology* **114**(1): 131-5.

Greulich, W. W., Pyle, S. I. (1959). Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. Stanford, California, Stanford University Press.

Hauffa, B. P. (2008). Normales Wachstum und Wachstumsstörungen. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.

Hermanussen, M. (1992). Wachstum als Bewegungsvorgang. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.

Hermanussen, M., R. Gausche, A. Keller, W. Kiess, M. Brabec and E. Keller (2002). Short-term growth response to GH treatment and considerations upon the limits of short-term growth predictions. *Horm Res* **58**(2): 71-7.

Hermanussen, M., K. Geiger-Benoit, J. Burmeister and W. G. Sippell (1988). Knemometry in childhood: accuracy and standardization of a new technique of lower leg length measurement. *Ann Hum Biol* **15**(1): 1-15.

Hermanussen, M., W. G. Sippell and I. M. Valk (1985). Knemometric monitoring of early effects of human growth hormone on leg length in children with growth hormone deficiency. *Lancet* **1**(8437): 1069-71.

Hindmarsh, P. C. and M. T. Dattani (2006). Use of growth hormone in children. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* **2**(5): 260-8.

Hindmarsh, P. C. and P. G. Swift (1995). An assessment of growth hormone provocation tests. *Arch Dis Child* **72**(4): 362-7; discussion 7-8.

Hunziker, E. B., J. Wagner and J. Zapf (1994). Differential effects of insulin-like growth factor I and growth hormone on developmental stages of rat growth plate chondrocytes in vivo. *J Clin Invest* **93**(3): 1078-86.

Hwa, V., B. Little, E. M. Kofoed and R. G. Rosenfeld (2004). Transcriptional regulation of insulin-like growth factor-I by interferon-gamma requires STAT-5b. *J Biol Chem* **279**(4): 2728-36.

Isaksson, O. G., S. Eden and J. O. Jansson (1985). Mode of action of pituitary growth hormone on target cells. *Annu Rev Physiol* **47**: 483-99.

Isaksson, O. G., J. O. Jansson and I. A. Gause (1982). Growth hormone stimulates longitudinal bone growth directly. *Science* **216**(4551): 1237-9.

Isaksson, O. G., A. Lindahl, A. Nilsson and J. Isgaard (1987). Mechanism of the stimulatory effect of growth hormone on longitudinal bone growth. *Endocr Rev* **8**(4): 426-38.

Jorge, A. A., S. C. Souza, I. J. Arnhold and B. B. Mendonca (2002). Poor reproducibility of IGF-I and IGF binding protein-3 generation test in children with short stature and normal coding region of the GH receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* **87**(2): 469-72.

Jorgensen, J. O., W. F. Blum, N. Moller, M. B. Ranke and J. S. Christiansen (1991). Short-term changes in serum insulin-like growth factors (IGF) and IGF binding protein 3 after different modes of intravenous growth hormone (GH) exposure in GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* **72**(3): 582-7.

Juul, A. (2003). Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Horm IGF Res* **13**(4): 113-70.

Juul, A. (2007). The Role of Insulin-Like Growth Factors in Growth Hormone Deficiency. In: *Growth Hormone Therapy in Pediatrics - 20 Years of KIGS*. M. B. Ranke, Price, D.A., Reiter, E.O. Basel, Karger: 70-82.

Klinke, R., Silbernagl, S. (2003). Lehrbuch der Physiologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.

Kofoed, E. M., V. Hwa, B. Little, K. A. Woods, C. K. Buckway, J. Tsubaki, K. L. Pratt, L. Bezrodnik, H. Jasper, A. Tepper, J. J. Heinrich and R. G. Rosenfeld (2003). Growth hormone insensitivity associated with a STAT5b mutation. *N Engl J Med* **349**(12): 1139-47.

Kowarski, A. A., J. Schneider, E. Ben-Galim, V. V. Weldon and W. H. Daughaday (1978). Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH. *J Clin Endocrinol Metab* **47**(2): 461-4.

Lamson, G., L. C. Giudice and R. G. Rosenfeld (1991). Insulin-like growth factor binding proteins: structural and molecular relationships. *Growth Factors* **5**(1): 19-28.

Laron, Z., A. Pertzalan and S. Mannheimer (1966). Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone--a new inborn error of metabolism? *Isr J Med Sci* **2**(2): 152-5.

Lawrence, C., J. G. Fryer, P. Karlberg, A. Niklasson and A. Ericson (1989). Modelling of reference values for size at birth. *Acta Paediatr Scand Suppl* **350**: 55-69.

Lindberg, A., Ranke, M.B. (2007). Data Analysis within KIGS. In: Growth Hormone Therapy in Pediatrics - 20 Years of KIGS. M. B. Ranke, Price, D.A., Reiter, E.O. Basel, Karger: 23-8.

Lindsay, R., M. Feldkamp, D. Harris, J. Robertson and M. Rallison (1994). Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr* **125**(1): 29-35.

Lopez-Bermejo, A., C. K. Buckway and R. G. Rosenfeld (2000). Genetic defects of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Trends Endocrinol Metab* **11**(2): 39-49.

Malozowski, S., L. A. Tanner, D. Wysowski and G. A. Fleming (1993). Growth hormone, insulin-like growth factor I, and benign intracranial hypertension. *N Engl J Med* **329**(9): 665-6.

Marchini, A., T. Marttila, A. Winter, S. Caldeira, I. Malanchi, R. J. Blaschke, B. Hacker, E. Rao, M. Karperien, J. M. Wit, W. Richter, M. Tommasino and G. A. Rappold (2004). The short stature homeodomain protein SHOX induces cellular growth arrest and apoptosis and is expressed in human growth plate chondrocytes. *J Biol Chem* **279**(35): 37103-14.

Marin, G., H. M. Domene, K. M. Barnes, B. J. Blackwell, F. G. Cassorla and G. B. Cutler, Jr. (1994). The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* **79**(2): 537-41.

Mauras, N., K. M. Attie, E. O. Reiter, P. Saenger and J. Baptista (2000). High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. Genentech, Inc., Cooperative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* **85**(10): 3653-60.

Millar, D. S., M. D. Lewis, M. Horan, V. Newsday, T. E. Easter, J. W. Gregory, L. Fryklund, M. Norin, E. C. Crowne, S. J. Davies, P. Edwards, J. Kirk, K. Waldron, P. J. Smith, J. A. Phillips, 3rd, M. F. Scanlon, M. Krawczak, D. N. Cooper and A. M. Procter (2003). Novel mutations of the growth hormone 1 (GH1) gene disclosed by modulation of the clinical selection criteria for individuals with short stature. *Hum Mutat* **21**(4): 424-40.

Molina, S., M. Paoli, N. Camacho, G. Arata-Bellabarba and R. Lanes (2008). Is testosterone and estrogen priming prior to clonidine useful in the evaluation of the growth hormone status of short peripubertal children? *J Pediatr Endocrinol Metab* **21**(3): 257-66.

Mullis, P. E. (2007). Congenital Growth Hormone Deficiency. In: *Growth Hormone Therapy in Pediatrics - 20 Years of KIGS*. M. B. Ranke, Price, D.A., Reiter, E.O. Basel, Karger: 189-201.

Munns, C. J., H. R. Haase, L. M. Crowther, M. T. Hayes, R. Blaschke, G. Rappold, I. A. Glass and J. A. Batch (2004). Expression of SHOX in human fetal and childhood growth plate. *J Clin Endocrinol Metab* **89**(8): 4130-5.

Nanduri, V. R., P. Bareille, J. Pritchard and R. Stanhope (2000). Growth and endocrine disorders in multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* **53**(4): 509-15.

Ogilvy-Stuart, A. L., D. J. Clark, W. H. Wallace, B. E. Gibson, R. F. Stevens, S. M. Shalet and M. D. Donaldson (1992). Endocrine deficit after fractionated total body irradiation. *Arch Dis Child* **67**(9): 1107-10.

Ohlsson, C., S. Mohan, K. Sjogren, A. Tivesten, J. Isgaard, O. Isaksson, J. O. Jansson and J. Svensson (2009). The role of liver-derived insulin-like growth factor-I. *Endocr Rev* **30**(5): 494-535.

Ohlsson, C., A. Nilsson, O. Isaksson and A. Lindahl (1992). Growth hormone induces multiplication of the slowly cycling germinal cells of the rat tibial growth plate. *Proc Natl Acad Sci U S A* **89**(20): 9826-30.

Ohlsson, C., K. Sjogren, J. O. Jansson and O. G. Isaksson (2000). The relative importance of endocrine versus autocrine/paracrine insulin-like growth factor-I in the regulation of body growth. *Pediatr Nephrol* **14**(7): 541-3.

Parkin, J. M. (1974). Incidence of growth hormone deficiency. *Arch Dis Child* **49**(11): 904-5.

Pfeifer, M., K. Kanc, R. Verhovec and A. Kocijancic (2001). Reproducibility of the insulin tolerance test (ITT) for assessment of growth hormone and cortisol secretion in normal and hypopituitary adult men. *Clin Endocrinol (Oxf)* **54**(1): 17-22.

Powell-Jackson, J., R. O. Weller, P. Kennedy, M. A. Preece, E. M. Whitcombe and J. Newsom-Davis (1985). Creutzfeldt-Jakob disease after administration of human growth hormone. *Lancet* **2**(8449): 244-6.

Prader, A. (1975). Delayed adolescence. *Clin Endocrinol Metab* **4**(1): 143-55.

Prader, A., M. Zachmann, J. R. Poley, R. Illig and J. Szeky (1967). Long-term treatment with human growth hormone (Raben) in small doses. Evaluation of 18 hypopituitary patients. *Helv Paediatr Acta* **22**(5): 423-40.

Price, D. A. (1999). GH Testing in KIGS: the clinical reality. In: Growth Hormone Therapy in KIGS - 10 Years Experience. M. B. Ranke, Wilton, P. Heidelberg, Johan Ambrosius Barth Verlag: 73-80.

Quigley, C. A. (2007). Growth hormone treatment of non-growth hormone-deficient growth disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* **36**(1): 131-86.

Raben, M. S. (1958). Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* **18**(8): 901-3.

Ranke, M. B. (2007a). Insulin-Like Growth Factor 1 Levels in Patients within the KIGS Database. In: Growth Hormone Therapy in Pediatrics
M. B. Ranke, Price, D.A., Reiter, E.O. Basel, Karger: 83-92.

Ranke, M. B. (2007b). The KIGS Aetiology Classification System. In: Growth Hormone Therapy in Pediatrics - 20 Years of KIGS. M. B. Ranke, Price, D.A., Reiter, E.O. Basle, Karger: 29-37.

Ranke, M. B. and M. L. Grauer (1994). Adult height in Turner syndrome: results of a multinational survey 1993. *Horm Res* **42**(3): 90-4.

Ranke, M. B. and A. Lindberg (2009). Predicting growth in response to growth hormone treatment. *Growth Horm IGF Res* **19**(1): 1-11.

Ranke, M. B., A. Lindberg, P. Chatelain, P. Wilton, W. Cutfield, K. Albertsson-Wikland and D. A. Price (1999). Derivation and validation of a mathematical model for predicting the

response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. KIGS International Board. Kabi Pharmacia International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* **84**(4): 1174-83.

Ranke, M. B., A. Lindberg, P. Chatelain, P. Wilton, W. Cutfield, K. Albertsson-Wikland and D. A. Price (2000a). Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models. KIGS International Board. Kabi International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* **85**(11): 4212-8.

Ranke, M. B., A. Lindberg, C. T. Cowell, K. A. Wikland, E. O. Reiter, P. Wilton and D. A. Price (2003). Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab* **88**(1): 125-31.

Ranke, M. B., A. Lindberg, D. A. Price, F. Darendeliler, K. Albertsson-Wikland, P. Wilton and E. O. Reiter (2007). Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res* **68**(2): 53-62.

Ranke, M. B., Lindberg, A. (2007c). Predicting Growth in Response to Growth Hormone Treatment - The KIGS Approach. In: Growth Hormone Therapy in Pediatrics - 20 Years of KIGS

M. B. Ranke, Price, D.A., Reiter, E.O. Basel, Karger: 422-31.

Ranke, M. B., Lindberg, A., Price, D. A., Darendeliler, F., Albertsson-Wikland, K., Wilton, P., Reiter, E.O. (2007d). Short- and Long-Term Response to Growth Hormone in Idiopathic Short Stature: KIGS Analysis of Factors Predicting Growth

In: Growth Hormone Therapy in Pediatrics - 20 Years of KIGS. M. B. Ranke, Price, D.A., Reiter, E.O. Basel, Karger: 319-25.

Ranke, M. B. and P. Saenger (2001). Turner's syndrome. *Lancet* **358**(9278): 309-14.

Ranke, M. B., R. Schweizer, M. W. Elmlinger, K. Weber, G. Binder, C. P. Schwarze and H. A. Wollmann (2000b). Significance of basal IGF-I, IGFBP-3 and IGFBP-2 measurements in the diagnostics of short stature in children. *Horm Res* **54**(2): 60-8.

Ranke, M. B., R. Schweizer, M. W. Elmlinger, K. Weber, G. Binder, C. P. Schwarze and H. A. Wollmann (2001). Relevance of IGF-I, IGFBP-3, and IGFBP-2 measurements during GH treatment of GH-deficient and non-GH-deficient children and adolescents. *Horm Res* **55**(3): 115-24.

Ranke, M. B., R. Traunecker, D. D. Martin, R. Schweizer, C. P. Schwarze, H. A. Wollmann and G. Binder (2005). IGF-I and IGF binding protein-3 levels during initial GH dosage step-up are indicators of GH sensitivity in GH-deficient children and short children born small for gestational age. *Horm Res* **64**(2): 68-76.

Rao, E., B. Weiss, M. Fukami, A. Rump, B. Niesler, A. Mertz, K. Muroya, G. Binder, S. Kirsch, M. Winkelmann, G. Nordsiek, U. Heinrich, M. H. Breuning, M. B. Ranke, A. Rosenthal, T. Ogata and G. A. Rappold (1997). Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet* **16**(1): 54-63.

Rappaport, E. B. and D. Fife (1985). Slipped capital femoral epiphysis in growth hormone-deficient patients. *Am J Dis Child* **139**(4): 396-9.

Rauch, F., M. Georg, A. Stabrey, C. Neu, W. F. Blum, T. Remer, F. Manz and E. Schoenau (2002). Collagen markers deoxypyridinoline and hydroxylysine glycosides: pediatric reference data and use for growth prediction in growth hormone-deficient children. *Clin Chem* **48**(2): 315-22.

Reinken, L., H. Stolley, W. Droese and G. van Oost (1980). [Longitudinal data of physical growth of healthy children. IV. Shoulder breadth, thorax breadth, thorax depth, hand breadth, 2 pelvic and epicondylic breadths of children aged 2.5 to 15 years (author's transl)]. *Klin Padiatr* **192**(6): 551-8.

Reinken, L. and G. van Oost (1992). [Longitudinal physical development of healthy children 0 to 18 years of age. Body length/height, body weight and growth velocity]. *Klin Padiatr* **204**(3): 129-33.

Rikken, B. and J. M. Wit (1992). Prepubertal height velocity references over a wide age range. *Arch Dis Child* **67**(10): 1277-80.

Rinderknecht, E. and R. E. Humbel (1978). The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* **253**(8): 2769-76.

Rosenfeld, R. G., C. Buckway, K. Selva, K. L. Pratt and J. Guevara-Aguirre (2004). Insulin-like growth factor (IGF) parameters and tools for efficacy: the IGF-I generation test in children. *Horm Res* **62 Suppl 1**: 37-43.

Rotwein, P. (1991). Structure, evolution, expression and regulation of insulin-like growth factors I and II. *Growth Factors* **5**(1): 3-18.

Rudman, D., M. H. Kutner, R. D. Blackston, R. A. Cushman, R. P. Bain and J. H. Patterson (1981). Children with normal-variant short stature: treatment with human growth hormone for six months. *N Engl J Med* **305**(3): 123-31.

Saini, S., P. C. Hindmarsh, D. R. Matthews, P. J. Pringle, J. Jones, M. A. Preece and C. G. Brook (1991). Reproducibility of 24-hour serum growth hormone profiles in man. *Clin Endocrinol (Oxf)* **34**(6): 455-62.

Salvatori, R. (2004). Growth hormone and IGF-1. *Rev Endocr Metab Disord* **5**(1): 15-23.

Sandberg, D. E. and L. D. Voss (2002). The psychosocial consequences of short stature: a review of the evidence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **16**(3): 449-63.

Savage, M. O., W. F. Blum, M. B. Ranke, M. C. Postel-Vinay, A. M. Cotterill, K. Hall, P. G. Chatelain, M. A. Preece and R. G. Rosenfeld (1993). Clinical features and endocrine status in

patients with growth hormone insensitivity (Laron syndrome). *J Clin Endocrinol Metab* **77**(6): 1465-71.

Savendahl, L. and M. L. Davenport (2000). Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr* **137**(4): 455-9.

Schwarze, C. P., H. A. Wollmann, G. Binder and M. B. Ranke (1999). Short-term increments of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 predict the growth response to growth hormone (GH) therapy in GH-sensitive children. *Acta Paediatr Suppl* **88**(428): 200-8.

Selva, K. A., C. K. Buckway, G. Sexton, K. L. Pratt, E. Tjoeng, J. Guevara-Aguirre and R. G. Rosenfeld (2003). Reproducibility in patterns of IGF generation with special reference to idiopathic short stature. *Horm Res* **60**(5): 237-46.

Shah, A., R. Stanhope and D. Matthew (1992). Hazards of pharmacological tests of growth hormone secretion in childhood. *BMJ* **304**(6820): 173-4.

Shalet, S. M., A. Toogood, A. Rahim and B. M. Brennan (1998). The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev* **19**(2): 203-23.

Sjogren, K., Y. M. Bohlooly, B. Olsson, K. Coschigano, J. Tornell, S. Mohan, O. G. Isaksson, G. Baumann, J. Kopchick and C. Ohlsson (2000). Disproportional skeletal growth and markedly decreased bone mineral content in growth hormone receptor *-/-* mice. *Biochem Biophys Res Commun* **267**(2): 603-8.

Sjogren, K., J. L. Liu, K. Blad, S. Skrtic, O. Vidal, V. Wallenius, D. LeRoith, J. Tornell, O. G. Isaksson, J. O. Jansson and C. Ohlsson (1999). Liver-derived insulin-like growth factor I (IGF-I) is the principal source of IGF-I in blood but is not required for postnatal body growth in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **96**(12): 7088-92.

Spiliotis, B. E., G. P. August, W. Hung, W. Sonis, W. Mendelson and B. B. Bercu (1984). Growth hormone neurosecretory dysfunction. A treatable cause of short stature. *JAMA* **251**(17): 2223-30.

Sudfeld, H., K. Kiese, A. Heinecke and J. H. Bramswig (2000). Prediction of growth response in prepubertal children treated with growth hormone for idiopathic growth hormone deficiency. *Acta Paediatr* **89**(1): 34-7.

Swerdlow, A. J., R. E. Reddingius, C. D. Higgins, H. A. Spoudeas, K. Phipps, Z. Qiao, W. D. Ryder, M. Brada, R. D. Hayward, C. G. Brook, P. C. Hindmarsh and S. M. Shalet (2000). Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab* **85**(12): 4444-9.

Takahashi, Y., H. Kaji, Y. Okimura, K. Goji, H. Abe and K. Chihara (1996). Brief report: short stature caused by a mutant growth hormone. *N Engl J Med* **334**(7): 432-6.

Takahashi, Y., H. Shirono, O. Arisaka, K. Takahashi, T. Yagi, J. Koga, H. Kaji, Y. Okimura, H. Abe, T. Tanaka and K. Chihara (1997). Biologically inactive growth hormone caused by an amino acid substitution. *J Clin Invest* **100**(5): 1159-65.

Tanaka, T., P. Cohen, P. E. Clayton, Z. Laron, R. L. Hintz and P. C. Sizonenko (2002). Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence--part 2: growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth Horm IGF Res* **12**(5): 323-41.

Tanner, J. M., H. Goldstein and R. H. Whitehouse (1970). Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child* **45**(244): 755-62.

Tassoni, P., E. Cacciari, M. Cau, C. Colli, M. Tosi, S. Zucchini, A. Cicognani, P. Pirazzoli, S. Salardi, A. Balsamo and et al. (1990). Variability of growth hormone response to pharmacological and sleep tests performed twice in short children. *J Clin Endocrinol Metab* **71**(1): 230-4.

Tiulpakov, A. N., N. A. Mazerkina, C. G. Brook, P. C. Hindmarsh, V. A. Peterkova and S. K. Gorelyshev (1998). Growth in children with craniopharyngioma following surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)* **49**(6): 733-8.

Toyoshima, M. T., L. A. Castroneves, E. F. Costalonga, B. B. Mendonca, I. J. Arnhold and A. A. Jorge (2007). Exon 3-deleted genotype of growth hormone receptor (GHRd3) positively influences IGF-1 increase at generation test in children with idiopathic short stature. *Clin Endocrinol (Oxf)* **67**(4): 500-4.

Travaglino, P., F. Buzi, C. Meazza, S. Pagani, C. Tinelli, L. Iughetti, V. De Sanctis, G. Aimaretti, D. Poddighe, S. Barberi and M. Bozzola (2006). Response to long-term growth hormone therapy in short children with reduced GH bioactivity. *Horm Res* **66**(4): 189-94.

Valk, I. M., Langhout Chabloz, A.M.E., Smals, A.G.H., Kloppenburg, P.W.C., Cassorla, F.G. (1983). Accurate Measurement of the lower leg length and the ulnar length and its application in short-term growth measurements. *Growth* **47**: 53-66.

Van Pareren, Y. K., S. M. De Muinck Keizer-Schrama, T. Stijnen, T. C. Sas and S. L. Drop (2002). Effect of discontinuation of long-term growth hormone treatment on carbohydrate metabolism and risk factors for cardiovascular disease in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **87**(12): 5442-8.

Vimpani, G. V., A. F. Vimpani, G. P. Lidgard, E. H. Cameron and J. W. Farquhar (1977). Prevalence of severe growth hormone deficiency. *Br Med J* **2**(6084): 427-30.

Walenkamp, M. J., M. Karperien, A. M. Pereira, Y. Hilhorst-Hofstee, J. van Doorn, J. W. Chen, S. Mohan, A. Denley, B. Forbes, H. A. van Duyvenvoorde, S. W. van Thiel, C. A. Sluimers, J. J. Bax, J. A. de Laat, M. B. Breuning, J. A. Romijn and J. M. Wit (2005). Homozygous and heterozygous expression of a novel insulin-like growth factor-I mutation. *J Clin Endocrinol Metab* **90**(5): 2855-64.

Wilton, P. (2007b). Adverse Events Reported in KIGS. In: Growth Hormone Therapy in Pediatrics - 20 Years of KIGS. M. B. Ranke, Price, D.A., Reiter, E.O. Basel, Karger: 432-41.

Wit, J. M., P. E. Clayton, A. D. Rogol, M. O. Savage, P. H. Saenger and P. Cohen (2008). Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res* **18**(2): 89-110.

Woods, K. A., F. Dastot, M. A. Preece, A. J. Clark, M. C. Postel-Vinay, P. G. Chatelain, M. B. Ranke, R. G. Rosenfeld, S. Amselem and M. O. Savage (1997). Phenotype: genotype relationships in growth hormone insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **82**(11): 3529-35.

Youlton, R., S. L. Kaplan and M. M. Grumbach (1969). Growth and growth hormone. IV. Limitations of the growth hormone response to insulin and arginine and of the immunoreactive insulin response to arginine in the assessment of growth hormone deficiency in children. *Pediatrics* **43**(6): 989-1004.

Zadik, Z., S. A. Chalew, Z. Gilula and A. A. Kowarski (1990a). Reproducibility of growth hormone testing procedures: a comparison between 24-hour integrated concentration and pharmacological stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* **71**(5): 1127-30.

Zadik, Z., S. A. Chalew and A. Kowarski (1990b). Assessment of growth hormone secretion in normal stature children using 24-hour integrated concentration of GH and pharmacological stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* **71**(4): 932-6.

7. Danksagung

Diese Arbeit entstand an der Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Schrappe). Für das Gelingen dieser Arbeit möchte ich mich bei folgenden Personen bedanken:

Univ.-Prof. Dr. Paul-Martin Holterhus, für das Überlassen des Themas dieser Arbeit und die freundliche und zuverlässige Betreuung mit viel Engagement. *Das wissenschaftliche Arbeiten hat mir mit Ihrer Hilfe viel Freude bereitet, herzlichen Dank.*

Dr. Inka Baus, für die Betreuung und kontinuierliche Unterstützung bei dieser Arbeit, ich habe mich während der ganzen Zeit sehr gut aufgehoben gefühlt. *Du hast mir mit deiner klinischen Erfahrung immer hilfreich und geduldig zur Seite gestanden, vielen Dank für all die beantworteten Fragen, gelösten Probleme und deine Begleitung.*

Dipl. Math. Arne Jochens, für die statistische Beratung und Hilfestellung bei dieser Arbeit.

Prof. Dr. Wolfgang Sippell, für die Beantwortung meiner vielen Fragen und die umfassenden Erläuterungen zur Diagnostik und Therapie von Wachstumsstörungen.

Prof. Dr. Michael Ranke, für die Beantwortung meiner Fragen zur Wachstumshormontherapie.

Arbeitsgruppe Endokrinologie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kiel:

Frau Susanne Olin, Frau Silke Struve, Frau Sabine Stein, für die Unterstützung bei der Datensammlung und –berechnung im kinderendokrinologischen Labor und Herrn Sim van Zijverden für die zur Verfügung gestellten Programme zur Datenberechnung. Schwester Katrin Masuch für die freundliche Hilfe bei der Aktensuche in der Ambulanz.

Frau Busekow und Frau Wommelstorf im Knemometrielabor für die Erhebung der Knemometriedaten und der freundlichen Hilfe bei der Datensammlung.

Meiner Familie, ich möchte mich bei meinen Eltern bedanken, die mir dieses Studium ermöglicht haben und mich in jeder Situation unterstützt und ermutigt haben. Danke für alles an meine Schwestern Helma und Lena.