

Aus der Universitätsklinik für Kinderheilkunde und  
Jugendmedizin Tübingen,  
Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. D. Niethammer  
Sektion Pädiatrische Endokrinologie  
Leiter: Professor Dr. M. B. Ranke

**Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I),  
IGFBP-3 und Alkalische Phosphatase (AP)  
bei idiopathischem Wachstumshormonmangel  
(iGHD) und Neurosekretorischer Dysfunktion  
(NSD) vor und während der Therapie mit  
Wachstumshormon (GH)**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde

der  
Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Roland Rüdiger Rist  
aus Tübingen

2002

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. B. Ranke

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Liebich

meinen Eltern

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1	KLEINWUCHS.....	1
1.1.1	<i>Primärer Kleinwuchs</i> .....	1
1.1.2	<i>Sekundärer Kleinwuchs</i> .....	2
1.1.2.1	Wachstumshormonmangel (GHD).....	2
1.1.2.1.1	Idiopathischer Wachstumshormonmangel (iGHD).....	3
1.1.2.1.2	Neurosekretorische Dysfunktion (NSD).....	3
1.2	WACHSTUMSHORMON (GH) UND INSULIN ÄHNLICHE WACHSTUMSFAKTOREN (IGF).....	5
1.2.1	<i>Wachstumshormon (GH)</i> .....	5
1.2.1.1	Rekombinantes Wachstumshormon (rGH) .....	6
1.2.2	<i>Insulin ähnliche Wachstumsfaktoren (IGF) und deren Bindungsproteine (IGFBP)</i> .....	7
1.2.2.1	Insulin ähnliche Wachstumsfaktoren (Insuline Like Growth Factors, IGF).....	7
1.2.2.1.1	IGF-I.....	7
1.2.2.1.2	IGF-II.....	8
1.2.2.2	Insuline Like Growth Factor Binding Proteins (IGFBP) .....	8
1.2.2.2.1	IGFBP-2.....	8
1.2.2.2.2	IGFBP-3.....	8
1.2.3	<i>Wirkungen des Systems GH, IGF und der zugehörigen Bindungsproteine</i> .....	9
1.3	ALKALISCHE PHOSPHATASE.....	9
1.4	STUDIENZIELE .....	10
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>11</b>
2.1	PATIENTEN UND DIAGNOSEN.....	11
2.1.1	<i>Diagnose und Therapie</i> .....	11
2.1.1.1	Diagnosen .....	11
2.1.1.2	Therapie.....	11
2.1.2	<i>Patienten: Anzahl, Geschlechterverteilung und Beobachtungszeitraum</i> .....	11
2.1.3	<i>Alter</i> .....	12
2.1.3.1	1-Jahres-Kollektiv .....	12
2.1.3.2	4-Jahres-Kollektiv .....	12
2.1.4	<i>Pubertätsstadium</i> .....	13
2.1.4.1	1-Jahres-Kollektiv .....	14
2.1.4.2	4-Jahres-Kollektiv .....	14
2.2	GEBURT .....	15
2.2.1	<i>Auxologische Geburtsdaten</i> .....	15
2.2.1.1	Geburtslänge .....	15
2.2.1.1.1	11-Jahres-Kollektiv .....	15
2.2.1.1.2	24-Jahres-Kollektiv .....	16
2.2.1.2	Geburtsgewicht .....	16
2.2.1.2.1	11-Jahres-Kollektiv .....	16
2.2.1.2.2	24-Jahres-Kollektiv .....	17
1.1.1	<i>Gestationsalter</i> .....	17

2.2.2	<i>Geburtsmodus</i> .....	18
2.2.3	<i>Zielgröße</i> .....	19
2.3	DIAGNOSTIK.....	20
2.3.1	<i>Bildgebende Verfahren zur Beurteilung der Hypophyse und angrenzender Strukturen</i> .....	20
2.3.1.1	Sella-Zielaufnahme .....	20
2.3.1.2	Computer-Tomographie (CT).....	21
2.3.1.3	Magnet-Resonanz-Tomographie (MNR) .....	21
2.3.2	<i>Endokrinologische Diagnostik</i> .....	22
2.3.2.1	Richtungsweisende Einzelparameter.....	22
2.3.2.2	Pharmakologisch-dynamische Testverfahren .....	23
2.3.2.2.1	Für die Diagnostik verwendete GH-Stimulationstests .....	23
2.3.2.3	GH-Spontansekretion .....	25
2.3.2.3.1	Bestimmung der nächtlichen GH-Spontansekretion .....	26
2.3.2.4	Endokrinologische Verfahren zu Bestimmung weiterer hypophysärer Defekte.....	29
2.3.2.5	Interpretation der Ergebnisse der endokrinologischen Diagnostik .....	29
2.3.3	<i>Differenzierte Diagnosen innerhalb der Kollektive iGHD und NSD</i> .....	30
2.3.3.1	Funktion der hypothalamo-hypophysären Einheit .....	31
2.3.3.2	Morphologische Auffälligkeiten der Hypophyse.....	31
2.4	WEITERE ERKRANKUNGEN UND DEREN THERAPIE .....	32
2.4.1	<i>Grunderkrankungen und weitere Diagnosen</i> .....	32
2.4.2	<i>Hormonsubstitution</i> .....	33
2.5	THERAPIE .....	33
2.5.1	<i>Beobachtungszeitraum</i> .....	33
2.5.2	<i>Kontrolluntersuchungen während der GH-Substitution</i> .....	33
2.5.2.1	Bei den Kontrolluntersuchungen bestimmte Parameter.....	33
2.5.2.1.1	Auxologische Parameter .....	33
2.5.2.1.2	Radiologische Bestimmung des Knochenalters .....	34
2.5.2.1.3	IGF-I, IGFBP-3 und AP .....	34
2.5.2.2	Untersuchungsintervalle .....	35
2.5.2.2.1	Toleranzen bei den Untersuchungsintervallen.....	35
2.5.2.2.2	Interpolationsverfahren.....	36
2.5.3	<i>GH- Medikation</i> .....	36
2.5.3.1	1-Jahres-Kollektiv .....	37
2.5.3.2	4-Jahres-Kollektiv .....	37
2.6	PHYSIOLOGISCHE VERGLEICHSPOPULATION .....	38
2.7	STATISTISCHE METHODEN .....	38
2.7.1	<i>Standard-Deviation-Score (SDS)</i> .....	38
2.7.2	<i>Korrelationsanalysen</i> .....	38
2.7.2.1	t-Test.....	39
2.7.2.1.1	Zweistichproben t-Test bei abhängigen Stichproben [95].....	39
2.7.2.1.2	Zweistichproben t-Test bei nicht abhängigen Stichproben [95] .....	40
2.7.2.2	Regressionsanalyse [95] .....	40
2.7.3	<i>Interpolation</i> .....	41
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>42</b>
3.1	THERAPIEBEGINN.....	42

3.1.1	<i>Körpergröße</i> .....	42
3.1.1.1	Korrelation zwischen der Geburtslänge und der Körpergröße zu Therapiebeginn.....	43
3.1.1.2	Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht und der Körpergröße zu Therapiebeginn.....	43
3.1.2	<i>Körpergewicht</i> .....	48
3.1.2.1	Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht und dem Körpergewicht zu Therapiebeginn.....	48
3.1.3	<i>Body-Mass-Index</i> .....	53
3.1.4	<i>Knochenalter</i> .....	56
3.1.5	<i>IGF-I</i> .....	56
3.1.6	<i>IGFBP-3</i> .....	57
3.1.7	<i>Alkalische Phosphatase (AP)</i> .....	57
3.2	DAS ERSTE JAHR UNTER GH-SUBSTITUTION .....	63
3.2.1	<i>Körpergröße</i> .....	63
3.2.1.1	iGHD .....	63
3.2.1.2	NSD .....	64
3.2.1.3	Vergleich: iGHD/NSD .....	65
3.2.2	<i>Körpergewicht</i> .....	69
3.2.2.1	iGHD .....	69
3.2.2.2	NSD .....	70
3.2.2.3	Vergleich: iGHD/NSD .....	71
3.2.2.4	Vergleich: Körpergröße/Körpergewicht.....	71
3.2.3	<i>Body-Mass-Index</i> .....	74
3.2.3.1	iGHD .....	74
3.2.3.2	NSD .....	75
3.2.4	<i>Knochenalter</i> .....	77
3.2.4.1	iGHD .....	77
3.2.4.2	NSD .....	77
3.2.5	<i>IGF-I</i> .....	80
3.2.5.1	iGHD .....	80
3.2.5.2	NSD .....	80
3.2.5.3	Vergleich: iGHD/NSD .....	81
3.2.6	<i>IGFBP-3</i> .....	83
3.2.6.1	iGHD .....	83
3.2.6.2	NSD .....	83
3.2.6.3	Vergleich: iGHD/NSD .....	84
3.2.7	<i>Alkalische Phosphatase</i> .....	86
3.2.7.1	iGHD .....	86
3.2.7.2	NSD .....	86
3.2.7.3	Vergleich: iGHD/NSD .....	87
3.3	DIE ERSTEN VIER JAHRE UNTER GH-SUBSTITUTION .....	89
3.3.1	<i>Körpergröße</i> .....	89
3.3.2	<i>Körpergewicht</i> .....	92
3.3.2.1	Vergleich: Körpergröße/Körpergewicht.....	93
3.3.3	<i>Body-Mass-Index</i> .....	96
3.3.4	<i>Knochenalter</i> .....	98
3.3.5	<i>IGF-I</i> .....	100

3.3.6	<i>IGFBP-3</i> .....	103
3.3.7	<i>Alkalische Phosphatase</i> .....	105
3.4	KORRELATIONEN DER GEMESSENEN PARAMETER.....	107
3.4.1	<i>Entwicklung der Körpergröße, IGF-I-, IGFBP-3- und AP-Serumkonzentration</i> .....	107
3.4.1.1	1-Jahres-Kollektiv .....	107
3.4.1.1.1	iGHD .....	107
3.4.1.1.2	NSD .....	108
3.4.1.2	4-Jahres-Kollektiv .....	108
3.4.1.2.1	iGHD .....	108
3.4.1.2.2	NSD .....	109
3.4.2	<i>Korrelation zwischen der IGF-I-, IGFBP-3- und AP-Serumkonzentration zu Therapiebeginn und dem Wachstum während des ersten Jahres</i> .....	113
3.4.2.1	Korrelation zwischen der IGF-I-, IGFBP-3- und AP-Serumkonzentration zu Therapiebeginn und dem Wachstum ( $\Delta$ SDS n. Prader [91]) während des ersten Jahres .....	113
3.4.2.2	Korrelation zwischen der IGF-I-, IGFBP-3- und AP-Serumkonzentration zu Therapiebeginn und der Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) während des ersten Jahres.....	114
3.4.3	<i>Korrelation zwischen der Körpergröße zu Therapiebeginn und dem Wachstum während des ersten Jahres unter GH-Therapie</i> .....	117
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>119</b>
4.1	DIAGNOSTIK.....	119
4.2	DISKUSSION DER VERWENDETEN NORMWERTE.....	119
4.2.1	<i>Normkurven für die auxologischen Parameter: Körpergröße/-gewicht, Geburtslänge/-gewicht</i> .....	120
4.2.2	<i>Normwerte für IGF-I und IGFBP-3</i> .....	121
4.2.3	<i>Normwerte für Alkalische Phosphatase</i> .....	121
4.3	VERGLEICH DER ERGEBNISSE MIT DENEN ANDEREN AUTOREN .....	122
4.3.1	<i>Schwedisches Kollektiv (Umea) [108]</i> .....	122
4.3.2	<i>National Cooperative Growth Study, substudy VI (USA) [113]</i> .....	125
4.3.3	<i>Französisches Kollektiv (Toulouse) [114]</i> .....	128
4.4	ALKALISCHE PHOSPHATASE.....	129
4.5	SCHLUSSFOLGERUNG.....	133
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>135</b>
	<b>ANHANG</b> .....	<b>137</b>
	ABKÜRZUNGEN.....	137
	LITERATURVERZEICHNIS.....	139
	DANKSAGUNG.....	148
	LEBENS LAUF.....	149

# VERZEICHNIS DER TABELLEN

Tabelle 1: Ursachen des primären Kleinwuchses [1] .....	1
Tabelle 2: Ursachen des sekundären Kleinwuchses .....	2
Tabelle 3: Alter ( <i>iGHD</i> u. <i>NSD</i> , <i>1 Jahr</i> ) .....	12
Tabelle 4: Alter ( <i>iGHD</i> , <i>4 Jahre</i> ) .....	13
Tabelle 5: Alter ( <i>NSD</i> , <i>4 Jahre</i> ) .....	13
Tabelle 6: Pubertätsstadium ( <i>iGHD</i> , <i>1 Jahr</i> ) .....	14
Tabelle 7: Pubertätsstadium ( <i>NSD</i> , <i>1 Jahr</i> ) .....	14
Tabelle 8: Pubertätsstadium ( <i>iGHD</i> , <i>4 Jahre</i> ) .....	14
Tabelle 9: Pubertätsstadium ( <i>NSD</i> , <i>4 Jahre</i> ) .....	15
Tabelle 10: Geburtslänge [SDS] n. Niklasson [62] ( <i>1 Jahr</i> ) .....	15
Tabelle 11: Geburtslänge [SDS] n. Niklasson [62] ( <i>4 Jahre</i> ) .....	16
Tabelle 12: Geburtsgewicht [SDS] n. Niklasson [62] ( <i>1 Jahr</i> ) .....	17
Tabelle 13: Geburtsgewicht [SDS] n. Niklasson [62] ( <i>4 Jahre</i> ) .....	17
Tabelle 14: Schwangerschaftsdauer n. Hosemann [63] ( <i>1 Jahr</i> ) .....	18
Tabelle 15: Entbindung ( <i>1 Jahr</i> ) .....	18
Tabelle 16: Zielgröße [SDS] n. Prader [2] ( <i>1 Jahr</i> ) .....	19
Tabelle 17: Zielgröße [SDS] n. Tanner/Whitehouse [3] ( <i>1 Jahr</i> ) .....	20
Tabelle 18: Sella-Zielaufnahme .....	21
Tabelle 19: CT der Sella-/Hypophysen-Region .....	21
Tabelle 20: MNR der Sella-/Hypophysen-Region .....	22
Tabelle 21: Prätherapeutische GH-Standard-Stimulationstests ( <i>Anzahl</i> ) .....	24
Tabelle 22: Prätherapeutische GH-Standard-Stimulationstests ( <i>Meßwerte</i> ) .....	25
Tabelle 23: Prätherapeutische nächtliche GH-Spontansekretion ( <i>Mittelwerte</i> ) .....	27
Tabelle 24: Prätherapeutische nächtliche GH-Spontansekretion ( <i>Maxima</i> ) .....	27
Tabelle 25: Orientierende Grenzwerte für die Diagnostik des <i>iGHD</i> und der <i>NSD</i> .....	30
Tabelle 26: Funktion der hypothalamo-hypophysären Einheit .....	31
Tabelle 27: Morphologie der Hypophysenregion .....	32
Tabelle 28: Grunderkrankungen .....	32
Tabelle 29: Beobachtungszeitraum unter GH-Therapie .....	33
Tabelle 30: GH-Dosis ( <i>1 Jahr</i> ) .....	37
Tabelle 31: GH-Dosis ( <i>4 Jahre</i> ) .....	37
Tabelle 32: Grenzwerte für p [94] .....	39
Tabelle 33: Körpergröße [SDS] n. Prader [2] ( <i>iGHD</i> , <i>1 Jahr</i> ) .....	64
Tabelle 34: Körpergröße [SDS] n. Tanner/Wh. [3] ( <i>iGHD</i> , <i>1 Jahr</i> ) .....	64
Tabelle 35: Körpergröße [SDS] n. Prader [2] ( <i>NSD</i> , <i>1 Jahr</i> ) .....	65
Tabelle 36: Körpergröße [SDS] n. Tanner/Wh. [3] ( <i>NSD</i> , <i>1 Jahr</i> ) .....	65
Tabelle 37: Körpergewicht [SDS] n. Prader [2] ( <i>iGHD</i> , <i>1 Jahr</i> ) .....	69
Tabelle 38: Körpergewicht [SDS] n. Tanner/Wh. [4] ( <i>iGHD</i> , <i>1 Jahr</i> ) .....	70
Tabelle 39: Körpergewicht [SDS] n. Prader [2] ( <i>NSD</i> , <i>1 Jahr</i> ) .....	70
Tabelle 40: Körpergewicht [SDS] n. Tanner/Wh. [4] ( <i>NSD</i> , <i>1 Jahr</i> ) .....	71
Tabelle 41: BMI [SDS] n. Cole [89] ( <i>iGHD</i> , <i>1 Jahr</i> ) .....	74
Tabelle 42: BMI [SDS] n. Cole [89] ( <i>NSD</i> , <i>1 Jahr</i> ) .....	75
Tabelle 43: Differenz zw. Knochenalter [90] und chronologischem Alter ( <i>iGHD</i> , <i>1 Jahr</i> ) .....	77
Tabelle 44: Differenz zw. Knochenalter [90] und chronologischem Alter ( <i>NSD</i> , <i>1 Jahr</i> ) .....	78



Tabelle 45: Natürlicher Logarithmus der IGF-I-Serumkonzentration [SDS] n. Schweizer [91] ( <i>iGHD, 1 Jahr</i> ).....	80
Tabelle 46: Natürlicher Logarithmus der IGF-I-Serumkonzentration [SDS] n. Schweizer [91] ( <i>NSD, 1 Jahr</i> ).....	81
Tabelle 47: Natürlicher Logarithmus der IGFBP-3-Serumkonzentration [SDS] n. Schweizer [91] ( <i>iGHD, 1 Jahr</i> ).....	83
Tabelle 48: Natürlicher Logarithmus der IGFBP-3-Serumkonzentration [SDS] n. Schweizer [91] ( <i>NSD, 1 Jahr</i> ).....	84
Tabelle 49: AP-Serumkonzentration [SDS] n. Lockitch/Halstead [92] ( <i>iGHD, 1 Jahr</i> )	86
Tabelle 50: AP-Serumkonzentration [SDS] n. Lockitch/Halstead [92]( <i>NSD, 1 Jahr</i> )...	87
Tabelle 51: Körpergröße [SDS] n. Prader [2] ( <i>4 Jahre</i> ) .....	90
Tabelle 52: Körpergröße [SDS] n. Tanner/Whitehouse [3] ( <i>4 Jahre</i> ).....	90
Tabelle 53: Körpergewicht [SDS] n. Prader [2] ( <i>4Jahre</i> ).....	93
Tabelle 54: Körpergewicht [SDS] n. Tanner/Whitehouse [4] ( <i>4 Jahre</i> ) .....	93
Tabelle 55: BMI [SDS] n. Cole [89] ( <i>4 Jahre</i> ) .....	96
Tabelle 56: Differenz zw. Knochenalter n. Greulich/Pyle [90] und chronolo- gischem Alter ( <i>4 Jahre</i> ).....	98
Tabelle 57: IGF-I [SDS] n. Schweizer [91] ( <i>4 Jahre</i> ).....	101
Tabelle 58: IGFBP-3 [SDS] n. Schweizer [91] ( <i>4 Jahre</i> ).....	103
Tabelle 59: AP [SDS] n. Lockitch/Halstead [92] ( <i>4 Jahre</i> ).....	105
Tabelle 60: Vergleich Umea – Tübingen ( <i>Kollektive, Körpergröße</i> ).....	124
Tabelle 61: Vergleich Umea – Tübingen ( <i>IGF-I</i> ) .....	125
Tabelle 62: Vergleich Umea – Tübingen ( <i>IGFBP-3</i> ) .....	125
Tabelle 63: NCGS substudy VI.....	127
Tabelle 64: Vergleich NCGS substudy VI – Tübingen .....	127
Tabelle 65: Vergleich Toulouse – Tübingen.....	129

# VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

Abbildung 1: 24h-GH-Sekretionsmuster bei iGHD und NSD [5, 13] .....	4
Abbildung 2: GH-Sekretionsprofil über 24h (10jährige Pat. mit Kleinwuchs)[5].....	6
Abbildung 3: GH-Standard-Stimulationstests und GH-Spontansekrektion ( <i>iGHD, 1 Jahr, Ju</i> ) .....	28
Abbildung 4: GH-Standard-Stimulationstests und GH-Spontansekrektion ( <i>iGHD, 1 Jahr, Mä</i> ).....	28
Abbildung 5: GH-Standard-Stimulationstests und GH-Spontansekrektion ( <i>NSD, 1 Jahr, Ju u. Mä</i> ).....	29
Abbildung 6: Körpergröße zu Therapiebeginn ( <i>iGHD, Ju</i> ).....	44
Abbildung 7: Körpergröße zu Therapiebeginn ( <i>NSD, Ju</i> ).....	44
Abbildung 8: Körpergröße zu Therapiebeginn ( <i>iGHD u. NSD, Mä</i> ) .....	45
Abbildung 9: Korrelation zw. GL [SDS] n. Niklasson [62] u. KH [SDS] zu ThB n. Prader [2] bzw. Ta/Wh [3] ( <i>iGHD</i> ).....	46
Abbildung 10: Korrelation zw. GL [SDS] n. Niklasson [62] u. KH [SDS] zu ThB n. Prader [2] bzw. Ta/Wh [3] ( <i>NSD</i> ).....	46
Abbildung 11: Korrelation zw. GG [SDS] n. Niklasson [62] u. KH [SDS] zu ThB n. Prader [2] bzw. Ta/Wh [3] ( <i>iGHD</i> ).....	47
Abbildung 12: Korrelation zw. GG [SDS] n. Niklasson [62] u. KH [SDS] zu ThB n. Prader [2] bzw. Ta/Wh [3] ( <i>NSD</i> ).....	47
Abbildung 13: Körpergewicht zu Th-B ( <i>iGHD, Ju</i> ).....	50
Abbildung 14: Körpergewicht zu Th-B ( <i>NSD, Ju</i> ).....	50
Abbildung 15: Körpergewicht zu Th-B ( <i>iGHD u. NSD, Mä</i> ).....	51
Abbildung 16 : Korrelation zw. GG [SDS] n. Niklasson [62] u. KG [SDS] zu Th-B n. Prader [2] bzw. Ta/Wh [4] ( <i>iGHD</i> ) .....	52
Abbildung 17: Korrelation zw. GG [SDS] n. Niklasson [62] u. KG [SDS] zu Th-B n. Prader [2] bzw. Ta/Wh [4] ( <i>NSD</i> ) .....	52
Abbildung 18: BMI n. Cole [89] zu Th-B ( <i>iGHD, Ju</i> ).....	54
Abbildung 19: BMI n. Cole [89] zu Th-B ( <i>NSD, Ju</i> ).....	54
Abbildung 20: BMI n. Cole [89] zu Th-B ( <i>iGHD u. NSD, Mä</i> ) .....	55
Abbildung 21: Knochenalter n. Greulich/Pyle [90] zu Th-B ( <i>iGHD</i> ).....	56
Abbildung 22: Knochenalter n. Greulich/Pyle [90] zu Th-B ( <i>NSD</i> ).....	56
Abbildung 23: IGF-I zu Th-B im Verhältnis zu den Normkurven n. Schweizer [91] ( <i>iGHD</i> ) .....	59
Abbildung 24: IGF-I zu Th-B im Verhältnis zu den Normkurven n. Schweizer [91] ( <i>NSD</i> ).....	59
Abbildung 25: IGFBP-3 zu Th-B im Verhältnis zu den Normkurven n. Schweizer [91] ( <i>iGHD</i> ) .....	60
Abbildung 26: IGFBP-3 zu Th-B im Verhältnis zu den Normkurven n. Schweizer [91] ( <i>NSD</i> ).....	60
Abbildung 27: AP zu Th-B im Verhältnis zu den Normkurven n. Lockitch/Halstead [92] ( <i>iGHD, Ju</i> ).....	61
Abbildung 28: AP zu Th-B im Verhältnis zu den Normkurven n. Lockitch/Halstead [92] ( <i>NSD, Ju</i> ).....	61
Abbildung 29: AP zu Th-B im Verhältnis zu den Normkurven n. Lockitch/Halstead [92] ( <i>iGHD u. NSD, Mä</i> ) .....	62
Abbildung 30: Körpergröße [SDS] n. Prader [2] und Tanner/Wh. [3]	

(iGHD, 1 Jahr).....	67
Abbildung 31: Diff. zw. Zielgröße [SDS] u. Körpergröße [SDS] n. Prader [2] u. Tanner/Wh. [3] (iGHD, 1 Jahr) .....	67
Abbildung 32: Körpergröße [SDS] n. Prader [2] und Tanner/Wh. [3] (NSD, 1 Jahr).....	68
Abbildung 33: Diff. zw. Zielgröße [SDS] u. Körpergröße [SDS] n. Prader [2] u. Tanner/Wh. [3] (NSD, 1 Jahr) .....	68
Abbildung 34: Körpergewicht [SDS] n. Prader [2] und Tanner/Wh. [4] (iGHD, 1 Jahr).....	73
Abbildung 35: Körpergewicht [SDS] n. Prader [2] und Tanner/Wh. [4] (NSD, 1 Jahr).....	73
Abbildung 36: BMI [SDS] n. Cole [89] (iGHD, 1 Jahr).....	76
Abbildung 37: BMI [SDS] n. Cole [89] (NSD, 1 Jahr).....	76
Abbildung 38: Differenz zw. Knochenalter [90] und chronologischem Alter (iGHD, 1 Jahr).....	79
Abbildung 39: Differenz zw. Knochenalter [90] und chronologischem Alter (NSD, 1 Jahr).....	79
Abbildung 40: Natürlicher Logarithmus der IGF-I-Serumkonzentration [SDS] n. Schweizer [91] (iGHD, 1 Jahr).....	82
Abbildung 41: Natürlicher Logarithmus der IGF-I-Serumkonzentration [SDS] n. Schweizer [91] (NSD, 1 Jahr).....	82
Abbildung 42: Natürlicher Logarithmus der IGFBP-3-Serumkonzentration [SDS] n. Schweizer [91] (iGHD, 1 Jahr).....	85
Abbildung 43: Natürlicher Logarithmus der IGFBP-3-Serumkonzentration [SDS] n. Schweizer [91] (NSD, 1 Jahr).....	85
Abbildung 44: AP-Serumkonzentration [SDS] n. Lockitch/Halstead [92] (iGHD, 1 Jahr).....	88
Abbildung 45: AP-Serumkonzentration [SDS] n. Lockitch/Halstead (NSD, 1 Jahr).....	88
Abbildung 46: Körpergröße [SDS] n. Prader [2] und Tanner/Wh. [3] (iGHD, 4 Jahre) .....	91
Abbildung 47: Körpergröße [SDS] n. Prader [2] und Tanner/Wh. [3] (NSD, 4 Jahre) .....	91
Abbildung 48: Körpergewicht [SDS] n. Prader [2] und Tanner/Wh. [4] (iGHD, 4 Jahre) .....	95
Abbildung 49: Körpergewicht [SDS] n. Prader [2] und Tanner/Wh. [4] (NSD, 4 Jahre) .....	95
Abbildung 50: BMI [SDS] n. Cole [89] (iGHD, 4 Jahre).....	97
Abbildung 51: BMI [SDS] n. Cole [89] (NSD, 4 Jahre) .....	97
Abbildung 52: Differenz zw. Knochenalter n. Greulich/Pyle [90] und chronolo- gischem Alter (iGHD, 4 Jahre).....	99
Abbildung 53: Differenz zw. Knochenalter n. Greulich/Pyle [90] und chronolo- gischem Alter (NSD, 4 Jahre).....	99
Abbildung 54: IGF-I [SDS] n. Schweizer [91] (iGHD, 4 Jahre).....	102
Abbildung 55: IGF-I [SDS] n. Schweizer [91] (NSD, 4 Jahre).....	102
Abbildung 56: IGFBP-3 [SDS] n. Schweizer [91] (iGHD, 4 Jahre) .....	104
Abbildung 57: IGFBP-3 [SDS] n. Schweizer [91] (NSD; 4 Jahre) .....	104
Abbildung 58: AP [SDS] n. Lockitch/Halstead [92] (iGHD, 4 Jahre) .....	106

Abbildung 59: AP [SDS] n. Lockitch/Halstead [92] ( <i>NSD, 4 Jahre</i> ).....	106
Abbildung 60: Körpergröße n. Prader [2], IGF-I/IGFBP-3 n. Schweizer [91], AP n. Lockitch/H.[92][SDS] ( <i>iGHD, 1 Jahr</i> ).....	111
Abbildung 61: Körpergröße n. Prader [2], IGF-I/IGFBP-3 n. Schweizer [91], AP n. Lockitch/H.[92][SDS] ( <i>NSD, 1 Jahr</i> ).....	111
Abbildung 62: Körpergröße n. Prader [2], IGF-I/IGFBP-3 n. Schweizer [91], AP n. Lockitch/H.[92][SDS] ( <i>iGHD, 4 Jahre</i> ).....	112
Abbildung 63: Körpergröße n. Prader [2], IGF-I/IGFBP-3 n. Schweizer [91], AP n. Lockitch/H.[92][SDS] ( <i>NSD, 4 Jahre</i> ).....	112
Abbildung 64: Korrelation zw. IGF-I-Serumkonz. [SDS] zu Th-B n. Schweizer [91] und Längenwachstum im 1. Jahr [SDS] n. Prader [2] .....	115
Abbildung 65: Korrelation zw. IGFBP-3-Serumkonz. [SDS] zu Th-B n. Schweizer [91] und Längenwachstum im 1. Jahr [SDS] n. Prader [2] .....	115
Abbildung 66: Korrelation zw. AP-Serumkonz. [SDS] zu Th-B n. Lockitch/Halstead [92] und Längenwachstum im 1. Jahr [SDS] n. Prader [2] .....	115
Abbildung 67: Korrelation zw. IGF-I-Serumkonz. [SDS] zu Th-B n. Schweizer [91] und der absoluten Wachstums-geschwindigkeit im 1. Jahr .....	116
Abbildung 68: Korrelation zw. IGFBP-3-Serumkonz. [SDS] zu Th-B n. Schweizer [91] und der absoluten Wachstumsgeschwindigkeit im 1. Jahr.....	116
Abbildung 69: Korrelation zw. AP-Serumkonz. [SDS] zu Th-B n. Lockitch/Halstead [92] und der absoluten Wachstumsgeschwindigkeit im 1. Jahr.....	116
Abbildung 70: Korrelation zw. Körpergröße [SDS] n. Prader [2] zu Th-B und der absoluten Wachstums-geschwindigkeit im 1. Jahr ( <i>iGHD, NSD</i> ) .....	118
Abbildung 71: Korrelation zw. Körpergröße [SDS] n. Prader [2] zu Th-B und der absoluten Wachstums-geschwindigkeit im 1. Jahr ( <i>iGHD</i> ) .....	118
Abbildung 72: Korrelation zw. Körpergröße [SDS] n. Prader [2] zu Th-B und der absoluten Wachstums-geschwindigkeit im 1. Jahr ( <i>NSD</i> ).....	118
Abbildung 73: AP [SDS] n. Lockitch/H. [92], KH [SDS] n. Prader [2] und KA-CA n. Gr./Pyle [90] ( <i>iGHD, 1 Jahr</i> ).....	131
Abbildung 74: Steigung d. AP [SDS] n. Lockitch/H. [92], KH [SDS] n. Prader [2] u. KA-CA n. Gr./Pyle [90] ( <i>iGHD, 1 Jahr</i> ).....	131
Abbildung 75: AP [SDS] n. Lockitch/H. [92], KH [SDS] n. Prader [2] und KA-CA n. Gr./Pyle [90] ( <i>NSD, 1 Jahr</i> ).....	132
Abbildung 76: Steigung d. AP [SDS] n. Lockitch/H. [92], KH [SDS] n. Prader [2] u. KA-CA n. Gr./Pyle [90] ( <i>NSD, 1 Jahr</i> ).....	132

# VERZEICHNIS DER GLEICHUNGEN

Gleichung 1: Zielgröße Jungen .....	19
Gleichung 2: Zielgröße Mädchen .....	19
Gleichung 3: Interpolationsverfahren .....	36
Gleichung 4: Standard-Deviation-Score [93, 94, 95] .....	38
Gleichung 5: Zweistichproben t-Test bei abhängigen Stichproben [95]: gepoolte Varianz .....	39
Gleichung 6: Regressionsanalyse, Steigung m .....	40
Gleichung 7: Regressionsanalyse, Anfangsordinate b (y-Achse) .....	40
Gleichung 8: Bestimmtheitsmaß R .....	41

# 1 EINLEITUNG

## KLEINWUCHS

Kleinwuchs liegt vor, wenn die Körpergröße des Kindes im Vergleich zur ethnisch gleichen Normpopulation unter der 3. Perzentile liegt. Man unterscheidet nach der Ursache zwischen primärem und sekundärem Kleinwuchs. Die Ursache des primären Kleinwuchses liegt in einer anlagebedingten Störung des wachsenden Gewebes (Tabelle 1), während für den sekundären Kleinwuchs die Veränderung der das Wachstum regulierenden Faktoren ursächlich ist (Tabelle 2). Den sekundären Wachstumsstörungen gemein ist das gegenüber der Norm retardierte Knochenalter [1].

### 1.1.1 Primärer Kleinwuchs

URSACHE	BEISPIEL
Primärer (genetischer) Kleinwuchs	
Skelettdysplasien	Achondroplasie, Osteogenesis imperfecta
Knochenstoffwechselstörungen	Mukopolysaccharidosen, Mukolipidosen
Chromosomenanomalien	Ullrich-Turner-Syndrom, Down-Syndrom
Intrauterin erworbener Kleinwuchs	Fetale Infektionen, Alkohol-, Nikotin-, Drogen-Abusus
Kleinwuchssyndrome	Russel-Silver-Syndrom, Cornelia-de-Lange-Syndrom u.a.

**Tabelle 1:** Ursachen des **primären Kleinwuchses** [1]

## 1.1.2 Sekundärer Kleinwuchs

URSACHE	BEISPIEL
Mangel- und Fehlernährung	Hunger, Vitaminmangel, Anorexia nervosa
Chronische Organerkrankungen	Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Darm-erkrankungen (M. Crohn, Zöliakie), zyanotische Herzfehler, rheumatische Erkrankungen
Metabolische Störungen des Kohlen-hydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsels	
Hormonelle Störungen	Wachstumshormonmangel, Hypothyreose, Gluko-kortikoidexzess
Psychosoziale Deprivation	
Konstitutionelle Entwicklungs- verzögerung mit und ohne familiärer Anamnese	

**Tabelle 2:** Ursachen des sekundären Kleinwuchses

### 1.1.2.1 Wachstumshormonmangel (GHD)

Das Leitsymptom des GHD ist ein deutliches Absinken der Wachstumsgeschwindigkeit nach dem 2.LJ. Die individuelle Wachstumskurve schneidet die Perzentilen einer entsprechenden Normpopulation. Für die untersuchte mitteleuropäische Population bieten sich die von Prader angegebenen Norm-Wachstumskurven an [2]. Für den internationalen Vergleich sind die von Tanner und Whitehouse angegebenen Normkurven gebräuchlich [3, 4].

Unter GHD wird der Kleinwuchs zusammengefaßt, der seine Ursache hat in einer fehlenden bzw. gegenüber der Norm verminderten GH-Sekretion und in der Synthese von inkompetentem GH. Die Ursachen für den GHD lassen sich wie folgt einteilen [5]:

- *Genetisch bedingte Formen*
  - Isolierter GHD Typ IA (autosomal-rezessiv)
  - Isolierter GHD Typ IB (autosomal-rezessiv)

- Isolierter GHD Typ II (autosomal-dominant)
- Isolierter GHD Typ III (X-chromosomal gebunden)
- Kombinierte HVL-Insuffizienz (autosomal-rezessiv: GH+TSH; GH+LH+FSH; GH+ACTH; autosomal-rezessiv und -dominant: GH+TSH+PRL)
- Idiopathische Formen (idiopathischer GHD)
  - Isolierter GHD
  - Kombinierte HVL-Insuffizienz
- Neurosekretorische Dysfunktion (NSD)
- *Fehlbildungen und Erkrankungen des ZNS*
- *Biologisch inkompetentes GH*

#### **1.1.2.1.1 Idiopathischer Wachstumshormonmangel (iGHD)**

Die Bezeichnung "idiopathisch" bedeutet, daß zwar ein Mangel an GH nachgewiesen werden konnte, aber weder eine genetische noch eine organische Ursache dafür gefunden werden kann. Die Inzidenz für den GHD beträgt 1:3480 [6]. Auffällig sind die häufigen, in der Literatur angegebenen Geburtskomplikationen von 30-62%: v.a. handelt es sich dabei um Geburten aus Beckenendlage und um den Einsatz instrumenteller Entbindungshilfen [7, 8]. Eine geburtstraumatische Genese wird diskutiert. Kombinierte Ausfälle anderer HVL-Hormone sind möglich, z.B. Ausfall von GH+TSH oder GH+TSH+LH/FSH. Im Extremfall sind alle tropen HVL-Hormone betroffen, was als Panhypopituitarismus bezeichnet wird [9], der bei Geburt mit Penishypoplasie und Hypoglykämien vergesellschaftet ist.

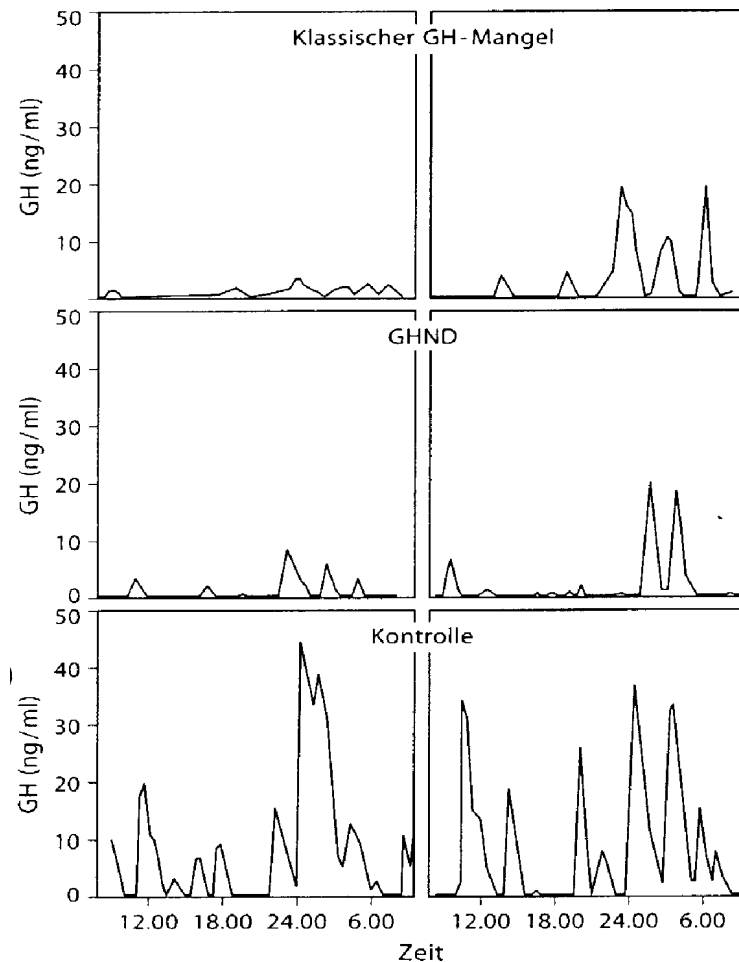
Nach Ausschluß organischer Defekte stützt sich die Diagnose v.a. auf die endokrinologische GH-Diagnostik: Die Meßwerte für GH im Serum bei iGHD-Patienten liegen für die provozierte GH-Sekretion (GH-Provokationstest) unterhalb der Norm. Die nächtliche Spontansekretion (GH-Profil) ist ebenfalls erniedrigt.

#### **1.1.2.1.2 Neurosekretorische Dysfunktion (NSD)**

Bei den Patienten mit NSD handelt es sich um kleinwüchsige Kinder mit grenzwertig niedriger Wachstumsgeschwindigkeit und retardiertem Knochenalter. Typisch für diese Patienten sind unauffällige Meßwerte bei den GH-Stimulationstests in Verbindung mit einer erniedrigten spontanen GH-Sekretion und einem erniedrigten IGF-I-Serumspiegel



[10]. Ein unauffälliger Meßwert im Provokationstest schließt einen GH-Mangel also nicht aus [11, 12]. Eine gestörte Neuroregulation der GH-Ausschüttung wird als ursächlich angesehen [13, 14]. Die NSD unterscheidet sich vom iGHD v.a. durch das Ausmaß der Defizienz. Die Inzidenz der NSD wird mit 4:10000 angegeben [15].



**Abbildung 1: 24h-GH-Sekretionsmuster bei iGHD und NSD [5, 13]**

**24h-GH-Sekretionsmuster von jeweils zwei Patienten bzw. Probanden (links und rechts) bei den Diagnosen:**

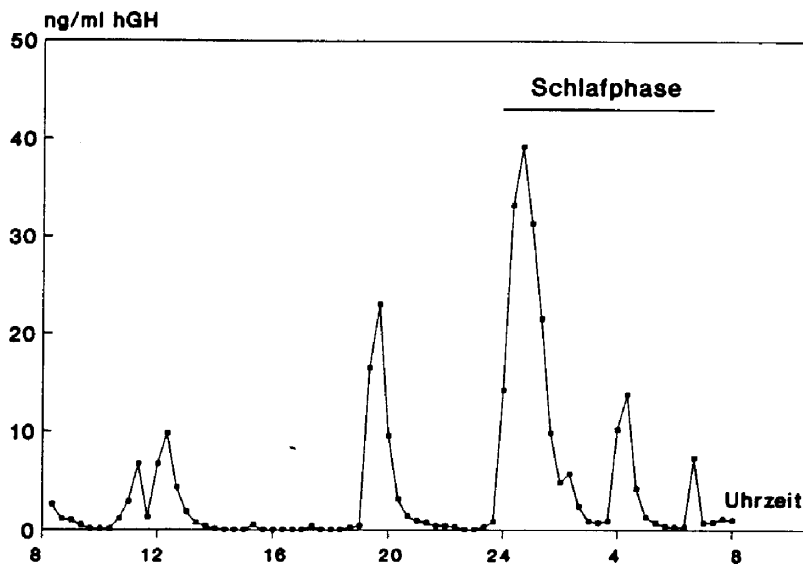
- IGHD (klassischer GH-Mangel) (Patienten präpubertär)
- neurosekretorische GH-Dysfunktion (GHND) (Patienten präpubertär)
- normalem GH-Status (Kontrolle) (Proband li.: Stadium I n. Tanner;  
Proband re.: Stadium IV n. Tanner)

[5, 13]

# WACHSTUMSHORMON (GH) UND INSULIN ÄHNLICHE WACHSTUMSFAKTOREN (IGF)

## 1.1.3 Wachstumshormon (GH)

Für das menschliche Wachstumshormon (WH, entsprechend Human Growth Hormone hGH, im folgenden als GH bezeichnet) sind auch noch die Bezeichnungen Somatotropin und somatotropes Hormon (STH) gebräuchlich. hGH ist ein artspezifisches, aus 191 AS bestehendes, lineares Peptid mit einem freien Amino-Ende, zwei Disulfid-Brücken und einem Mol-Gewicht von 21500D [16]. GH ist codiert auf dem langen Arm des Chromosoms 17 [17]. Synthetisiert und gespeichert wird das GH in den acidophilen, somatotropen Zellen des HVL [18], die Elimination erfolgt in Leber, Niere und peripheren Geweben [17]. Die GH-Sekretion wird durch die hypothalamischen Hormone GRF (Growth Hormone Releasing Factor) und dessen Antagonisten GHRIF (Growth Hormone Releasing Inhibiting Factor, Somatostatin) reguliert. Außerdem sind noch andere Faktoren für die Modulation der GH-Sekretion ursächlich [19]. Durch die konkurrierende Bindung von GRF und GHRIF an Transmembranrezeptoren wird über G-Proteinaktivierung, Stimulierung einer Alpha-Untereinheit und Adenylatcyclase-Aktivierung das intrazelluläre cAMP gesteigert. Durch Proteinkinase-Stimulierung und enzymatische Phosphorylierung eines Transskriptionsfaktors wird die Transskription des GH aktiviert [20]. GRF und GHRIF modulieren die GH-Sekretion durch fördernde bzw. hemmende Wirkung auf cAMP [20]. Sezerniertes GH wirkt auf die hypothalamische GRF-Sekretion hemmend (negative Rückkoppelung), auf die GHRIF-Sekretion stimulierend (positive Rückkoppelung) [21]. Die GH-Sekretion erfolgt v.a. nachts und pulsatil mit 3-6 Peaks (Abbildung 2). Die Sekretionsmaxima sind mit dem Tiefschlaf assoziiert, was bei der Messung der nächtlichen GH-Spontansektion zu berücksichtigen ist. Bezüglich der GH-Sekretion bestehen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede [18].



**Abbildung 2: GH-Sekretionsprofil über 24h** (10jährige Pat. mit Kleinwuchs)[5]

Für WH existiert ein spezifisches Bindungsprotein (Growth Hormone Binding Proteine, GHBP), das GH-abhängig hauptsächlich in der Leber synthetisiert wird und dem extrazellulären Anteil des GH-Rezeptors entspricht [22]. Allerdings liegen nur ca. 50% des im Blut zirkulierenden GH im Komplex GH-GHBP vor [23, 24]. Die Plasma-HWZ des freien GH beträgt 20-50min. GHBP verlängert die metabolischer HWZ und damit die Bioverfügbarkeit des GH.

GH hat eine direkte Dosis abhängige Wirkung auf das Längenwachstum, indem es die Prächondrozyten-Proliferation an den epiphysealen Wachstumsfugen stimuliert [25, 26]. Die wesentliche Wirkung des GH auf das Längenwachstum wird aber von den Insulin ähnlichen Wachstumsfaktoren (Insulin-like Growth Factors, IGF) vermittelt [26].

### 1.1.3.1 Rekombinantes Wachstumshormon (rGH)

Erst seit durch die erweiterten Möglichkeiten der Molekularbiologie zur Synthese von rekombinatem humanem GH (rGH) dieses in beliebigen Mengen zur Verfügung steht, ist eine therapeutische Anwendung zur Substitution einer verringerten oder fehlenden GH-Sekretion möglich. Dem entsprechend wird rGH v.a. zur Substitutionstherapie bei kleinwüchsigen Kindern mit Erfolg in physiologischer Dosierung eingesetzt [27, 28]. Das vom Bakterium *Escherichia coli* synthetisierte rGH zeigt dieselbe biologische Aktivität wie endogenes GH [29]. Die subkutane GH-Applikation sollte abends

erfolgen, um das zirkadiane physiologische Sekretionsprofil zu imitieren [30, 31]. Die maximale Plasma-Konzentration ist 2-6h nach Applikation erreicht, wobei nur 60-75% des subkutan applizierten rGH resorbiert werden [32]. Als Nebenwirkung der Medikation mit rGH wird bei der Applikation supraphysiologischer Dosen ein diabetogener Effekt mit relativer Insulin-Resistenz und einem sekundären Hyperinsulinismus beschrieben, diese Veränderungen normalisieren sich bei zuvor unauffälliger Insulin-Sekretion jedoch innerhalb 6 Monaten nach Therapiebeginn [29, 33, 27]. Des Weiteren sind Antikörperbildungen gegen GH-Aggregate und Hilfsstoffe des GH-Präparates möglich. Insgesamt sind die Nebenwirkungen als nicht gravierend einzustufen und stehen in einem günstigen Verhältnis zum Nutzen der GH-Therapie.

## **1.1.4 Insulin ähnliche Wachstumsfaktoren (IGF) und deren Bindungsproteine (IGFBP)**

### **1.1.4.1 Insulin ähnliche Wachstumsfaktoren (Insuline Like Growth Factors, IGF)**

Die auch als Somatomedine bezeichneten IGFs sind Polypeptide, die als Vermittler der GH-Wirkung fungieren. Neben ihrer endokrinen Wirkung haben sie auch metabolische Wirkungen, z.B. auf den Blutglucose-Spiegel und auf den Elektrolyt-Haushalt, sie stimulieren aber auch die Synthese von DNA, Kollagen und Proteoglykanen [34, 35, 36]. Die IGFs haben eine Plasmahalbwertszeit von wenigen Minuten. Die Plasmahalbwertszeit erhöht sich mit der Bindung an spezifische Bindungsproteine, die Insuline Like Growth Factor Binding Proteins, eine biologische Wirkung am IGF-Rezeptor zeigt aber nur das freie IGF (IGFBP)[37](1.1.4.2).

#### **1.1.4.1.1 IGF-I**

IGF-I ist ein Polypeptid mit einem Molgewicht von 7649D und auf dem langen Arm des Chromosoms 12 codiert [38]. Hauptsächlich wird IGF-I in der Leber synthetisiert und GH-abhängig sezerniert, aber auch andere Zellen wie Fibroblasten, Chondroblasten und Osteoblasten sind zur IGF-I-Synthese fähig. Voraussetzung für einen physiologischen IGF-I-Spiegel ist eine GH-Sekretion von  $3\text{IU}/\text{m}^2/\text{d}$  [39]. 5% des IGF-I liegen in der wirksamen freien Form vor, 95% sind an IGFBP, v.a. an IGFBP-3

gebunden. Es ergibt sich eine Plasmahalbwertszeit von wenigen Minuten in der freien und ca. 16h in der gebundenen Form [37]. Die IGF-I-Serumkonzentration ist im wesentlichen mit der GH-Sekretion korreliert, aber auch vom Ernährungszustand, dem Lebensalter und der Leberfunktion abhängig [40]. Bei GHD ist die IGF-I-Serumkonzentration erniedrigt. Das zirkadiane Sekretionsprofil des IGF-I ist relativ konstant, zeigt jedoch in den frühen Morgenstunden eine erniedrigte Konzentration [40]. Die Entwicklung der IGF-I-Serumkonzentration während der Kindheit und Adoleszenz zeigt postnatal sehr geringe Werte, die dann ansteigen und während der Pubertät eine deutliche Spitze zeigen [41, 42].

#### **1.1.4.1.2 IGF-II**

IGF-II ist ein Polypeptid mit einem Molgewicht von 7471D und ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 11 codiert [41]. Hinsichtlich Synthese, Sekretion, Sekretionsmuster, spezifischer Bindungsproteine und Plasmahalbwertszeit gilt im wesentlichen das im Kapitel 1.1.4.1.1 Gesagte. Die Bedeutung des IGF-II für das Längenwachstum wird heute als geringer eingeschätzt als die des IGF-I.

#### **1.1.4.2 Insuline Like Growth Factor Binding Proteins (IGFBP)**

Hauptsyntheseort der Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins ist die Leber, IGFBP werden aber auch in anderen Geweben synthetisiert [43, 44]. 95% der zirkulierenden IGF sind an Bindungsproteine gebunden.

##### **1.1.4.2.1 IGFBP-2**

IGFBP-2 ist ein aus 289 AS aufgebautes Protein und auf Chromosom 2 codiert. IGFBP-2 ist quantitativ weniger bedeutend als IGFBP-3 und bindet vorwiegend IGF-II [45].

##### **1.1.4.2.2 IGFBP-3**

IGFBP-3 ist postnatal das wichtigste Bindungsprotein für IGF-I und IGF-II [45, 46]. IGFBP-3 besteht aus 264 AS und ist auf Chromosom 7 codiert [38]. Es wird GH-abhängig v.a. in der Leber synthetisiert. IGFBP-3 bildet mit einer in den Hepatozyten synthetisierten, säurelabilen Untereinheit (acid-labile-subunit, ALS) und IGF-I einen Komplex. Wegen des hohen Molgewichtes des Komplexes von 150KD kann dieser nicht renal filtriert werden. Durch diesen Komplex wird also die Bioverfügbarkeit des

IGF-I geregelt [34, 35]. Der IGFBP-3-Serumspiegel ist exponentiell korreliert mit der IGF-I-Konzentration [47]. IGFBP-3 ist ein geeigneter Parameter zur Erfolgskontrolle unter GH-Substitution [48].

### **1.1.5 Wirkungen des Systems GH, IGF und der zugehörigen Bindungsproteine**

GH hat mit der Vermittlung von IGF-I den größten Einfluß auf das Längenwachstum des Kindes [49]. Die direkte Wirkung des GH besteht in einer Stimulation der Osteoblasten und Prächondrozyten an den Epiphysen. Das durch GH stimulierte IGF-I beeinflusst die Sulfatinkorporation in die Chondrozyten. V.a. durch die beschriebenen Wirkungen des GH und des IGF-I wird der Knochenstoffwechsel und damit das Skelettwachstum gesteigert [50, 51, 52]. Im ersten Lebensjahr ist die Wachstumsgeschwindigkeit am größten, nimmt dann ab, um in der Pubertät wieder anzusteigen [2, 3]. Nach dem pubertären Wachstumsschub ist das Längenwachstum mit dem Schluß der Epiphysenfugen abgeschlossen.

Weiterhin sind folgende metabolische Wirkungen von GH und IGF-I bekannt [29, 53, 54, 55, 17, 56, 57]:

- ◆ Steigerung von: Proteinsynthese, Prokollagensynthese, Lipolyse, Transskription, Zellreplikation, Zelldifferenzierung, Erythropoese, Leberdecarboxylase, glomeruläre Filtrationsrate, Insulinsensitivität, Muskelmasse.
- ◆ Hemmende Wirkung auf: Cholesterol (VLDL- und LDL-Fraktion), subkutanes Fettgewebe.

### **ALKALISCHE PHOSPHATASE**

Die Alkalische Phosphatase gehört zur Gruppe der Hydrolasen. Sie spaltet Orthophosphat-Monoester bei einem alkalischen pH-Optimum [58]. Synthetisiert wird die AP v.a. im Dünndarm, Knochen, Leber und Niere. Während des Knochenwachstums ist die AP im Serum physiologisch erhöht [58]. Der Serum-AP-Spiegel korreliert mit dem Aufholwachstum und ist daher für Erfolgskontrolle während der GH-Substitution geeignet [26, 59].

## **STUDIENZIELE**

Es sollen jeweils getrennt nach Diagnose (iGHD und NSD) und Geschlecht im Verlauf von einem bzw. 4 Jahren unter GH-Therapie untersucht werden:

- ◆ Wachstum unter GH-Therapie anhand der auxologischen Daten und des Knochenalters
- ◆ Veränderung der IGF-I-, IGFBP-3- und AP-Serumspiegel unter GH-Therapie
- ◆ Prognostischer Wert der Konzentrationen von IGF-I-, IGFBP-3- und AP zu Therapiebeginn für das Wachstum
- ◆ Einfluß der Körpergröße zu Therapiebeginn auf den Erfolg der GH-Therapie

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

### **PATIENTEN UND DIAGNOSEN**

#### **2.1.1 Diagnose und Therapie**

Analysiert wurden Daten von 116 Kinder und Jugendlichen, die an der Universitäts-Kinderklinik Tübingen, Sektion Pädiatrische Endokrinologie wegen Kleinwuchs behandelt wurden.

##### **2.1.1.1 Diagnosen**

Die Diagnosen der untersuchten Patienten lauten Wachstumshormonmangel (iGHD, n=85) oder Neurosekretorische Dysfunktion (NSD, n=31). Gemäß den Diagnosen wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt.

##### **2.1.1.2 Therapie**

Alle Patienten wurden mit rekombinantem Wachstumshormon (rGH) therapiert.

#### **2.1.2 Patienten: Anzahl, Geschlechterverteilung und Beobachtungszeitraum**

Die Patienten-Gruppe mit der Diagnose idiopathischer GHD besteht insgesamt aus 84 Patienten, davon 56 Jungen (67%) und 28 Mädchen (33%). Die 32 Patienten mit der Diagnose NSD setzen sich zusammen aus 29 Jungen (91%) und 3 Mädchen (9%).

Der Therapiebeginn wurde definiert als die Verabfolgung der ersten Dosis rGH. Der Verlauf mehrerer relevanter Parameter wie Körpergröße, Körpergewicht, Body-Mass-Index, Knochenalter, IGF-I-Serumkonzentration, IGFBP-3-Serumkonzentration und AP-Serumkonzentration (0) wurden über die gesamte Dauer der Therapie in kurzen zeitlichen Intervallen untersucht [2.1.14.2]. Es wurden die Parameter zu Therapiebeginn untersucht, der Verlauf während des ersten Jahres unter GH-Therapie (0) und während der ersten vier Jahre (0). Das Kollektiv zu Therapiebeginn (0) ist identisch mit dem, das über ein Jahr ununterbrochen therapiert wurde (0); es umfaßt 84 Patienten mit der Diagnose idiopathischer Wachstumshormonmangel (iGHD) und 32 Patienten mit der



Diagnose Neurosekretorische Dysfunktion (NSD), das Kollektiv der über vier Jahre therapierten Patienten umfaßt 63 iGHD- und 16-NSD-Patienten (2.1.13). Alle Patienten, die in der 4-Jahres-Gruppe enthalten sind, sind auch in der 1-Jahres-Gruppe enthalten.

## 2.1.3 Alter

### 2.1.3.1 1-Jahres-Kollektiv

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die Patienten, die während des ersten Jahres unter GH-Therapie untersucht wurden (0 und 0).

Das mittlere Alter der iGHD-Patienten betrug bei den Jungen zu Therapiebeginn 7,2 Jahre, bei den Mädchen 5,4 Jahre (Tabelle 3). Bei den Jungen mit der Diagnose NSD betrug das mittlere Alter zu Therapiebeginn 7,1, bei den Mädchen 7,4 Jahre (Tabelle 3).

Alter des 1-Jahres-Kollektivs	iGHD		NSD	
	m	w	m	w
Alter zu Therapiebeginn (Jahre)				
n	56	28	29	3
Mittelwert	7,2	5,4	7,1	7,4
Median	5,8	4,7	6,0	8,4
Minimum	1,0	2,3	2,9	3,2
Maximum	19,0	14,4	14,8	10,6

**Tabelle 3: Alter (iGHD u. NSD, 1 Jahr)**

### 2.1.3.2 4-Jahres-Kollektiv

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die Patienten, die während der ersten vier Jahre unter GH-Therapie untersucht wurden (0).

Das Alter dieser Patienten betrug zu Therapiebeginn bei den iGHD-Patienten im Mittelwert 5,8 Jahre, zum Ende des Beobachtungszeitraumes also 9,8 Jahre (Tabelle 4). Bei den NSD-Patienten ergaben sich entsprechend 6,5 und 10,5 Jahre (Tabelle 5). Das mittlere Alter nach Ende des vierten Jahres unter GH-Therapie beträgt bei den iGHD-Jungen 10,1 Jahren, bei den iGHD-Mädchen 9,2 Jahre (Tabelle 4), bei den NSD-Jungen 10,6, bei den NSD-Mädchen 9,8 (Tabelle 5).

<b>iGHD: Alter des 4-Jahres-Kollektivs (Jahre)</b>	m		w		m+ w	
n	39		24		63	
Zeitpunkt (J. nach Th-B)	0	4	0	4	0	4
Mittelwert	6,1	10,1	5,2	9,2	<b>5,8</b>	<b>9,8</b>
Median	5,3	9,4	4,6	8,5	<b>4,9</b>	<b>9,0</b>
Minimum	1,0	5,0	2,3	6,4	1,0	5,0
Maximum	15,1	18,9	14,4	18,4	15,1	18,9

**Tabelle 4: Alter (iGHD, 4 Jahre)**

<b>NSD: Alter des 4-Jahres-Kollektivs (Jahre)</b>	m		w		m+ w	
n	14		2		16	
Zeitpunkt (J. nach Th-B)	0	4	0	4	0	4
Mittelwert	6,6	10,5	5,8	5,8	<b>6,5</b>	<b>10,5</b>
Median	5,7	9,7	5,8	5,8	<b>5,7</b>	<b>9,7</b>
Minimum	2,9	6,9	3,2	3,2	2,9	6,9
Maximum	11,8	15,8	8,4	8,4	11,8	15,8

**Tabelle 5: Alter (NSD, 4 Jahre)**

## 2.1.4 Pubertätsstadium

Die für die Feststellung der Pubertätsentwicklung relevanten Parameter wurden regelmäßig bestimmt (2.1.14.1). Der Eintritt der Pubertät wurde definiert als der Untersuchungstermin, bei dem ein durchschnittliches Hodenvolumen beider Hoden von  $\geq 3,5$  ml mit dem Orchidometer n. Prader [60] gemessen wurde bzw. die Brustentwicklung n. Tanner [61] erstmals mit dem Stadium II bestimmt wurde.

Die meisten Patienten waren präpubertär sowohl zu Therapiebeginn als auch zum Ende des Beobachtungszeitraumes (Tabelle 6, Tabelle 7).

### 2.1.4.1 1-Jahres-Kollektiv

Beim 1-Jahres-Kollektiv war bei 89,3% der iGHD-Patienten und bei 87,5% der NSD-Patienten die Pubertät (2.1.4) während des Beobachtungszeitraumes noch nicht eingetreten (Tabelle 6, Tabelle 7).

Zeit nach Th.-Beginn (Jahre)	<b><u>iGHD</u>: Pubertätsstadium</b>						
	m + w	m			w		
	n	n	präpub.	pubertär	n	präpub.	pubert.
0	84	56	51	5	28	27	1
1	84	56	50	6	28	25	3

**Tabelle 6: Pubertätsstadium (iGHD, 1 Jahr)**

Zeit nach Th.-Beginn (Jahre)	<b><u>NSD</u>: Pubertätsstadium</b>						
	m+w	m			w		
	n	n	präpub.	pubertär	n	präpub.	pubert.
0	32	29	27	2	3	3	0
1	32	29	26	3	3	2	1

**Tabelle 7: Pubertätsstadium (NSD, 1 Jahr)**

### 2.1.4.2 4-Jahres-Kollektiv

87,2% der iGHD-Jungen und 79,2% der iGHD-Mädchen sowie 81,3% der NSD-Jungen und 50% der NSD-Mädchen waren zum Ende des Beobachtungszeitraumes noch präpubertär (2.1.4, Tabelle 8, Tabelle 9).

Zeit nach ThB (Jahre)	<b><u>iGHD</u>: Pubertätsstadium</b>						
	m + w	m			w		
	n	n	präpub.	pubertär	n	präpub.	pubert.
0	63	39	38	1	24	23	1
4	63	39	34	5	24	19	5

**Tabelle 8: Pubertätsstadium (iGHD, 4 Jahre)**

Zeit nach ThB (Jahre)	<b>NSD: Pubertätsstadium</b>						
	m+w	m			w		
	n	n	präpub.	pubertär	n	präpub.	Pubert.
0	18	16	16	0	2	2	0
4	18	16	13	3	2	1	1

**Tabelle 9: Pubertätsstadium (NSD, 4 Jahre)**

## GEBURT

### 2.1.5 Auxologische Geburtsdaten

Die auxologischen Geburtsdaten waren nicht für alle Kinder bekannt.

#### 2.1.5.1 Geburtslänge

##### 2.1.5.1.1 1-Jahres-Kollektiv

Die Geburtslänge war bekannt für 71 iGHD-Patienten (49 Jungen, 22 Mädchen) und für 29 NSD-Patienten (26 Jungen, 3 Mädchen)(Tabelle 10). Hinsichtlich der Geburtslänge liegen die iGHD- und die NSD-Patienten im Mittelwert unterhalb den von Niklasson angegebenen Normwerten [62](iGHD: -0,3+/-1,2 SD; NSD: -0,3+/-1,3 SD)(Tabelle 10).

Geburtslänge [SDS] nach Niklasson [62]	Anzahl Patienten					
	iGHD			NSD		
	m	w	m+w	m	w	m+w
n	49	22	71	26	3	29
Mittelwert	-0,3	-0,5	<b>-0,3</b>	-0,3	-1,0	<b>-0,3</b>
Median	0,0	0,0	<b>0,0</b>	-0,4	-1,1	<b>-0,4</b>
Minimum	-2,7	-2,4	-2,7	-3,0	-2,5	-3,0
Maximum	2,3	1,8	2,3	1,8	0,6	1,8
Standardabweichung	1,2	1,1	1,2	1,3	1,3	1,3

**Tabelle 10: Geburtslänge [SDS] n. Niklasson [62] (1 Jahr)**

### 2.1.5.1.2 4-Jahres-Kollektiv

Im 4-Jahres-Kollektiv war die Geburtslänge bekannt für 54 iGHD-Patienten (36 Jungen, 18 Mädchen) und für 14 NSD-Patienten (12 Jungen, 2 Mädchen)(Tabelle 11). Hinsichtlich der Geburtslänge liegen die iGHD- und die NSD-Patienten im Mittelwert unterhalb den von Niklasson angegebenen Normwerten [62](Tabelle 10).

Geburtslänge [SDS] nach Niklasson [62]	Anzahl Patienten					
	iGHD			NSD		
	m	w	m+w	m	w	m+w
n	36	18	54	12	2	14
Mittelwert	-0,3	-0,1	<b>-0,3</b>	-0,6	-1,8	<b>-0,7</b>
Median	0,0	0,1	<b>0,0</b>	-0,5	-1,8	<b>-0,8</b>
Minimum	-2,7	-1,9	-2,7	-2,0	-2,5	-2,5
Maximum	1,8	1,8	1,8	1,2	-1,1	1,2
Standardabweichung	1,2	1,0	1,1	1,0	0,7	1,1

**Tabelle 11: Geburtslänge [SDS] n. Niklasson [62] (4 Jahre)**

### 2.1.5.2 Geburtsgewicht

#### 2.1.5.2.1 1-Jahres-Kollektiv

Das Geburtsgewicht war bekannt für 80 iGHD-Patienten (55 Jungen, 25 Mädchen) und für 31 NSD-Patienten (28 Jungen, 3 Mädchen)(Tabelle 10). Das Geburtsgewicht [SDS] ist innerhalb beider Gruppen und Geschlechter in Relation zu der von Niklasson angegebenen Normpopulation [62] im Mittelwert erniedrigt (*iGHD*: -0,8+/-1,3 SD; *NSD*: -0,8+/-1,0 SD)(Tabelle 12).

Geburtsgewicht [SDS] nach Niklasson [62]	Anzahl Patienten					
	iGHD			NSD		
	m	w	m+w	m	w	m+w
n	55	25	80	28	3	31
Mittelwert	-0,7	-0,9	<b>-0,8</b>	-0,8	-0,3	<b>-0,8</b>
Median	-0,6	-0,6	<b>-0,6</b>	-0,8	0,0	<b>-0,8</b>
Minimum	-3,8	-6,1	-6,1	-4,1	-0,9	-4,1
Maximum	1,6	1,6	1,6	1,2	0,0	1,1
Standardabweichung	1,3	1,4	1,3	1,0	0,4	1,0

**Tabelle 12: Geburtsgewicht [SDS] n. Niklasson [62] (1 Jahr)**

#### 2.1.5.2.2 4-Jahres-Kollektiv

Das Geburtsgewicht war bekannt für 59 iGHD-Patienten (38 Jungen, 21 Mädchen) und für 15 NSD-Patienten (13 Jungen, 2 Mädchen)(Tabelle 13). Das Geburtsgewicht ist im Mittelwert mit  $-0,9 \pm 1,3$  SD bei den iGHD-Patienten und mit  $-1,1 \pm 1,1$  SD bei den NSD-Patienten gegenüber der Norm [62] retardiert (Tabelle 13).

Geburtsgewicht [SDS] nach Niklasson [62]	Anzahl Patienten					
	iGHD			NSD		
	m	w	m+w	m	w	m+w
n	38	21	59	13	2	15
Mittelwert	-1,0	-0,8	<b>-0,9</b>	-1,2	-0,4	<b>-1,1</b>
Median	-0,8	-0,4	<b>-0,6</b>	-1,2	-0,4	<b>-1,0</b>
Minimum	-3,8	-6,1	-6,1	-4,1	-0,9	-4,1
Maximum	1,6	1,6	1,6	0,5	0,0	0,5
Standardabweichung	1,2	1,4	1,3	1,1	0,4	1,1

**Tabelle 13: Geburtsgewicht [SDS] n. Niklasson [62] (4 Jahre)**

### 1.1.1 Gestationsalter

Die Schwangerschaftsdauer wurde in Relation gesetzt zu der von Hosemann angegebenen physiologischen Schwangerschaftsdauer [63]. Das 1-Jahres-Kollektiv liegt

hinsichtlich beider Gruppen und Geschlechter im Mittel innerhalb des als physiologisch angegebenen Bereiches (MW: 40,2+/-1,8 Wochen)(Tabelle 14).

Schwangerschaftsdauer nach Hosemann [63] (Wochen)	Schwangerschaftsdauer					
	iGHD			NSD		
	m	w	m+w	m	w	m+w
n	56	27	83	28	3	31
Mittelwert	38,4	39,3	38,7	38,3	40,0	38,5
Median	40	40	40	40	40	40
Minimum	26	42	26	26	40	26
Maximum	42	42	42	43	40	43
Standardabweichung	3,6	1,8	3,2	3,7	0,0	3,6

**Tabelle 14: Schwangerschaftsdauer** n. Hosemann [63] (1 Jahr)

## 2.1.6 Geburtsmodus

Hinsichtlich der Entbindung der Patienten ergeben sich keine Auffälligkeiten: In der 1-Jahres-Gruppe überwog innerhalb jeder Diagnose und innerhalb jedes Geschlechtes die spontane Entbindung (Tabelle 15). In vier Fällen wurden instrumentelle Entbindungshilfen verwendet (Tabelle 15).

Entbindung	Anzahl Pat.			
	iGHD		NSD	
	m	w	m	w
n	46	23	27	3
spontan	35	16	18	3
Sectio	10	7	6	0
Forceps	1	0	0	0
Vakuum-Extraktion	0	0	3	0

**Tabelle 15: Entbindung** (1 Jahr)

## 2.1.7 Zielgröße

Die individuelle Zielgröße wird durch die Größe der Eltern determiniert. Die Zielgrößen der Jungen (ZG Ju) und Mädchen (ZG Mä) wurden nach den folgenden Formeln berechnet:

$$ZG_{Ju} = \frac{Größe\ Vater + Größe\ Mutter}{2} + 6,5\text{ cm}$$

**Gleichung 1: Zielgröße Jungen**

$$ZG_{Mä} = \frac{Größe\ Vater + Größe\ Mutter}{2} - 6,5\text{ cm}$$

**Gleichung 2: Zielgröße Mädchen**

Bei einem iGHD-Patienten war die Körperhöhe eines Elternteils nicht bekannt, so daß die Zielgröße nicht berechnet werden konnte. Die errechneten Zielgrößen wurden in Relation zu der von Prader [2] bzw. Tanner/Whitehouse [3] angegebenen für Erwachsene gültigen Norm gesetzt. Die Mittelwerte der Zielgröße [SDS] liegen unterhalb der Norm (*iGHD(Pr)*: -0,5+/-1,0 SD; *NSD(Pr)*: -0,6+/-0,7 SD)(Tabelle 16, Tabelle 17).

Zielgröße [SDS] n. Prader [2]	iGHD			NSD		
	m	w	m+w	m	w	m+w
n	55	28	83	29	3	32
Mittelwert	-0,5	-0,5	<b>-0,5</b>	-0,6	-1,1	<b>-0,6</b>
Median	-0,6	-0,6	<b>-0,6</b>	-0,6	-1,2	<b>-0,7</b>
Minimum	-2,5	-3,0	-3,0	-1,9	-1,5	-1,9
Maximum	1,8	1,7	1,8	0,7	-0,7	0,7
Standardabweichung	0,8	1,2	1,0	0,7	0,3	0,7

**Tabelle 16: Zielgröße [SDS] n. Prader [2] (1 Jahr)**



Zielgröße [SDS] nach Tanner/Whitehouse [3]	iGHD			NSD		
	m	w	m+w	m	w	m+w
n	55	28	83	29	3	32
Mittelwert	-0,1	-0,1	<b>-0,1</b>	-0,1	-0,7	<b>-0,2</b>
Median	-0,1	-0,2	<b>-0,1</b>	-0,1	-0,8	<b>-0,2</b>
Minimum	-2,1	-2,5	-2,5	-1,5	-1,0	-1,5
Maximum	2,2	2,1	2,2	1,3	-0,3	1,3
Standardabweichung	0,8	1,2	1,0	0,7	0,3	0,7

**Tabelle 17: Zielgröße [SDS] n. Tanner/Whitehouse [3] (1 Jahr)**

## DIAGNOSTIK

Eine Indikation zur Diagnostik besteht bei zurückbleibender Körperlänge um mehr als -2SD und/oder bei Absinken der Wachstumsgeschwindigkeit unter die 25. Perzentile [64]. Im folgenden ist die Diagnostik am 1-Jahres-Kollektiv untersucht.

### 2.1.8 Bildgebende Verfahren zur Beurteilung der Hypophyse und angrenzender Strukturen

Diese Untersuchungen dienen vornehmlich zum Ausschluß einer organischen Ursache.

#### 2.1.8.1 Sella-Zielaufnahme

Es wurde eine Röntgenaufnahme des Schädels in seitlicher Projektion (Sella-Zielaufnahme) angefertigt. Sie dient der Beurteilung der knöchernen Sella hypophysialis in Bezug auf anatomische Besonderheiten, insbesondere deren Größe. Der radiologische Befund "kleine Sella turcica" wurde bei 5 Patienten der Gruppe iGHD gestellt, der Befund "weite Sella turcica" bei 3 Patienten der Gruppe iGHD (Tabelle 18).

Röntgen-Befund hinsichtlich der Sella turcica (Nebenbefunde sind nicht aufgeführt)	Anzahl Patienten				
	iGHD		NSD		ges.
	m	w	m	w	m+w
n	56	28	29	3	116
Pat. mit mind.1 Sella-Zielaufnahme	33	14	17	2	66
o.p.B.	26	9	17	2	54
kleine Sella turcica	4	1	0	0	5
weite Sella turcica	3	0	0	0	3

**Tabelle 18: Sella-Zielaufnahme**

### 2.1.8.2 Computer-Tomographie (CT)

Ein CT der Sella-Region erlaubt eine noch sicherere und detailliertere Beurteilung der Sella und der Hypophyse hinsichtlich der Größe und Anatomie. Bei 45 Patienten der Gruppe iGHD und bei 6 Patienten der Gruppe NSD wurde ein CT der Hypophysen-Region angefertigt (Tabelle 19).

CT-Befund hinsichtlich der Sella turcica (Nebenbefunde sind nicht aufgeführt)	Anzahl Patienten				
	iGHD		NSD		ges.
	m	w	m	w	m+w
n	56	28	29	3	116
Pat. mit mind.1 CT der Hypophysen-Region	25	12	2	1	40
o.p.B.	21	9	2	1	33
Anatomische Auffälligkeiten der Hypophyse und der Sella turcica*	4	3	0	0	7
davon "empty-sella"	1	0	0	0	1

\*) z.B. Hypophysen-Ektopie, Hypoplase d. Hypophyse/des Hypophysenstiels

**Tabelle 19: CT der Sella-/Hypophysen-Region**

### 2.1.8.3 Magnet-Resonanz-Tomographie (MNR)

Als bildgebendes Verfahren zur Beurteilung der Weichteile, also der Glandula pituitaria ist die MNR das Diagnostikum der Wahl: Sie erlaubt Aussagen über die Größe der Hypophyse (insbesondere deren Ausdehnung in kaudo-kranieller Dimension), über die Lage (z.B. Ektopie) sowie über anatomische Besonderheiten des

Hypophysenstiels (z.B. Hypoplasie, Aplasie). Die kaudo-kraniale Ausdehnung der Hypophyse ist signifikant korreliert mit deren GH-Sekretion [65]. Bei ca. 62% der Patienten mit der Diagnose iGHD und bei 75% der Patienten mit der Diagnose NSD wurde eine magnetresonanztomographische Untersuchung der Hypophysen-Region durchgeführt. Davon ergab sich in ca. 71% (iGHD) bzw. 33% (NSD) ein Anhalt für eine anatomische Auffälligkeit der Sella-/Hypophysen-Region (Ektopie, Hypoplasie etc.) bzw. einen pathologischen Befund (Tabelle 20). Anatomische Auffälligkeiten und pathologische Befunde wurden zusammengefaßt, da eine eindeutige Abgrenzung mit bildgebenden Verfahren nicht möglich ist und der Verdacht auf einen funktionellen Defekt der Hypophyse bei allen Patienten besteht, denn alle Patienten waren im GH-Stimulationstest auffällig (2.1.9.2). Die pathologischen Befunde traten häufig kombiniert auf (Tabelle 20).

MNR-Befunde hinsichtlich der Sella turcica (Nebenbefunde sind nicht aufgeführt)	Anzahl Patienten				
	iGHD		NSD		ges.
	m	w	m	w	m+w
n	56	28	29	3	116
Pat. mit mind.1 MNR der Hypophysenregion	34	18	22	2	76
o.p.B.	12	3	14	2	31
Anatomische Auffälligkeiten der Hypophyse und der Sella turcica, davon*:	22	15	8	0	45
◆ Hypoplasie der Sella u./oder Hypophyse	15	13	8	0	36
◆ Ektopie der Hypophyse	11	7	0	0	18
◆ Hypoplasie/Aplasie des Infundibulum hyp.	7	4	1	0	12
◆ "empty-sella"	2	1	0	0	3

\*) Kombination mehrerer pathologischer Befunde möglich

**Tabelle 20:** MNR der Sella-/Hypophysen-Region

## 2.1.9 Endokrinologische Diagnostik

### 2.1.9.1 Richtungsweisende Einzelparameter

Richtungsweisende Einzelparameter, die mit der GH-Sekretion korreliert sind, sind IGF-I und IGFBP-3, evtl. auch IGF-II. Diese sind bei einem eindeutigen GHD

erniedrigt, beweisen allein jedoch noch nicht das Vorliegen eines solchen, sondern stellen eine zwingende Indikation zur weiteren endokrinologischen Diagnostik dar [66, 67, 68].

### **2.1.9.2 Pharmakologisch-dynamische Testverfahren**

Die pharmakologisch-dynamischen Testverfahren sind das aussagekräftigste Diagnostikum sowohl für die Diagnose eines hypophysär/hypothalamisch bedingten Kleinwuchses als auch für die Differenzierung zwischen iGHD und NSD.

Im GH-Stimulationstest wird eine akute GH-Ausschüttung provoziert, indem eine supraphysiologische Dosis einer der folgenden Substanzen intravenös appliziert wird: Arginin, Insulin, Clonidin, L-Dopa oder Propranolon-Glukagon.

Mit Hilfe eines pharmakologisch-dynamischen Testverfahrens kann nicht eindeutig differenziert werden zwischen gesunden Kleinwüchsigen mit unterdurchschnittlicher GH-Ausschüttung und Patienten mit partiellem GHD [69]. Deshalb sollte zur Sicherung der Diagnose ein zweiter Test durchgeführt werden [70, 71, 72].

#### **2.1.9.2.1 Für die Diagnostik verwendete GH-Stimulationstests**

Um eine Vergleichbarkeit der Meßergebnisse zu gewährleisten, standardisierte man die Stimulationstests, indem man sich auf zwei Substanzen zur Stimulation der GH-Sekretion beschränkte: Arginin und Insulin. Im folgenden werden Arginin- und Insulin-GH-Stimulationstests dementsprechend als "GH-Standard-Stimulationstests" bezeichnet. Bei allen Patienten wurden 2 GH-Standard-Stimulationstests durchgeführt. Ausnahmen hiervon bildeten Patienten mit weiteren hypophysären Ausfällen (2.1.10.1). Bei ihnen wurde ein GH-Standard-Stimulationstest durchgeführt.

##### Arginintoleranztest

Arginin stimuliert die  $\alpha$ -adrenergen Rezeptoren, damit GRF und damit die GH-Ausschüttung aus der Hypophyse. Bei gesunden Kindern erwartet man einen GH-Peak von 12-25ng/ml 60min nach Arginin-Applikation [73]. Als pathologisch erniedrigt gewertet wurde eine stimulierte GH-Sekretion von <10ng/ml in 2 Stimulationstests. Dem Test voraus ging eine 12-stündige Nahrungskarenz. Arginin-HCl wurde in einer Dosierung von 0,5g/kgKG in 0,9% NaCl-Lösung intravenös über eine

Venenverweilkanüle über 30min infundiert. Aus derselben Venenverweilkanüle erfolgten Blutabnahmen zu je 2ml nach 0, 15, 30, 45, 60, 90 und 120 min [ 73, 74].

Insulinbelastungstest

Infundiertes Altinsulin erzeugt eine Hypoglykämie, diese hemmt GHRIF, was wiederum eine GH-Ausschüttung induziert. Als physiologische Normwerte gelten eine Senkung des Blutzucker-Spiegels nach Insulin-Applikation um mind. 30mg/dl sowie ein GH-Maximum von 12-20ng/ml. Als pathologisch erniedrigt gewertet wurde eine stimulierte GH-Sekretion von <10ng/ml in 2 Stimulationstests. Altinsulin wurde in einer Konzentration von 0,05-0,1IU/kgKG über eine Venenverweilkanüle mit 0,9% NaCl-Lösung infundiert. Die Blutabnahmen zu je 2ml erfolgten nach 0, 15, 30, 45, 60, 90 und 120 min [73, 74].

Anzahl der durchgeführten prätherapeutischen GH-Standard-Stimulationstests

Der Bedeutung des GH-Standard-Stimulationstests für die Diagnostik eines GH-Mangels entsprechend wurde bei jedem Patienten mindestens ein GH-Standard-Stimulationstest durchgeführt. Bei insgesamt 63 Patienten wurden mindestens 2 GH-Standard-Stimulationstests durchgeführt (Tabelle 21).

Prätherapeutische GH-Standard-Stimulationstests Anzahl	Anzahl Patienten				
	iGHD		NSD		ges.
	m	w	m	w	m+w
n	56	28	29	3	116
Pat. mit mind. 1 prätherapeutischen GH-Standard-Stimulations-Test, davon:	56	28	29	3	<b>116</b>
◆ Pat. mit 1 GH-Standard-Stimulations-Test	25	16	11	1	53
◆ Pat. mit 2 GH-Standard-Stimulations-Test	19	6	10	2	37
◆ Pat. mit 3 GH-Standard-Stimulations-Test	7	4	8	0	19
◆ Pat. mit 4 GH-Standard-Stimulations-Test	5	2	0	0	7

**Tabelle 21:** Prätherapeutische **GH-Standard-Stimulationstests** (*Anzahl*)

Ergebnisse der durchgeführten prätherapeutischen GH-Standard-Stimulationstests

Bei allen Patienten, bei denen mehrere GH-Standard-Stimulationstests durchgeführt wurden, wurde das Maximum für die Diagnosestellung herangezogen. Gemäß den orientierenden Grenzwerten für die Diagnostik, nach denen verfahren wurde (Tabelle

25), liegen die Mittelwerte der Maxima je Patienten-Gruppe und Geschlecht innerhalb dieser Grenzen (Tabelle 22, Abbildung 3, Abbildung 4, Abbildung 5). Die NSD-Patienten haben ihrer Diagnose entsprechend (Tabelle 25) im Mittelwert höhere Maxima (Abbildung 5).

Prätherapeut. GH-Standard-Stimulationstests Ergebnisse	Anzahl Patienten					
	iGHD			NSD		
	m	w	m+w	m	w	m+w
n	56	28	84	29	3	32
Mittelwert*	5,2	5,6	<b>5,3</b>	16,6	14,7	<b>16,4</b>
Median*	5,0	5,4	<b>5,1</b>	13,3	14,7	<b>13,8</b>
Minimum*	0,6	1,3	0,6	5,4	13,4	5,4
Maximum*	10,0	9,8	10,0	60,0	16,1	60,0
Standardabweichung*	2,9	2,8	2,8	10,0	1,1	9,5

\*) bezogen auf die Maxima je Patient

**Tabelle 22:** Prätherapeutische **GH-Standard-Stimulationstests** (*Meßwerte*)

### 2.1.9.3 GH-Spontansektion

GH wird v.a. nachts pulsatil sezerniert (Abbildung 2). Es bestehen interindividuelle Differenzen hinsichtlich der GH-Sekretionskurve. Deshalb stellt die engmaschige Bestimmung der nicht stimulierten nächtlichen GH-Spontansektion ein weiteres wesentliches Diagnostikum dar. Insbesondere kann eine NSD bei solchen Kinder erkannt werden, deren Werte im GH-Standard-Stimulationstest unauffällig oder grenzwertig waren. Voraussetzung für die Validität eines nächtlichen GH-Sekretionsprofils ist eine ungestörte Schlafphase.

Die gemessenen GH-Plasmaspiegel reflektieren die Summe aus pulsatil sezerniertem GH, seine Verteilung, Bindung und Elimination. Als Normwerte für die nächtliche GH-Spontansektion gelten für präpubertäre Kinder 2-7 Peaks und eine mittlere GH-Sekretion von >5ng/ml. Bei präpubertären Kindern ist meist ein GH-Maximum nach 30-60min zu beobachten, das im Zusammenhang steht mit dem Beginn der ersten Tiefschlafphase (EEG: Schlafstadium 4) [75, 76, 77, 73]. Zum Zeitpunkt der Messung der Spontansektion waren 10 Jungen und 1 Mädchen älter als 12 bzw. 10 Jahre, d.h. nicht mehr präpubertär. Im Patientenkollektiv mit der Diagnose iGHD waren es 8

Jungen und 1 Mädchen, bei den Patienten mit der Diagnose NSD waren es 2 Jungen und 0 Mädchen. Da die GH-Spontansekretion während der Pubertät ansteigt [78], wurde das Meßergebnis des nächtlichen GH-Profiles der pubertären Patienten in Zusammenhang mit deren Alter interpretiert.

#### **2.1.9.3.1 Bestimmung der nächtlichen GH-Spontansekretion**

Für das Profil der nächtlichen GH-Spontansekretion wurden die Kinder stationär aufgenommen. Am Unterarm wurde eine Venenverweilkanüle gelegt, über die während 8h mittels einer Pumpe alle 30min Blut in ein Reagenzglas befördert wurde (4ml/h). Der Inhalt wurde abgesert und für eine spätere Analyse eingefroren. Dies alles erfolgte so, daß die Kinder in ihrem Schlaf nicht gestört wurden. Die Ergebnisse wurden zur Stellung der Diagnose herangezogen (Tabelle 25). Mindestens ein nächtliches GH-Spontansekretions-Profil wurde abgenommen bei ca.73% der Patienten mit der Diagnose iGHD und bei allen mit der Diagnose NSD. Es wurden bestimmt das Maximum (Probe mit der maximalen GH-Konzentration) und der Mittelwert (mittlere GH-Konzentration aus allen Proben). Die maximale Konzentration wurde bei allen GH-Sekretionsprofilen ermittelt, die mittlere Konzentration stand bei ca. 60% der iGHD-Patienten und bei 100% der NSD-Patienten zur Verfügung (Tabelle 23, Tabelle 24, Abbildung 5). Bei allen Patienten, bei denen zwei prätherapeutische nächtliche GH-Spontansekretionsprofile durchgeführt wurden, wurde der Mittelwert der beiden mittleren GH-Konzentrationen errechnet.

Typisch für die NSD-Patienten ist das folgende Ergebnis der beiden diagnostischen Testverfahren (GH-Standard-Stimulationstest und nächtliche GH-Spontansekretion): Der GH-Standard-Stimulationstests ergibt ein unauffälliges Ergebnis (stimulierte GH-Konzentration  $>10\text{ng/ml}$ ), erst in der nächtlichen GH-Spontansekretion fallen die Kinder auf; die mittlere nächtliche GH-Spontansekretion (Mittelwerte aus allen Messungen des GH-Profiles) liegt bei den NSD-Patienten unter dem physiologischen Wert von  $3,5\text{ng/ml}$  (Abbildung 5).

<b>Prätherapeutische nächtliche GH-Spontansekretion</b>	Anzahl Patienten			
	iGHD		NSD	
	m	w	m	w
<u>Mittelwerte</u> (ng/ml)				
n	36	14	29	3
Mittelwert	2,00	2,37	2,90	2,68
Minimum	0,60	0,14	1,51	2,36
Maximum	3,93	4,29	5,30	2,89
Standardabweichung	0,97	1,26	0,84	0,23

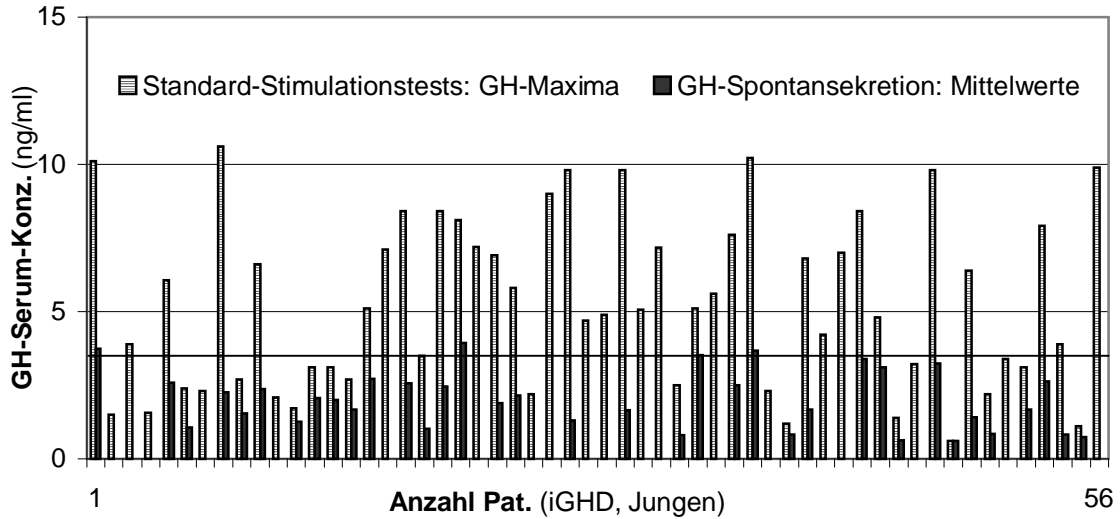
**Tabelle 23:** Prätherapeutische nächtliche **GH-Spontansekretion** (*Mittelwerte*)

<b>Prätherapeutische nächtliche GH-Spontansekretion</b>	Anzahl Patienten			
	iGHD		NSD	
	m	w	m	w
<u>Maxima</u> (ng/ml)				
n	43	18	29	3
Mittelwert	4,89	5,36	9,05	9,43
Minimum	0,50	0,50	3,70	6,80
Maximum	9,90	16,00	16,50	14,20
Standardabweichung	2,77	3,79	3,56	3,38

**Tabelle 24:** Prätherapeutische nächtliche **GH-Spontansekretion** (*Maxima*)

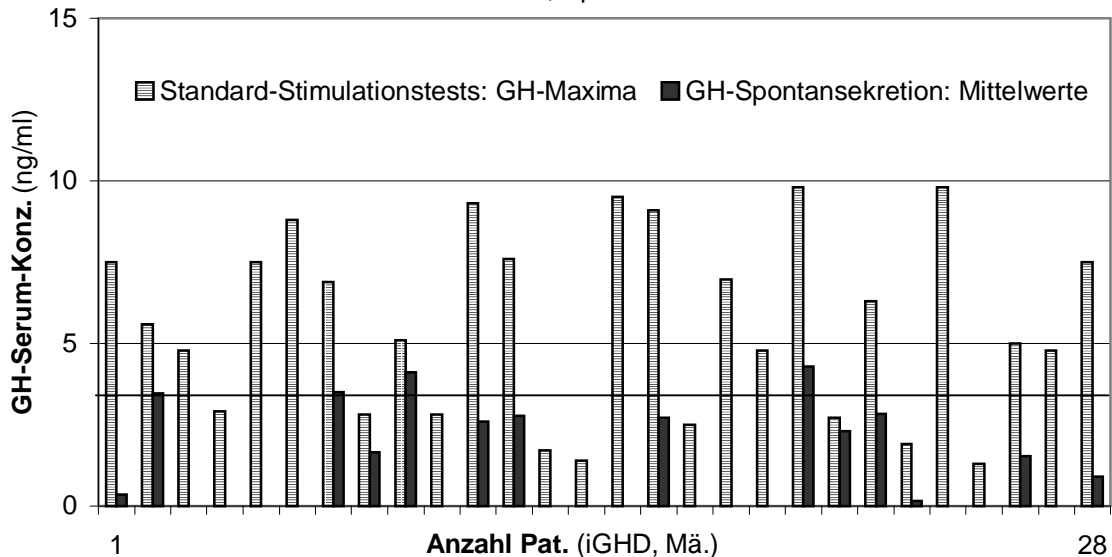


**iGHD, Jungen:**  
**Maxima** der prätherapeut. GH-Standard-**Stimulationstests** u. **Mittelwerte**  
 der prätherapeut. nächtlichen **GH-Spontansektion**  
 Stimulationstests: **n=56**; Spontansektion: **n=36**



**Abbildung 3: GH-Standard-Stimulationstests und GH-Spontansektion (iGHD, 1 Jahr, Ju)**

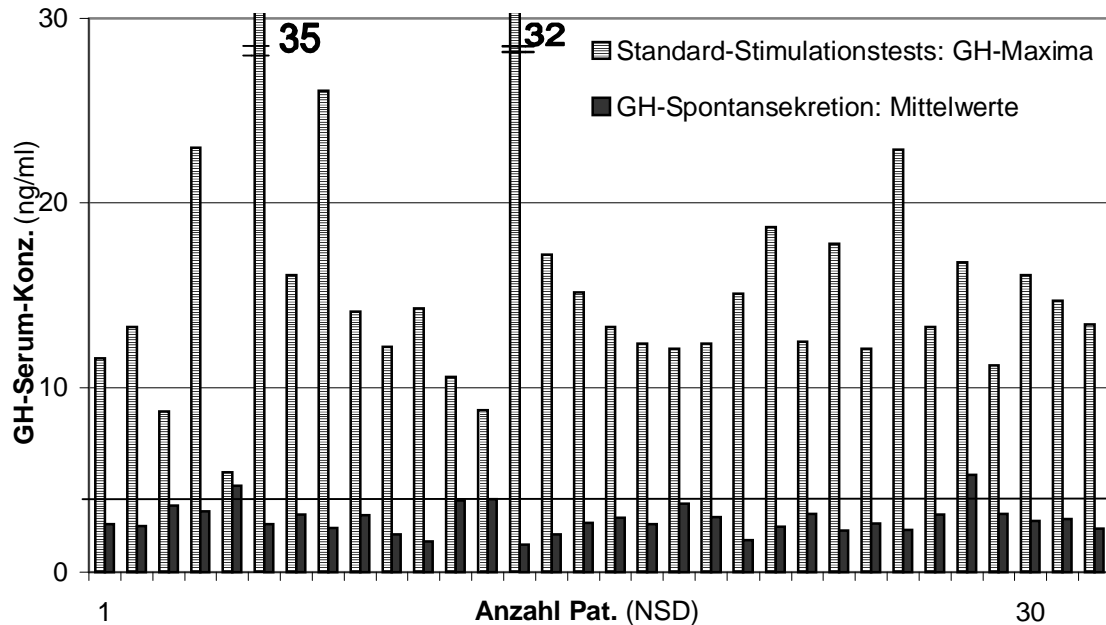
**iGHD, Mädchen: Maxima** der prätherapeutischen **GH-Standard-**  
**Stimulationstests** und **Mittelwerte** der prätherapeutischen nächtlichen  
**GH-Spontansektion**  
 Stimulationstests: **n=28**; Spontansektion: **n=14**



**Abbildung 4: GH-Standard-Stimulationstests und GH-Spontansektion (iGHD, 1 Jahr, Mä)**

**NSD, Jungen und Mädchen:** Mittelwerte der prätherapeut. Maxima der GH-Standard-Stimulationstests und Mittelwerte der prätherapeutischen nächtlichen GH-Spontansektion

Stimulationstests: n=32 (29Ju, 3Mä); Spontansektion: n=30 (27Ju, 3Mä)



Jungen: Pat.-Nr. 1-29; Mädchen: Pat.-Nr. 30-32

**Abbildung 5: GH-Standard-Stimulationstests und GH-Spontansektion (NSD, 1 Jahr, Ju u. Mä)**

#### 2.1.9.4 Endokrinologische Verfahren zu Bestimmung weiterer hypophysärer Defekte

Die Ergebnisse ähnlicher endokrinologischer Testverfahren zu Untersuchung der Ausschüttung weiterer hypophysärer Hormone wurden bei der Stellung der Diagnose mit berücksichtigt. Die Ergebnisse dieser bei einigen Patienten ergänzend durchgeführten endokrinologischen Tests ergaben in einigen Fällen den Ausfall weiterer Hormone. Das positive oder negative Ergebnis dieser Tests führte im einen oder anderen Fall zu einer Diagnose, die nicht exakt den als Orientierung angegebenen Grenzen für den GH-Peak entspricht (Tabelle 25).

#### 2.1.9.5 Interpretation der Ergebnisse der endokrinologischen Diagnostik

Die Sekretion von GH ist variabel und die Grenzen zwischen normaler und pathologisch erniedrigter GH-Sekretion sind unscharf. Das Ergebnis eines

endokrinologischen Tests ist für die Diagnose GHD daher nicht ausreichend [73]. Einfache Parallelen zwischen den Ergebnissen der Spontansekretion zu denen pharmakologischer Tests und IGF- und IGFBP-3-Werten bestehen nicht [79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 70, 87, 88]. Diskordante Ergebnisse dieser methodisch unterschiedlichen Verfahren sind als Teilaspekte der gestörten GH-Sekretion zu sehen [81]. Insbesondere trifft dies auf die diagnostisch problematischen Teilinsuffizienzen zu: Der multivariante diagnostische Ansatz stellt die einzige Möglichkeit dar, diese zu diagnostizieren [73].

Als Richtgrößen für die Diagnose iGHD diene ein Maximum von max. 10ng/dl GH im GH-Standard-Stimulationstest in Kombination mit einer mittleren Konzentration von 3,5ng/ml GH in der nächtlichen GH-Spontansekretion (Tabelle 25). Eine NSD wurde diagnostiziert, wenn im GH-Standard-Stimulationstest ein Maximum von mind. 10ng/dl GH gemessen wurde in Kombination mit einer mittleren nächtlichen GH-Spontansekretion von ca. 3,5 ng/ml GH (Tabelle 25). Die untersuchten Patienten entsprechen den Richtwerten recht genau (Abbildung 3, Abbildung 4, Abbildung 5).

<b>Diagnostik von iGHD und NSD</b>	<b>iGHD</b>	<b>NSD</b>
Maximum des prätherapeut. GH-Standard-Stimulationstests (ngGH/ml)	< 10	> 10
Mittelwert der nächtlichen GH-Spontansekretion (ngGH/ml)	< 3,5	

**Tabelle 25: Orientierende Grenzwerte** für die Diagnostik des iGHD und der NSD

Diese Grenzwerte sind als Orientierung zu verstehen und müssen im Einzelfall bei Kenntnis weiterer Hormon-Ausfälle entsprechend interpretiert werden (Kapitel 2.1.9.4).

## **2.1.10 Differenzierte Diagnosen innerhalb der Kollektive**

### **iGHD und NSD**

Durch die genannten diagnostischen Verfahren (2.1.8, 2.1.9) konnten die GH-Defekte innerhalb der beiden Patientenkollektive iGHD und NSD weiter differenziert werden hinsichtlich der Funktion der hypothalamo-hypophysären Einheit und hinsichtlich morphologischer Auffälligkeiten der Hypophyse (2.1.10.1, 2.1.10.2).

### 2.1.10.1 Funktion der hypothalamo-hypophysären Einheit

Bei Verdacht auf zusätzliche funktionelle Defekte der hypothalamo-hypophysären Einheit wurden neben den GH-spezifischen endokrinologischen Tests weitere endokrinologische Tests durchgeführt. Im Kollektiv der iGHD-Patienten wurden bei 13 Jungen und 3 Mädchen weitere funktionelle Ausfälle der hypothalamo-hypophysären Einheit festgestellt, im Kollektiv der NSD-Patienten bei nur einem Jungen (Tabelle 26). Diese Ausfälle konnten weiter subdifferenziert werden in multiple Ausfälle der hypothalamo-hypophysären Hormone (Panhypopituitarismus) und einzelne Ausfälle (TSH/ T<sub>4</sub> und CRH/ACTH) (Tabelle 26). Dementsprechend kann bei 43 Jungen und 25 Mädchen der iGHD-Gruppe von einem isolierten GHD ausgegangen werden, weil weitere Ausfälle mit Hilfe endokrinologischer Tests ausgeschlossen werden konnten bzw. weil sich kein Anhalt für weitere Ausfälle ergab (Tabelle 26). Wie zu erwarten konnten bei den Patienten in der NSD-Gruppe keine multiplen Ausfälle festgestellt werden, lediglich bei einem Jungen wurde eine Hypothyreose diagnostiziert (Tabelle 26).

Funktion der hypothalamo-hypophysären Einheit	Anzahl Patienten				
	IGHD		NSD		ges.
	m	w	m	w	m+w
n	56	28	29	3	116
Isolierter GHD (isolGHD)	43	25	-	-	68
Panhypopituitarismus	5	1	0	0	6
Ausfall einzelner hypothalamo-hypophysärer Hormone (total oder partiell) ges., davon:	8	2	1	0	11
◆ TSH / T <sub>4</sub> (Hypothyreose)	8	1	1	0	10
◆ CRH / ACTH	0	1	0	0	1

**Tabelle 26: Funktion der hypothalamo-hypophysären Einheit**

### 2.1.10.2 Morphologische Auffälligkeiten der Hypophyse

Mit Hilfe der beschriebenen bildgebenden Verfahren (2.1.8) konnten morphologische Veränderungen der Hypophyse festgestellt werden. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen der Hypophysen-Morphologie, insbesondere deren Ausdehnung in kaudo-kranialer Dimension, und der sezernierten Menge GH [65]. In der Gruppe der

iGHD-Patienten weisen 20 Jungen und 14 Mädchen morphologische Veränderungen der Hypophysenregion auf, die für die erniedrigte GH-Sekretion ursächlich sein könnten, in der Gruppe NSD waren es 7 (Tabelle 27). Bei insgesamt 50 iGHD-Patienten und bei 25 NSD-Patienten konnten Ursachen ausgeschlossen werden, die mit morphologischen Veränderungen der Hypophysenregion einhergehen, die mit den o.g. bildgebenden Verfahren (2.1.8) dargestellt werden können (Tabelle 27).

Morphologie der Hypophysenregion	Anzahl Patienten				
	iGHD		NSD		ges.
	m	w	m	w	m+w
n	56	28	29	3	116
Morpholog. unauffällige Hypophyse u. Sella	36	14	22	3	75
Morpholog. Auffälligk. d. Hypophyse u. Sella*	20	14	7	0	41

\*) z.B. Hypoplasie/Aplasie (bez. auf Sella, Hypophyse, Hypophysenstiel), Ektopie (bez. auf Hypophyse, Hypophysenstiel)

**Tabelle 27: Morphologie der Hypophysenregion**

## WEITERE ERKRANKUNGEN UND DEREN THERAPIE

### 2.1.11 Grunderkrankungen und weitere Diagnosen

Es leiden 6 Jungen und 2 Mädchen mit der Diagnose iGHD an einem Syndrom bzw. einer Erkrankung, die mit dem Kleinwuchs in Zusammenhang stehen könnte. In der Gruppe NSD ist es nur ein Mädchen (Tabelle 28).

Weitere Diagnosen	Anzahl Patienten				
	iGHD		NSD		ges.
	m	w	m	w	m+w
Differenzierte Diagnosen innerhalb d. Kollektive					
n	56	28	29	3	116
Noonan-Syndrom	2	1	0	0	3
Prader-Willy-Syndrom	1	0	0	0	1
septooptische Dysplasie	3	0	0	0	3
Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR)	0	1	0	1	2

**Tabelle 28: Grunderkrankungen**

## 2.1.12 Hormonsubstitution

Alle Patienten beider Gruppen wurden mit rGH therapiert. Entsprechend den zusätzlich festgestellten Hormonausfällen (2.1.10.1) wurde das dementsprechende Hormon substituiert.

## THERAPIE

### 2.1.13 Beobachtungszeitraum

Alle 116 Patienten wurden mindestens ein Jahr mit rGH therapiert. Zu Ende des vierten Jahres waren noch 81 Patienten therapiert. Bei Unterbrechungen der Therapie von mehr als zwei Wochen wurde nur der Zeitraum vor der Unterbrechung für die Auswertung herangezogen.

Beobachtungszeitraum	iGHD			NSD		
	ges.	m	w	ges.	m	w
unter GH-Substitution						
mind. 1 Jahr	84	56	28	32	29	3
mind. 2 Jahre	77	51	26	29	26	3
mind. 3 Jahre	75	50	25	27	24	3
mind. 4 Jahre	63	39	24	16	14	2

Tabelle 29: Beobachtungszeitraum unter GH-Therapie

### 2.1.14 Kontrolluntersuchungen während der GH-Substitution

#### 2.1.14.1 Bei den Kontrolluntersuchungen bestimmte Parameter

##### 2.1.14.1.1 Auxologische Parameter

Es wurden u.a. die folgenden auxologischen Daten regelmäßig erhoben: Körperhöhe, Körpergewicht, Sitzhöhe, Kopfumfang, Spannweite, Pubertätsstadium (Brustentwicklung n. Tanner [61], Gonadarche [89], Pubarche n. Tanner [90], Hodenvolumen rechts, Hodenvolumen links [60]).

Die Körpergröße wurde wie folgt festgestellt: Es wurde das Ulmer Stadiometer n. Prof. Heinze verwendet. Die Messung erfolgte am aufrecht stehenden Patienten ohne Schuhe, wobei die Nasenspitze und der Lobulus auriculæ auf einer zum Boden parallelen Linie liegen. Die Größe wurde auf eine Nachkommastelle genau dreimal gemessen und der Mittelwert errechnet. Der Body-Mass-Index wurde aus den erhobenen Daten bestimmt. Es wurden die von Cole angegebenen Normwerte verwendet [91].

#### **2.1.14.1.2 Radiologische Bestimmung des Knochenalters**

Es wurde in regelmäßigen Abständen eine Handröntgenaufnahme der linken Hand angefertigt. Das Knochenalter wurde durch Vergleich der angefertigten Handröntgenaufnahme mit den Abbildungen im Atlas von Greulich und Pyle [92] ermittelt. Für alle untersuchten Patienten liegt eine Handröntgenaufnahme zu Therapiebeginn vor.

#### **2.1.14.1.3 IGF-I, IGFBP-3 und AP**

Des Weiteren wurde bei den Kontrollterminen peripheres Venenblut gewonnen und u.a. auf die folgenden wachstumsrelevanten Parameter quantitativ untersucht: Serumspiegel von IGF-I, IGFBP-3 und AP. Als Referenzwerte für die IGF-I-Serumkonzentration wurden die von Schweizer erstellten Normkurven verwendet [93]. Diese wurden an gesunden Kindern erhoben.

Die IGFBP-3-Serumkonzentration zu Therapiebeginn lag nicht bei allen Patienten vor, weil die apparativen Voraussetzungen zur quantitativen Bestimmung des o.g. Bindungsproteins erst seit 1988 gegeben waren, so daß IGFBP-3 an einem jeweils kleineren Kollektiv untersucht wurde: Über die vier Jahre lag IGFBP-3 lückenlos vor bei 39 iGHD-Jungen und 22 iGHD-Mädchen, insgesamt 61 Patienten, also 0 Jungen und 2 Mädchen weniger gegenüber allen anderen über den selben Zeitraum bestimmten Parametern. Im Kollektiv NSD sind es 13 Jungen und 2 Mädchen, insgesamt also 15 Patienten, es fehlt 1 Junge gegenüber dem Kollektiv, an dem die übrigen Parameter untersucht wurden. Für die Bewertung der IGFBP-3-Serumkonzentration wurden die von Schweizer erstellten Normwerte [93] verwendet.

Die gemessenen Serumkonzentrationen für die Alkalische Phosphatase wurden – in Ermangelung geeigneterer Normwerte für das vorliegende Kollektiv – in Relation

gesetzt zu den Normwerten n. Lockitch und Halstead [94]. Es bestehen unterschiedliche Normwert-Kurven für Jungen (Abbildung 28) und für Mädchen (Abbildung 29).

In der Patientenakte wurden die Dosisanpassungen und das GH-Präparat dokumentiert.

### **2.1.14.2 Untersuchungsintervalle**

Mit Beginn der regelmäßigen GH-Substitution wurde bei allen Patienten angestrebt, gleiche Intervalle der Nachuntersuchung einzuhalten. Die Patienten wurden im ersten Jahr unter GH-Therapie viertel-, nach dem ersten Jahr halbjährlich untersucht. Folgende Untersuchungstermine wurden berücksichtigt: 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 3 und 4 Jahre nach Beginn der GH-Therapie. Die Untersuchung wurde jeweils von den Ärzten der Sektion Pädiatrische Endokrinologie der Universitäts-Kinderklinik durchgeführt.

#### **2.1.14.2.1 Toleranzen bei den Untersuchungsintervallen**

Die Intervalle für die Untersuchungstermine wurden im ersten Jahr mit  $\pm 0,1$  Jahre festgelegt, für alle weiteren Untersuchungstermine mit  $\pm 0,2$  Jahre. Wenn diese Intervalle für die entsprechenden Nachuntersuchungen eingehalten wurden, wurden die erhobenen Daten unverändert für den geforderten Untersuchungstermin übernommen.

Zu Therapiebeginn waren bei allen Patienten die auxologischen Daten "Körpergröße" und "Körpergewicht" und die verabfolgte GH-Dosis vorhanden. In den meisten Fällen waren auch die übrigen Daten bei Therapiebeginn vollständig erhoben. Für die übrigen Fälle wurden die Daten dem Therapiebeginn zugeordnet, die innerhalb bestimmter zeitlicher Fenster erhoben wurden. Es wurden für den Zeitpunkt 0 (Therapiebeginn) grundsätzlich nur Daten berücksichtigt, die noch vor der GH-Substitution erhoben wurden. Für die unverändert übernommenen auxologischen Daten, das Pubertätsstadium und das Knochenalter wurde das Fenster 0,1 bis 0 Jahre vor Therapiebeginn gewählt. Für die Parameter IGF-I, IGF-II und AP erscheint ein größeres prätherapeutisches zeitliches Fenster gerechtfertigt: Es wurden die Daten der o.g. Parameter berücksichtigt, sofern sie im zeitlichen Intervall von 0,5 bis 0 Jahre vor Therapiebeginn erhoben wurden. Es wurde immer der kleinste prätherapeutische IGFBP-3-Wert dem Therapiebeginn zugeordnet, der im Zeitraum 1 bis 0 Jahre vor Therapiebeginn gemessen wurde.



### 2.1.14.2.2 Interpolationsverfahren

Lagen die Untersuchungen nicht innerhalb der geforderten Intervalle, oder wurden die Parameter nicht zu jedem Untersuchungstermin erhoben (z.B. bei Knochenalter), so wurden der oder die zum geforderten Termin fehlenden Werte gemäß folgender Gleichung linear interpoliert:

$$y_2 = \frac{y_3 - y_1}{x_3 - x_1} \times [x_3 - x_1] + y_1$$

$y_2$  zu bestimmender Wert des entsprechenden Parameters

$y_1, y_3$  vorhandene Meßwerte des entsprechenden Parameters

$x_1, x_3$  zu  $y_1$  und  $y_3$  gehörige Zeitpunkte nach Therapiebeginn

#### Gleichung 3: Interpolationsverfahren

Für die lineare Interpolation wurden die Zeitpunkte berücksichtigt, zu denen die beiden vorhandenen Daten tatsächlich erhoben wurden (z.B. 0,2 und 0,95 Jahre nach Therapiebeginn) und nicht die Zeitpunkte, denen sie zugerechnet wurden (Bsp.: 0,25 und 1,0 Jahre nach Therapiebeginn).

Das beschriebene Interpolationsverfahren wurde nur angewandt, wenn die vorhandenen Werte beide zu oder nach Therapiebeginn erhoben wurden. D.h. eine Interpolation von zu Therapiebeginn fehlenden Daten wurde nicht durchgeführt, war aber unter Berücksichtigung der o.g. zeitlichen Fenster (2.1.14.2.1) auch nicht notwendig.

Bei den Untersuchungsterminen, die wahrgenommen wurden, aber geringfügig außerhalb o.g. Fenster lagen, ist die lineare Interpolation ein verlässliches Verfahren. Wenn einer der geforderten Untersuchungstermine *nicht* wahrgenommen wurde, aber der jeweils vorangehende und der nachfolgende, wurde der fehlende mit Hilfe der linearen Interpolation ermittelt (Gleichung 3).

### 2.1.15 GH- Medikation

Alle Patienten wurden während des Beobachtungszeitraumes kontinuierlich mit rGH verschiedener Hersteller therapiert (2.1.13, 2.1.15.1, 2.1.15.2).

### 2.1.15.1 1-Jahres-Kollektiv

Die pro Woche und kg Körpergewicht applizierte Dosis rGH betrug bei den iGHD- und den NSD-Patienten im ersten Jahr im Mittelwert ca. 0,6 IU (Tabelle 30). Diese mittlere Dosis verändert sich während des ersten Jahres praktisch nicht, d.h. sie wurde regelmäßig dem Körpergewicht angepaßt.

<b>Applizierte Dosis rGH</b> (IU/kg/Woche)	iGHD				NSD			
n	84				31			
Zeitpunkt (Jahre n. Th-B)	0	0,25	0,5	1	0	0,25	0,5	1
Mittelwert	0,59	0,58	0,58	0,57	0,62	0,60	0,60	0,60
Median	0,56	0,55	0,56	0,55	0,57	0,53	0,56	0,57
Minimum	0,21	0,31	0,30	0,29	0,40	0,41	0,43	0,40
Maximum	1,40	1,22	1,08	1,04	1,46	1,38	1,27	1,14

**Tabelle 30: GH-Dosis (1 Jahr)**

Es wurden folgende GH-Präparate verwendet (in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit): Genotropin, Norditropin, Humatrope, Saizen und Somatonorm.

### 2.1.15.2 4-Jahres-Kollektiv

Die pro Woche und kg Körpergewicht applizierte Dosis rGH betrug bei den iGHD- und den NSD-Patienten im ersten Jahr im Mittelwert ca. 0,6 IU (Tabelle 31). Diese mittlere Dosis verändert sich während der vier Therapie-Jahre praktisch nicht, d.h. sie wurde regelmäßig dem Körpergewicht angepaßt.

<b>Applizierte Dosis rGH</b> (IU/kg/Woche)	iGHD				NSD			
n	63				16			
Therapie-Jahre	1.	2.	3.	4.	1.	2.	3.	4.
Mittelwert	0,62	0,59	0,59	0,60	0,57	0,55	0,52	0,57
Median	0,61	0,56	0,56	0,56	0,52	0,53	0,50	0,54
Minimum	0,21	0,34	0,34	0,28	0,40	0,40	0,38	0,40
Maximum	1,40	1,04	1,15	1,18	0,87	0,76	0,69	1,29

**Tabelle 31: GH-Dosis (4 Jahre)**

Es wurden folgende GH-Präparate verwendet (in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit): Genotropin, Norditropin, Humatrope, Saizen und Somatonorm.

## **PHYSIOLOGISCHE VERGLEICHSPOPULATION**

Die jeweils als Vergleich herangezogenen Normwerte sind im entsprechenden Kapitel angegeben. Bezüglich Körperhöhe und -gewicht wurden zwei gebräuchliche Perzentilkurven parallel verwendet: Die nach Prader [2] und die nach Tanner/Whitehouse [3, 4]. Die Meßwerte jedes Patienten wurden im Vergleich zu den Normwerten graphisch dargestellt und die Standard-Deviation-Scores (2.1.16) des individuellen Meßwertes im Vergleich zur physiologischen Normpopulation errechnet.

## **STATISTISCHE METHODEN**

### **2.1.16 Standard-Deviation-Score (SDS)**

Für die statistischen Auswertung wurden die Meßwerte jedes Patienten in sog. Standard-Deviation-Scores (SDS) umgerechnet. Diese Größe gibt die Abweichung des jeweiligen Meßwertes vom altersentsprechenden Mittelwert als Vielfaches der Standardabweichung vom Mittelwert an [95, 96]. Diese Größe ist somit vom Alter und vom Geschlecht unabhängig zu interpretieren und errechnet sich wie folgt:

$$S D S = \frac{M e \ddot{a} s s w e r t - M i t t e l w e r t}{S t a n d a r d a b w e i c h u n g d e s M i t t e l w e r t e s}$$

**Gleichung 4: Standard-Deviation-Score** [95, 96, 97]

### **2.1.17 Korrelationsanalysen**

Es wurden für den Korrelationskoeffizienten  $p$ , der mit Hilfe der nachfolgend beschriebenen Funktionen errechnet wurde [97, 2.1.17.1, 2.1.17.2], wurden folgende Grenzwerte verwendet [95]:

<b>Grenzwerte für den Korrelationskoeffizienten p</b> (t-Test und Regressionsanalyse)	
<i>Signifikanz</i>	<i>Bereich</i>
nicht signifikant	>0,05
signifikant	0,01 - 0,05
sehr signifikant	0,001 - 0,01
hoch signifikant	<0,001

**Tabelle 32: Grenzwerte für p [96]**

### 2.1.17.1 t-Test

#### 2.1.17.1.1 Zweistichproben t-Test bei abhängigen Stichproben [97]

Der Student'sche Zweistichproben t-Test bei abhängigen Stichproben [95, 96, 97] wurde dann verwendet, wenn am selben Kollektiv zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten dieselben Parameter bestimmt wurden oder unterschiedliche Parameter bestimmt wurden, die als SDS-Werte vergleichbar sind. Der t-Test wurde durchgeführt unter Zuhilfenahme der vom verwendeten Tabellenkalkulationsprogramm [97] zur Verfügung gestellten Funktion "Zweistichproben t-Test bei abhängigen Stichproben". Mit dieser Funktion und der zugehörigen Formel wurde ein Paarvergleichstest durchgeführt, um festzustellen, ob sich die Mittelwerte der Stichproben unterscheiden. Dieser t-Test geht von der Annahme aus, daß die Varianzen der beiden Grundgesamtheiten gleich sind. Der durchgeführte Paarvergleichstest eignet sich für diesen Fall, da die Messungen zweimal durchgeführt wurden – vor und nach bzw. während Therapie. Zu den Ergebnissen dieser Funktion gehört auch die gepoolte Varianz, die ein akkumuliertes Maß für die Abweichung der Daten vom Mittelwert ist. Die gepoolte Varianz wird nach der folgenden Formel errechnet:

$$S^2 = \frac{n_1 S_1^2 + n_2 S_2^2}{n_1 + n_2 + 2}$$

**Gleichung 5: Zweistichproben t-Test** bei abhängigen Stichproben [97]: gepoolte Varianz

S gepoolte Varianz

$S_{1,2}$  Varianz vor ( $S_1$ ) bzw. unter Therapie ( $S_2$ )

$n$  Anzahl Patienten (hier:  $n_1=n_2$ )

### 2.1.17.1.2 Zweistichproben t-Test bei nicht abhängigen Stichproben [97]

Entsprechend [2.1.17.1.1] wurde zur Berechnung des t-Tests nach Student bei unterschiedlichen Kollektiven der heteroskedastische Zweistichproben t-Test bei nicht abhängigen Stichproben verwendet, der eine unterschiedliche Varianz der beiden Kollektive unterstellt [97].

### 2.1.17.2 Regressionsanalyse

Die Regressionsanalyse dient dazu, den Zusammenhang zwischen einer abhängigen Variablen und den Werten einer unabhängigen Variablen darzustellen. Mit Hilfe von der vom Tabellenkalkulationsprogramm angebotenen Funktion [97] "Regression" wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Diese Funktion errechnet nach der "Methode der kleinsten Quadrate" eine Gerade ( $y=mx+b$ ; Gleichung 6, Gleichung 7), die die beste Anpassung an die zu Grunde liegenden Daten darstellt.

Die folgenden Formeln geben an, wie sich die Steigung  $m$  und die y-Achsen-Verschiebung  $b$  für die ermittelte Gerade ( $y=mx+b$ ) errechnet (Gleichung 6, Gleichung 7):

$$m = \frac{n \cdot (\sum x y) - (\sum x)(\sum y)}{n (\sum (x^2)) - (\sum x)^2}$$

**Gleichung 6: Regressionsanalyse, Steigung  $m$  [97]**

$$b = \frac{(\sum y)(\sum (x^2)) - (\sum x)(\sum x y)}{n (\sum (x^2)) - (\sum x)^2}$$

**Gleichung 7: Regressionsanalyse, Anfangsordinate  $b$  (y-Achse) [97]**

Die durchgeführte Analyse [97] ermittelt neben  $p$  [2.1.17, Tabelle 32] das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  (Gleichung 8). Es ist ein Maß für die funktionelle Abhängigkeit zweier Parameter und gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der einem  $x$ -Wert ein  $y$ -Wert auf der ermittelten Geraden (Gleichung 6, Gleichung 7) entspricht. Das errechnete

Bestimmtheitsmaß  $R^2$  kann Werte von 0 bis +/-1 annehmen und beschreibt die Übereinstimmung der berechneten mit den tatsächlichen y-Werten. Nimmt  $R^2$  den Wert 1 an, so entspricht der errechnete y-Wert immer dem tatsächlichen. Im anderen Extremfall, wenn das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  den Wert 0 annimmt, besteht keine Korrelation zwischen dem errechneten und dem tatsächlichen y-Wert.

Das Bestimmtheitsmaß R wurde nach der folgenden Formel berechnet (Gleichung 8):

$$R = \frac{n \left( \sum xy \right) - \left( \sum x \right) \left( \sum y \right)}{\sqrt{\left[ n \sum x^2 - \left( \sum x \right)^2 \right] \left[ n \sum y^2 - \left( \sum y \right)^2 \right]}}$$

**Gleichung 8: Bestimmtheitsmaß R [97]**

## 2.1.18 Interpolation

Siehe Kapitel 1.1.1.1.1 (S.36).

## 3 ERGEBNISSE

### THERAPIEBEGINN

Die im folgenden zum Zeitpunkt Therapiebeginn untersuchten Parameter beziehen sich, soweit nicht anders vermerkt, auf folgendes Patienten-Kollektiv: Alle Patienten beider Diagnosen, die mindestens ein Jahr lang ununterbrochen therapiert wurden, das Patientenkollektiv in Kapitel 0 und 0 ist identisch.

Die für das o.g. Patientenkollektiv zu Therapiebeginn erhobenen Parameter wurden im Vergleich zu den Normerten jeweils graphisch dargestellt. Die korrespondierenden SDS-Werte zu Therapiebeginn sind den Tabellen im Kapitel 0 zu entnehmen.

#### 3.1.1 Körpergröße

In der Gruppe iGHD lag die Körpergröße eines Jungen (2%) zu Therapiebeginn oberhalb der 5. Perzentile n. Prader [2] und insgesamt 3 Jungen (5%) lagen hinsichtlich der Körpergröße oberhalb der 5. Perzentile n. Tanner/Whitehouse [3](Abbildung 6). Eines der Mädchen mit der Diagnose iGHD (4%) lag hinsichtlich der Körpergröße zu Therapiebeginn auf der 5. Perzentile n. Prader [2], insgesamt 2 iGHD-Patientinnen (7%) über der 5. Perzentile n. Tanner/Whitehouse [3](Abbildung 8). 2 der NSD-Jungen (7%) liegen über der 5. Perzentile n. Tanner/Whitehouse [3], alle NSD-Jungen (100%) liegen unterhalb der 5. Perzentile n. Prader [2](Abbildung 7).

Der Mittelwert der Körpergröße zu Therapiebeginn beträgt bei den iGHD-Patienten  $-2,9 \pm 1,1$  SD n. Tanner/Whitehouse [4](Tabelle 34) und  $-3,7 \pm 1,3$  SD n. Prader [2](Tabelle 33). Im Kollektiv der NSD-Patienten betragen die Mittelwerte  $-2,3 \pm 0,6$  SD n. Tanner/Whitehouse [4](Tabelle 36) und  $-3,0 \pm 0,7$  SD n. Prader [2](Tabelle 35).

Die iGHD-Patienten weisen zu Therapiebeginn hoch signifikant niedrigere Werte für die Körpergröße auf als die NSD-Patienten ( $p_{Pr[2]}: MW_{iGHD} = -3,7 \pm 1,3$  SD(Tabelle 33);  $MW_{NSD} = -3,0 \pm 0,7$  SD(Tabelle 35);  $p_{Pr} < 0,001$ [97];  $Ta/Wh[4]: MW_{iGHD} = -2,9 \pm 1,1$  SD(Tabelle 34);  $MW_{NSD} = -2,3 \pm 0,6$  SD(Tabelle 36);  $p_{Ta/Wh} < 0,001$ [97]).

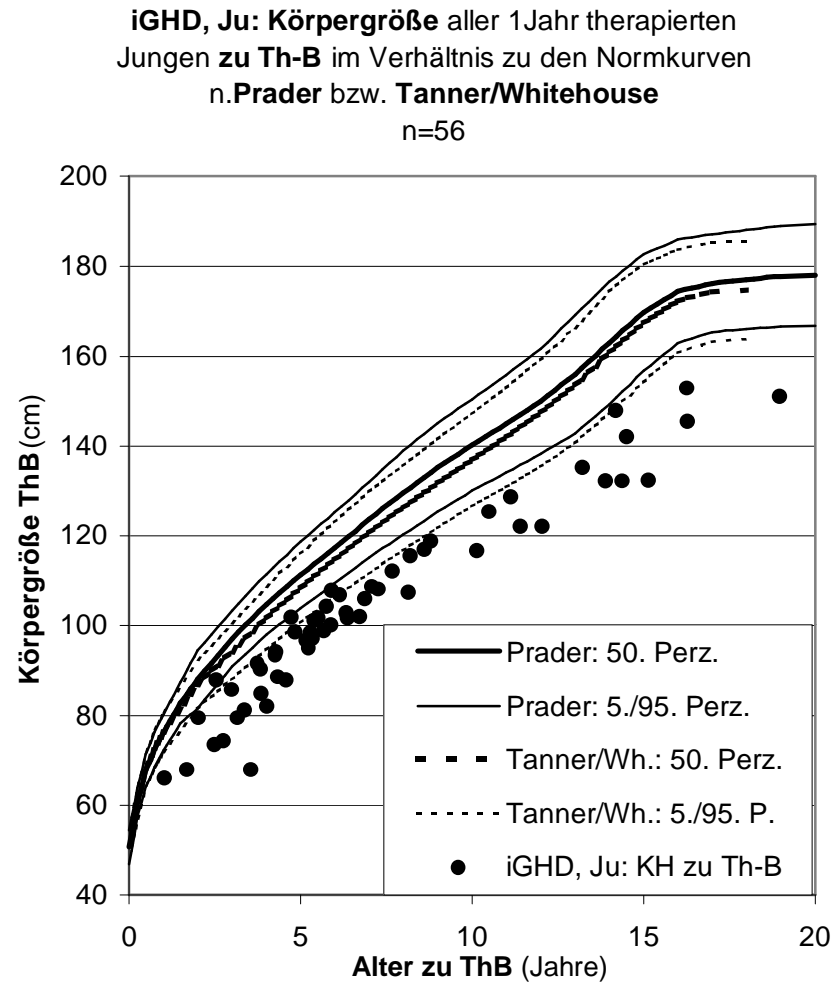
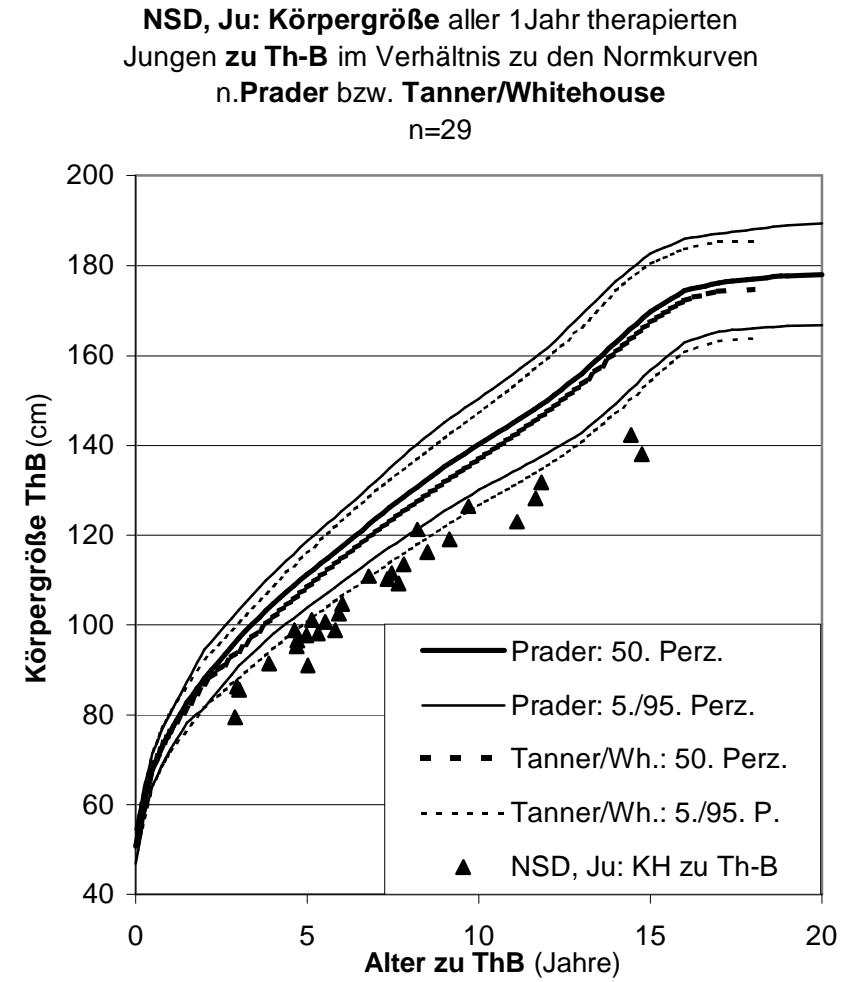
### **3.1.1.1 Korrelation zwischen der Geburtslänge und der Körpergröße zu Therapiebeginn**

Im folgenden wurde die Korrelation zwischen Geburtslänge [SDS] nach Niklasson [62] und Körpergröße [SDS] nach Prader [2] und Tanner/Whitehouse [4] bei Therapiebeginn dargestellt (Abbildung 9, Abbildung 10). Es ergibt sich für beide Diagnosen eine positive Korrelation zwischen erniedrigter Geburtslänge [SDS] nach Niklasson [62] und retardierter Körpergröße [SDS] zu Therapiebeginn, die bei den iGHD-Patienten für die Normwerte nach Tanner/Whitehouse [4]signifikant ist ( $p_{Ta/Wh}=0,02$ ;  $p_{Pr}>0,05$  [97])(Abbildung 9) und bei den NSD-Patienten für die Normwerte nach Prader [2]( $p_{Ta/Wh}>0,05$ ;  $p_{Pr}=0,04$ [97])(Abbildung 10).

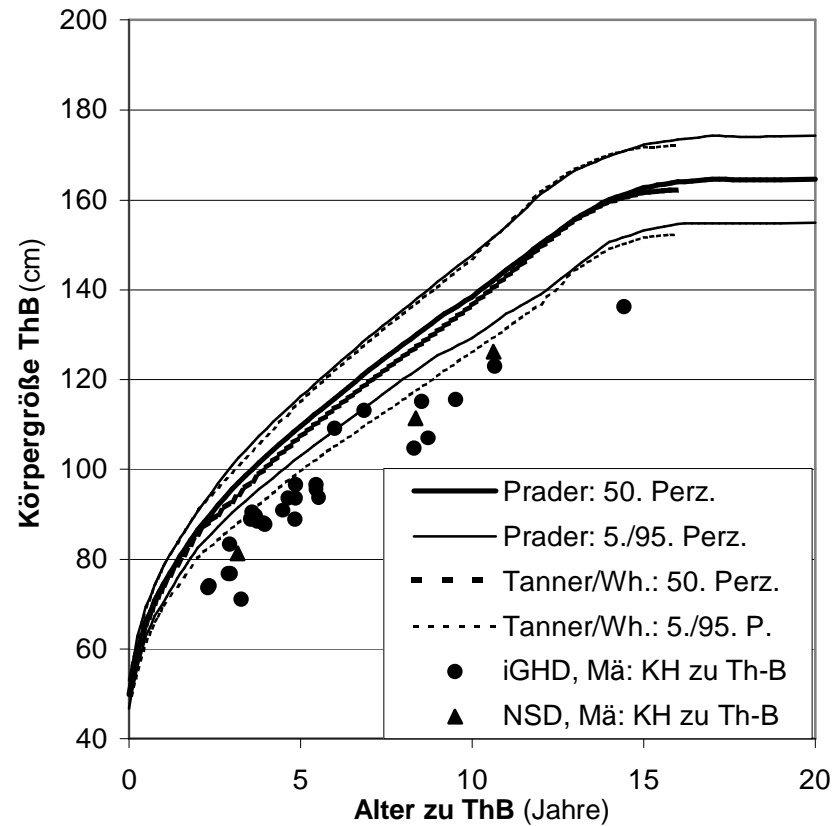
### **3.1.1.2 Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht und der Körpergröße zu Therapiebeginn**

Es wurden gegeneinander dargestellt das Geburtsgewicht [SDS] nach Niklasson [62] und die Körpergröße [SDS] nach Prader [2] und Tanner/Whitehouse [4] zu Therapiebeginn (Abbildung 11, Abbildung 12). Bei beiden Diagnosen besteht eine positive Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht und der Körpergröße zu Therapiebeginn (Abbildung 11, Abbildung 12). Nur im Kollektiv der iGHD-Patienten ist diese Korrelation signifikant (*iGHD*:  $p_{Pr}=0,04$ ;  $p_{Ta/Wh}=0,009$ ; *NSD*:  $p_{Pr}>0,05$ ;  $p_{Ta/Wh}>0,05$ [97]).

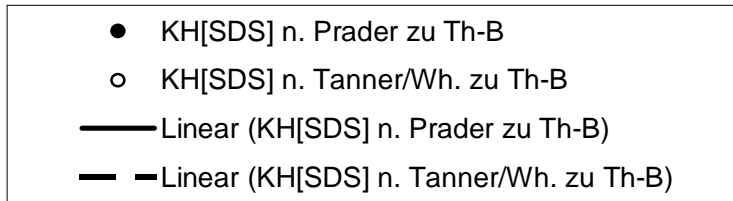
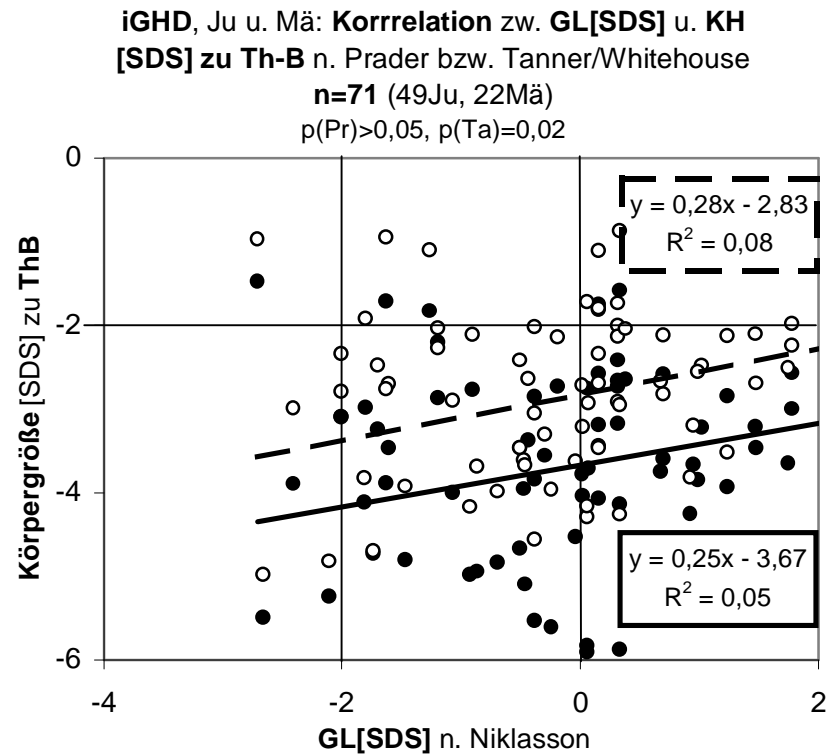


Abbildung 6: Körpergröße zu Therapiebeginn (*iGHD, Ju*)Abbildung 7: Körpergröße zu Therapiebeginn (*NSD, Ju*)

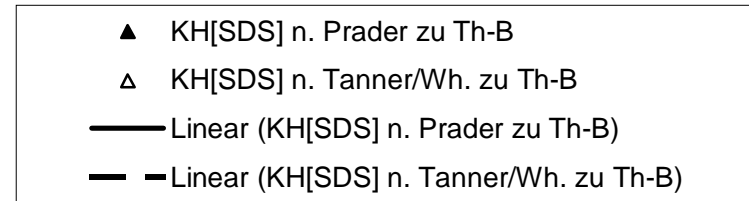
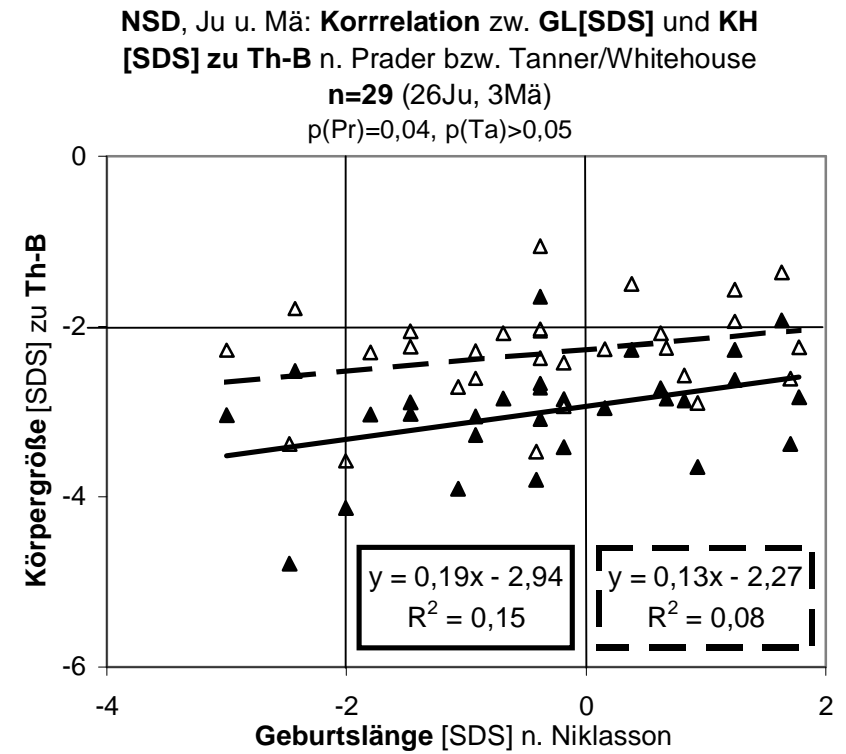
**iGHD u. NSD, Mä: Körpergröße aller 1Jahr  
therapierten Mädchen zu Th-B im Verhältnis zu den  
Normkurven n.Prader bzw. Tanner/Whitehouse  
n=31 (28 iGHD-, 3 NSD-Mädchen)**



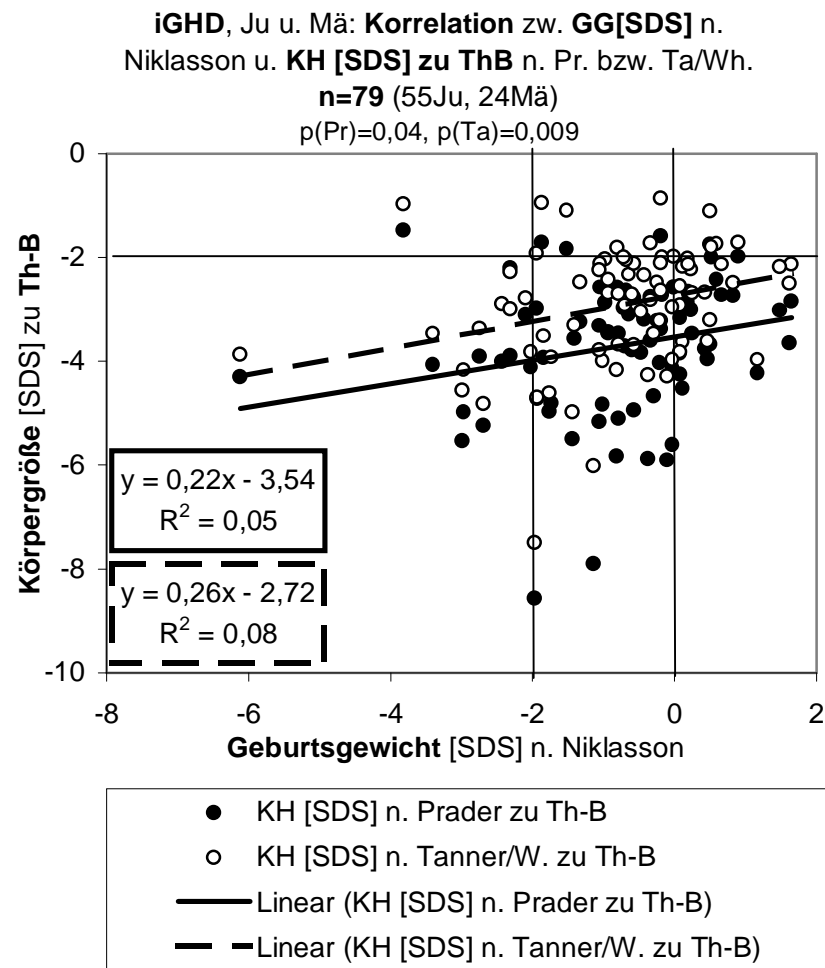
**Abbildung 8: Körpergröße zu Therapiebeginn (iGHD u. NSD, Mä)**



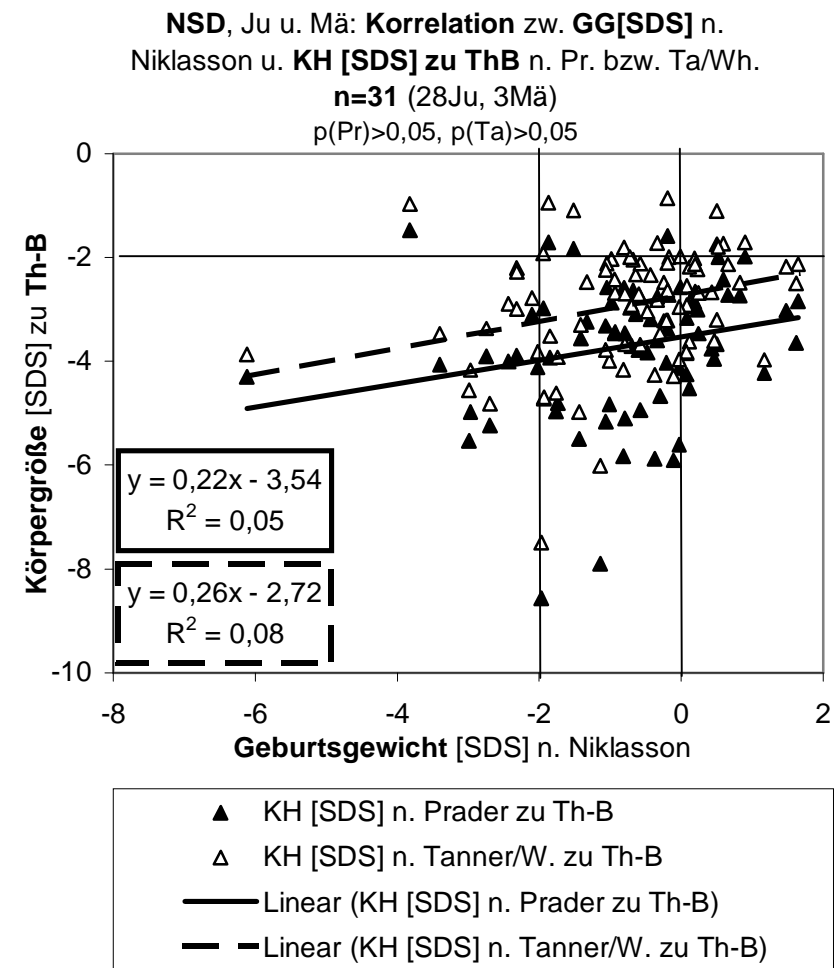
**Abbildung 9: Korrelation zw. GL [SDS] n. Niklasson [62] u. KH [SDS] zu ThB n. Prader [2] bzw. Ta/Wh [3] (iGHD)**



**Abbildung 10: Korrelation zw. GL [SDS] n. Niklasson [62] u. KH [SDS] zu ThB n. Prader [2] bzw. Ta/Wh [3] (NSD)**



**Abbildung 11: Korrelation zw. GG [SDS] n. Niklasson [62] u. KH [SDS] zu ThB n. Prader [2] bzw. Ta/Wh [3] (iGHD)**



**Abbildung 12: Korrelation zw. GG [SDS] n. Niklasson [62] u. KH [SDS] zu ThB n. Prader [2] bzw. Ta/Wh [3] (NSD)**

## 3.1.2 Körpergewicht

Bezüglich des Körpergewichtes liegen zu Therapiebeginn 2 der iGHD-Jungen (4%) zwischen der 50. und der 95. Perzentile nach Prader [2], 10 (18%) zwischen der 5. und der 50. und 44 (79%) unterhalb der 5. (Abbildung 13). 3 der iGHD-Mädchen (11%) liegen zwischen der 5. und der 50. Perzentile nach Prader [2], die übrigen 25 (89%) darunter (Abbildung 15). Es ergibt sich eine Retardierung aller iGHD-Patienten zu Therapiebeginn um  $-2,4\pm 1,1$  SD gegenüber den Normwerten nach Prader [2](Tabelle 37) bzw. um  $-2,2\pm 1,1$  SD gegenüber den Normwerten nach Tanner/Whitehouse [4](Tabelle 38).

Gegenüber den Normperzentilen nach Prader [2] liegen 2 NSD-Jungen (7%) zwischen der 50. und der 95. Perzentile, 10 (35%) zwischen der 5. und der 50. und 17 (57%) unterhalb der 5. (Abbildung 14). Entsprechend liegt 1 NSD-Mädchen (33%) zwischen der 5. und der 50., die anderen beiden (67%) darunter (Abbildung 15). Das Körpergewicht aller NSD-Patienten ist zu Therapiebeginn erniedrigt um  $-2,1\pm 0,7$  SD gegenüber den Normwerten nach Prader [2](Tabelle 39) bzw. um  $-1,4\pm 0,8$  SD gegenüber den Normwerten nach Tanner/Whitehouse [4](Tabelle 40).

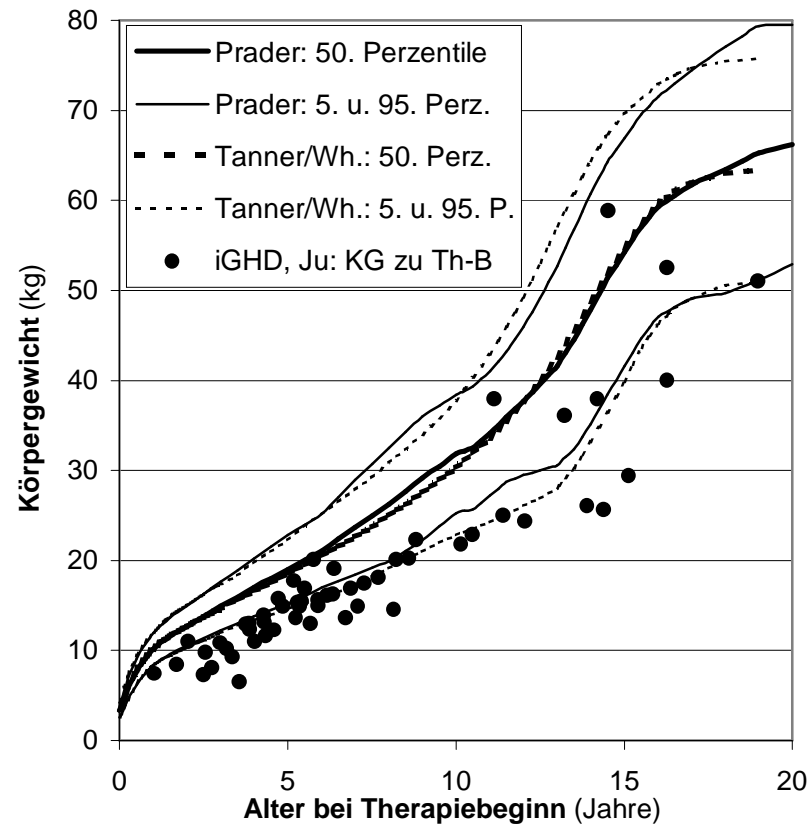
Zu Therapiebeginn unterschieden sich die beiden Diagnosen hinsichtlich des Körpergewichts nicht signifikant ( $p_{Pr}>0,05$ [97](Tabelle 37, Tabelle 39);  $p_{Ta/Wh}>0,05$ [97](Tabelle 38, Tabelle 40)).

### 3.1.2.1 Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht und dem Körpergewicht zu Therapiebeginn

Es wurde die Korrelation zwischen Geburtsgewicht [SDS] nach Niklasson [62](2.1.5.2) und Körpergewicht [SDS] nach Prader [2] und nach Tanner/Whitehouse [4] bei Therapiebeginn dargestellt (Abbildung 16, Abbildung 17). Bei den iGHD-Patienten ist das Geburtsgewicht nach Niklasson [62](2.1.5.2) im Mittelwert um  $-0,8\pm 1,3$  SD gegenüber den Normwerten [62] retardiert, das Körpergewicht zu Therapiebeginn um  $-2,4\pm 1,1$  SD (Prader [2](Tabelle 37)) bzw.  $-2,2\pm 1,1$  SD (Tanner/Whitehouse [4](Tabelle 38))(Abbildung 16). Bei den NSD-Patienten liegt das mittlere Geburtsgewicht [62] bei  $-0,8\pm 1,0$  SD, das Körpergewicht zu Therapiebeginn bei  $-2,0\pm 0,8$  SD (Prader [2](Tabelle 39)) bzw.  $-1,9\pm 0,7$  SD (Tanner/Whitehouse

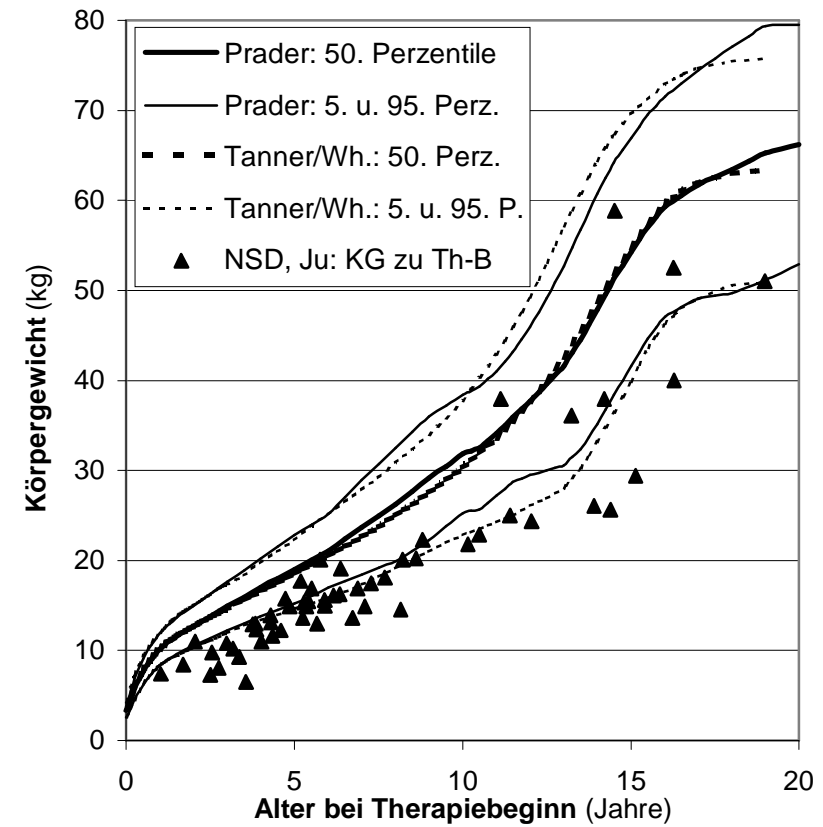
[4](Tabelle 40))(Abbildung 17). Im Kollektiv der iGHD-Patienten ist ein retardiertes Geburtsgewicht n. Niklasson [62](2.1.5.2) signifikant korreliert mit einem zu Therapiebeginn erniedrigten Körpergewicht nach Prader [2](Abbildung 13, Abbildung 15) zw. Tanner/Whitehouse [4](Abbildung 13, Abbildung 15)(*Pr*:  $p=0,04$ ,  $R^2=0,05$ ; *Ta/Wh*:  $p=0,03$ ,  $R^2=0,06$ [97])(Abbildung 16). Bei den NSD-Patienten konnte kein signifikanter Zusammenhang dieser Parameter festgestellt werden (*Pr*:  $p>0,05$ ,  $R^2=0,02$ ; *Ta/Wh*:  $p>0,05$ ,  $R^2=0,00$ [97])(Abbildung 17).

**iGHD, Jungen: KG aller 1 Jahr therapierten Jungen zu Th-B im Verhältnis zu den Normkurven n. Prader bzw. Tanner/Wh. n=56**



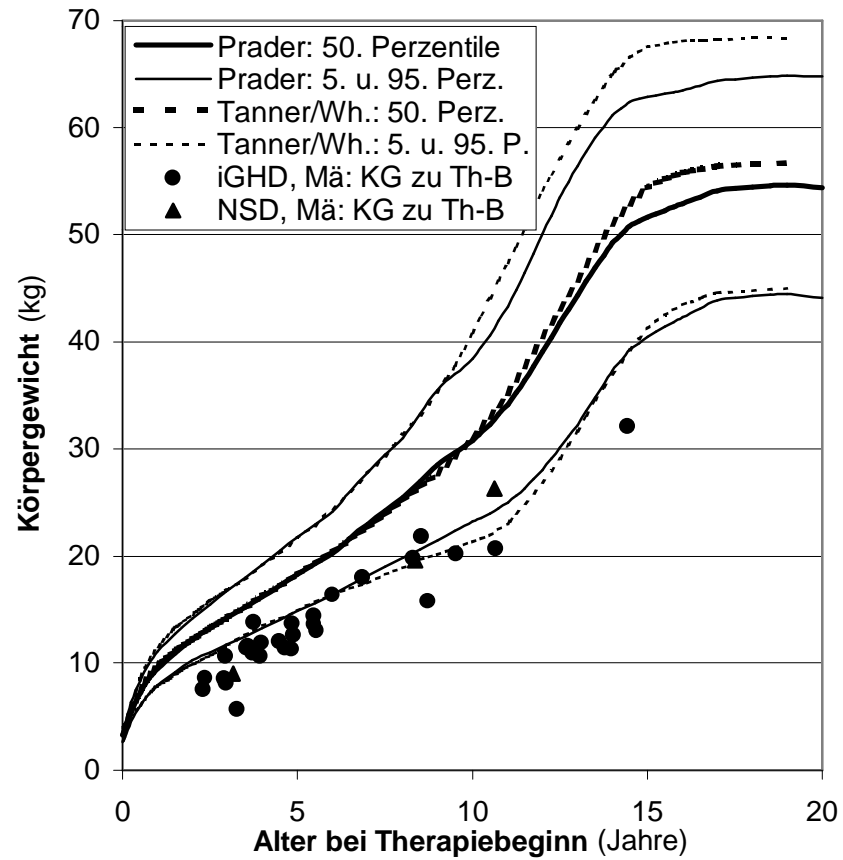
**Abbildung 13: Körpergewicht zu Th-B (iGHD, Ju)**

**NSD, Jungen: KG aller 1 Jahr therapierten Jungen zu Th-B im Verhältnis zu den Normkurven n. Prader bzw. Tanner/Wh. n=29**



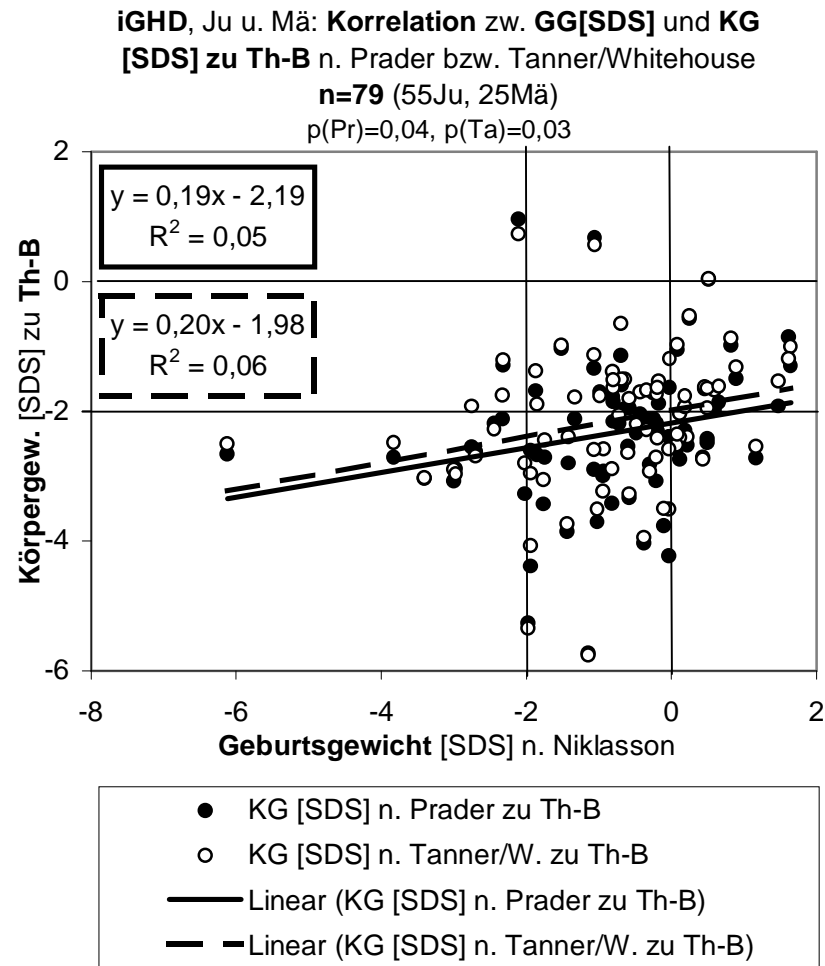
**Abbildung 14: Körpergewicht zu Th-B (NSD, Ju)**

**iGHD u. NSD, Mädchen: KG aller 1 Jahr**  
therapierten Mädchen **zu Th-B** im Verhältnis zu den  
Normkurven n. **Prader** bzw. **Tanner/Wh.**  
iGHD: n=28; NSD: n=3

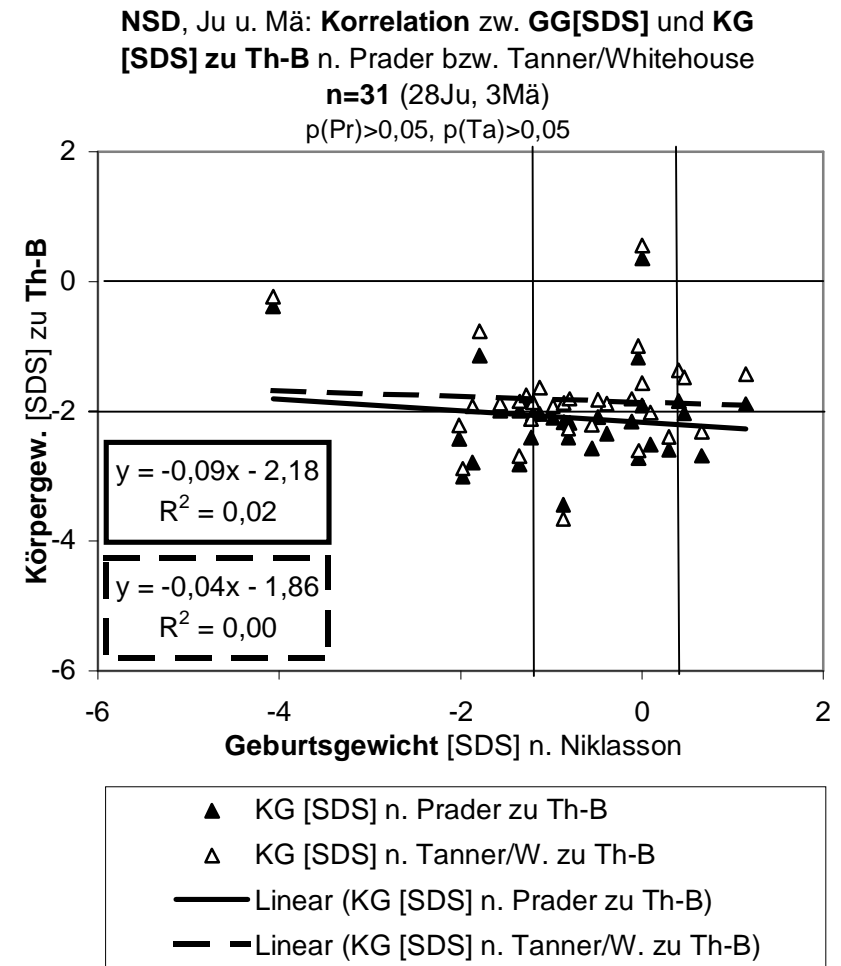


**Abbildung 15: Körpergewicht zu Th-B (iGHD u. NSD, Mä)**





**Abbildung 16 : Korrelation zw. GG [SDS] n. Niklasson [62] u. KG [SDS] zu Th-B n. Prader [2] bzw. Ta/Wh [4] (iGHD)**

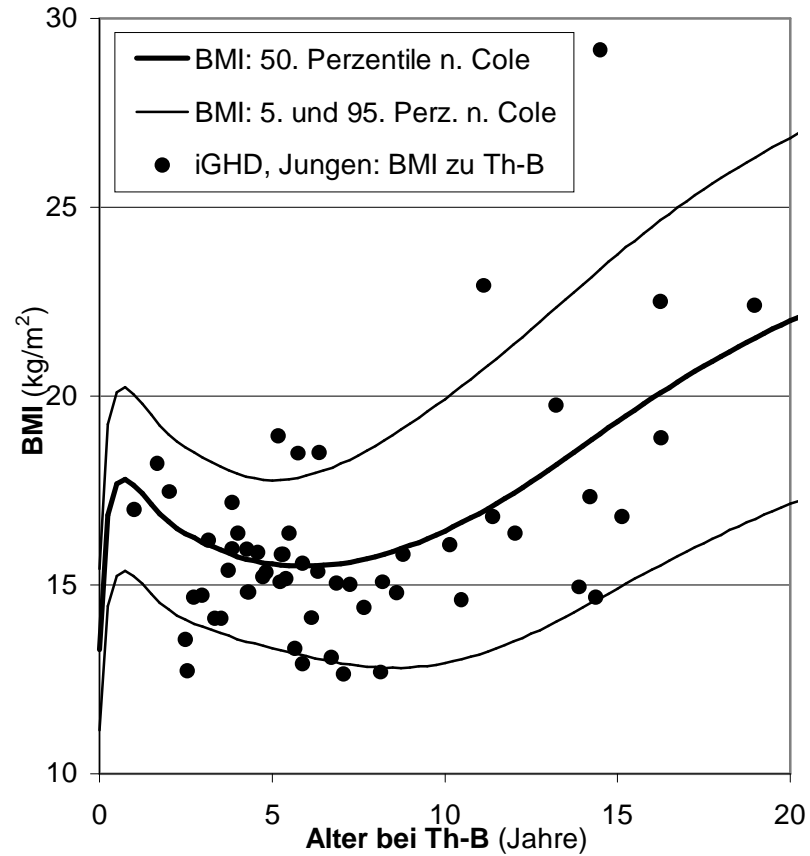


**Abbildung 17: Korrelation zw. GG [SDS] n. Niklasson [62] u. KG [SDS] zu Th-B n. Prader [2] bzw. Ta/Wh [4] (NSD)**

### **3.1.3 Body-Mass-Index**

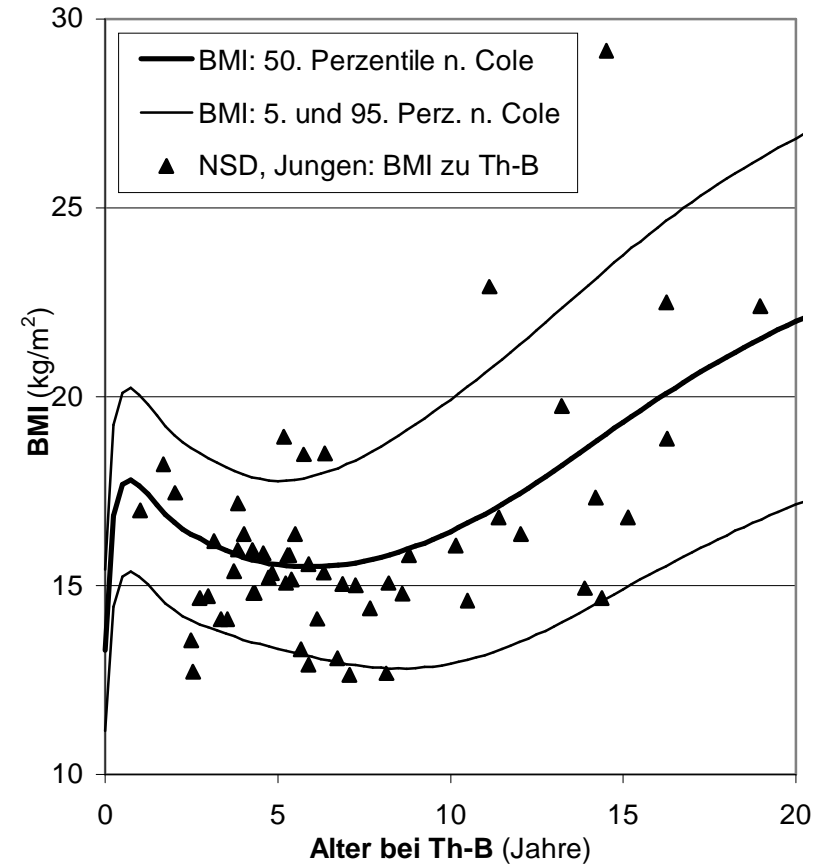
Mit dem Body-Mass-Index n. Cole [91] liegen 5 Jungen aus dem Kollektiv mit der Diagnose iGHD (9%) oberhalb der 95. Perzentile (Abbildung 18, Tabelle 41), alle NSD-Patienten darunter (Abbildung 19, Abbildung 20, Tabelle 42). Innerhalb des Kollektivs iGHD wurde zwischen den Geschlechtern (BMI[SDS]Ju:  $-0,2 \pm 1,2$  SD, BMI[SDS]Mä:  $-0,8 \pm 0,8$  SD) ein signifikanter Unterschied festgestellt ( $p < 0,05$  [97]) (Abbildung 18, Abbildung 20, Tabelle 41). Zwischen den iGHD- und den NSD-Patienten wurde zu Therapiebeginn kein signifikant unterschiedlicher BMI n. Cole [91] festgestellt (Tabelle 41, Tabelle 42).

**iGHD, Jungen: BMI aller 1 Jahr therap. Jungen zu Th-B im Verhältnis zu den Normkurven n. Cole**  
n=56



**Abbildung 18: BMI n. Cole [91] zu Th-B (iGHD, Ju)**

**NSD, Jungen: BMI aller 1 Jahr therapierten Jungen zu Th-B im Verhältnis zu den Normkurven n. Cole**  
n=29



**Abbildung 19: BMI n. Cole [91] zu Th-B (NSD, Ju)**

**iGHD u. NSD, Mädchen: BMI aller 1 Jahr  
therapierten Mädchen zu Th-B im Verhältnis zu den  
Normkurven n. Cole**  
n=32 iGHD: n=28; NSD: n=3

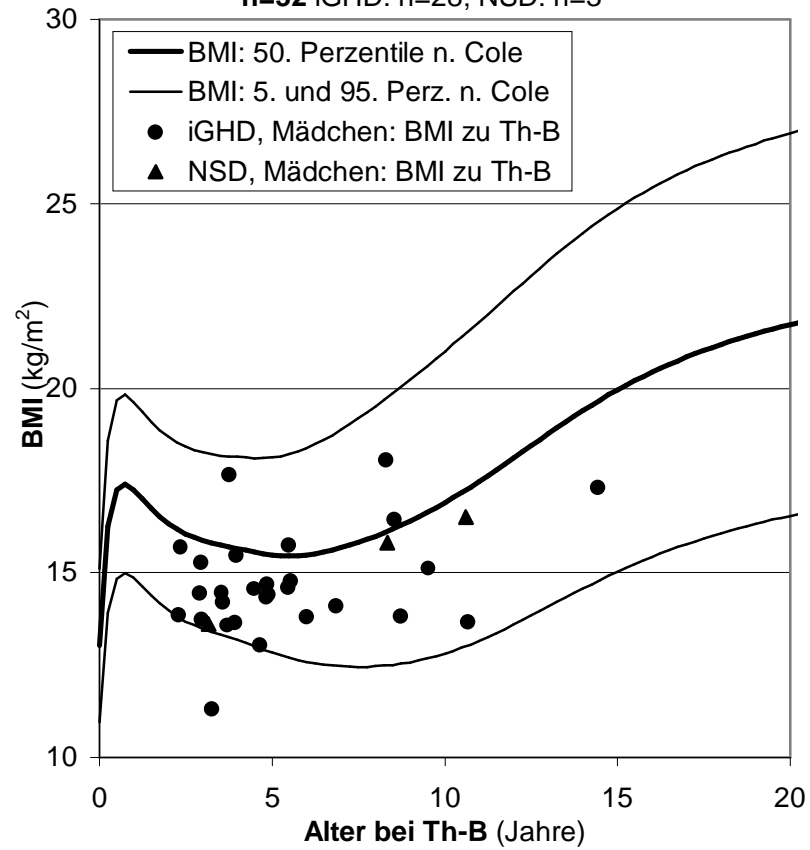
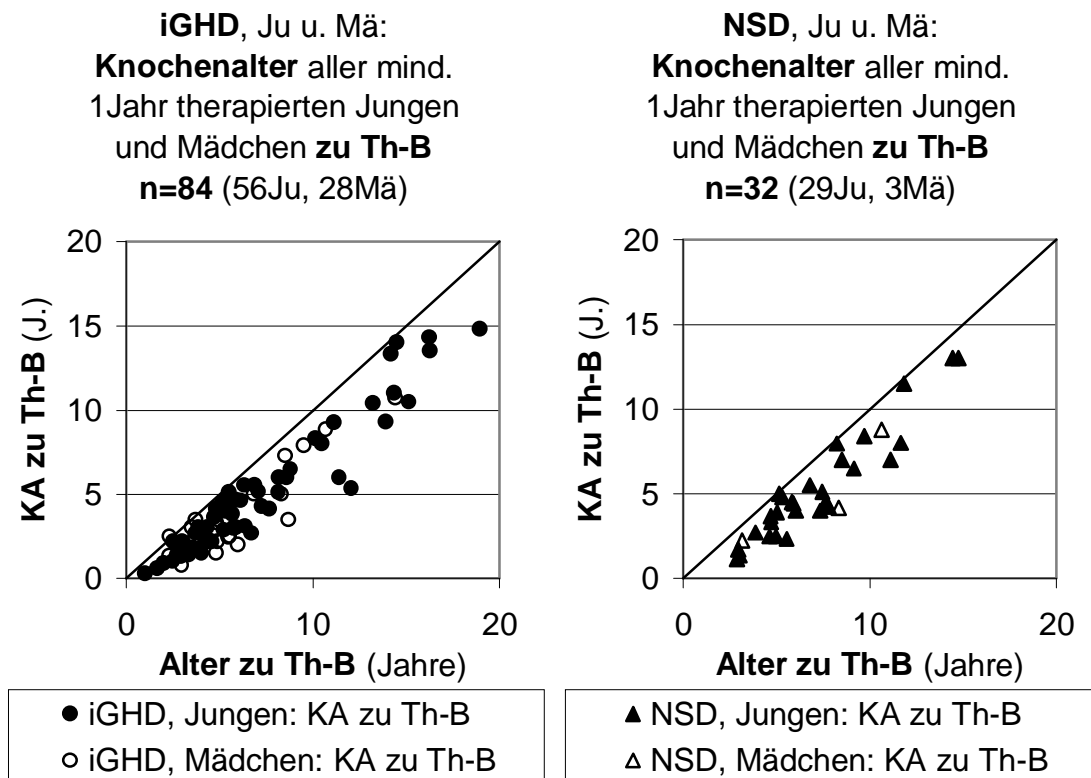


Abbildung 20: BMI n. Cole [91] zu Th-B (iGHD u. NSD, Mä)

### 3.1.4 Knochenalter

Die jeweils zu Therapiebeginn angefertigte Handröntgenaufnahme ergab bei allen Patienten ein gegenüber dem chronologischen Alter erniedrigtes Knochenalter n. Greulich/Pyle [92]: Lediglich ein Mädchen mit der Diagnose iGHD weist ein altersentsprechendes Knochenalter auf (Abbildung 21, Abbildung 22). Das retardierte Knochenalter unterschied sich bei beiden Diagnosen quantitativ nicht signifikant ( $p > 0,05$  [97]).



**Abbildung 21: Knochenalter** n. Greulich/Pyle [92] zu Th-B (*iGHD*)

**Abbildung 22: Knochenalter** n. Greulich/Pyle [92] zu Th-B (*NSD*)

### 3.1.5 IGF-I

Im iGHD-Kollektiv liegen hinsichtlich der IGF-I-Serumkonzentration zu Therapiebeginn 6 Jungen (11%) und 4 Mädchen (14%) zwischen der 5. und der 50. Perzentile n. Schweizer [93], alle anderen (89% d. Jungen, 86% der Mädchen, ges. 88%) liegen unterhalb der 5. Perzentile (Abbildung 23). In der Gruppe mit der Diagnose NSD liegen 4 Jungen (14%) zu Therapiebeginn zwischen der 5. und der 50. Perzentile

nach Schweizer et al. [93], alle anderen Patienten (ges. 87%) liegen unterhalb der 5. Perzentile (Abbildung 24). Bei den NSD-Patienten sind die extrem niedrigen Werte weniger häufig vertreten als bei den iGHD-Patienten (Abbildung 23, Abbildung 24). Mit dem SDS der IGF-I-Serumkonzentration n. Schweizer [93] liegen die iGHD-Patienten (MW:  $-4,9 \pm 2,5$  SD) hoch signifikant ( $p < 0,001$ [97]) niedriger als die NSD-Patienten (MW:  $-3,5 \pm 1,7$  SD)(Tabelle 45, Tabelle 46, Abbildung 23, Abbildung 24).

### **3.1.6 IGFBP-3**

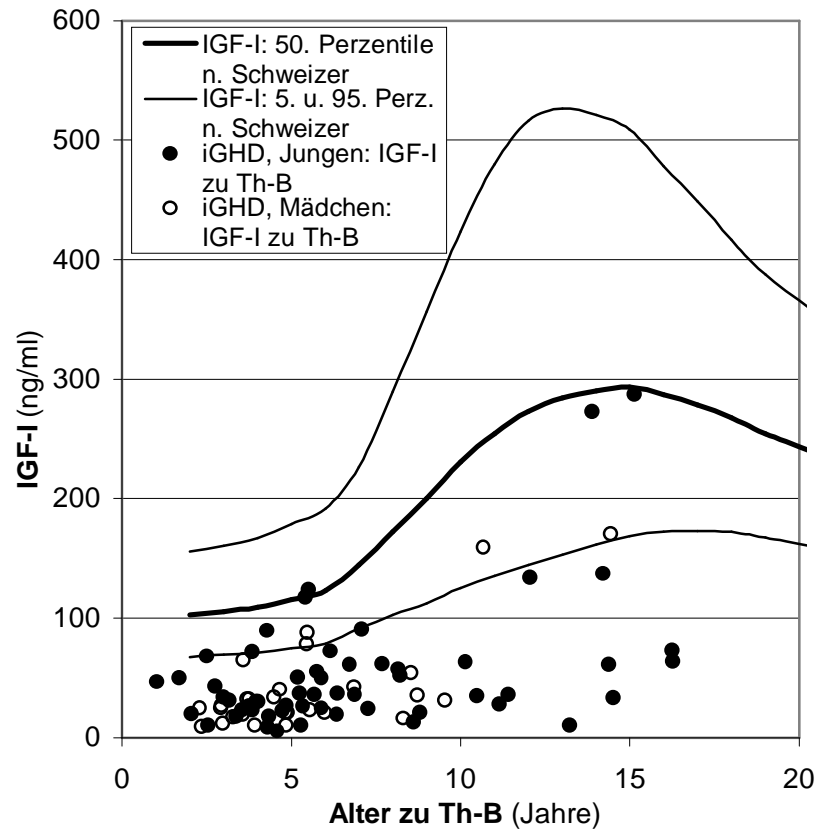
Im Verhältnis zu den Normkurven [93] liegen im Kollektiv der iGHD-Patienten 6 Jungen (7%) und 1 Mädchen (4%) zwischen der 5. und der 50. Perzentile, alle anderen iGHD-Patienten (91%) darunter (Abbildung 25). Im Kollektiv der NSD-Patienten liegen 2 Jungen (7%) oberhalb der 50. Perzentile, 4 Jungen (14%) und 1 Mädchen (33% Mädchen) zwischen der 5. und der 50. Perzentile, alle anderen NSD-Patienten (77%) unterhalb der 5. Perzentile (Abbildung 26). Beim Vergleich der beiden Kollektive hinsichtlich der prätherapeutischen IGFBP-3-Serumkonzentration fällt auf, daß die iGHD-Patienten (MW:  $-3,6 \pm 2,5$  SD) gegenüber den NSD-Patienten (MW:  $-2,5 \pm 1,4$  SD) sehr signifikant niedriger liegen ( $p = 0,0025$ [97])(Tabelle 47, Tabelle 48, Abbildung 25, Abbildung 26).

### **3.1.7 Alkalische Phosphatase (AP)**

Es wurden die Werte der AP-Serumkonzentration in Relation zu den o.g. Normkurven [94](2.1.14.1) dargestellt (Abbildung 27, Abbildung 28, Abbildung 29). Zu Therapiebeginn liegen die Mehrzahl der untersuchten Patienten mit der AP-Serumkonzentration im Normbereich [94](Abbildung 27, Abbildung 28, Abbildung 29). 11 der iGHD-Jungen (20%) weisen eine AP-Serumkonzentration auf, die oberhalb der 95. Perzentile der Normkurven nach Lockitch/Halstead [94] liegt, 2 der iGHD-Jungen (4%) eine, die unterhalb der 5. Perzentile liegt (Abbildung 27). Bei einem der iGHD-Mädchen (4%) wurde eine AP-Serumkonzentration oberhalb der 95. Perzentile, bei einem Mädchen (4%) unterhalb der 5. Perzentile gemessen (Abbildung 29). Bei den Patienten mit NSD wurde bei 6 Jungen (21%) und bei einem Mädchen (33%) zu Therapiebeginn eine AP-Serumkonzentration  $>95.$  Perzentile gemessen (Abbildung 28, Abbildung 29).

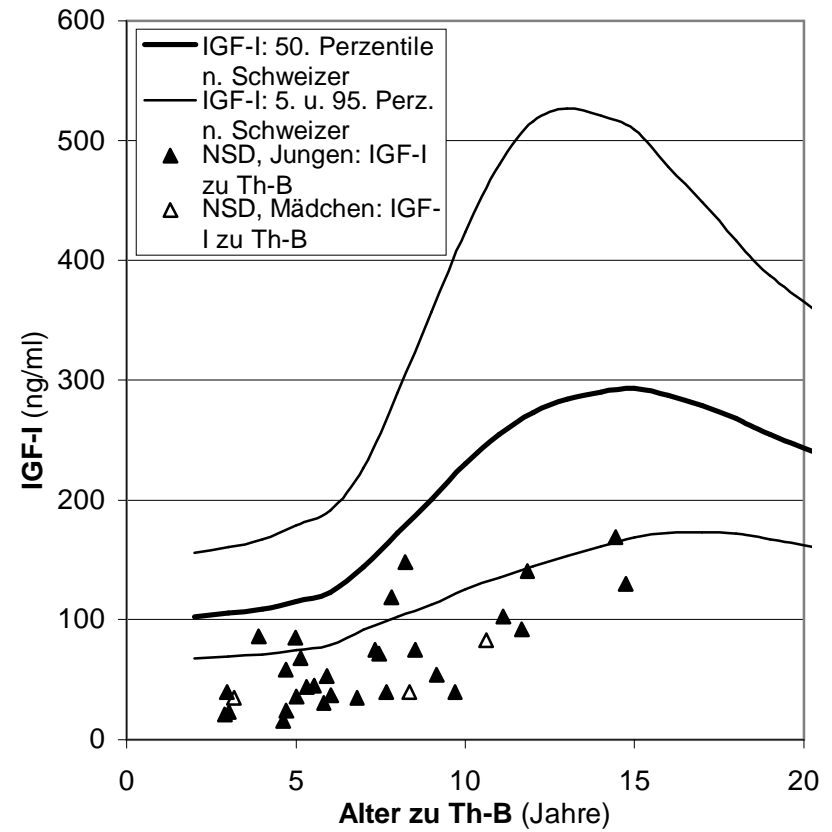
Beide Kollektive liegen im Mittel oberhalb der altersentsprechenden AP-Serumkonzentration ( $MW_{iGHD}$ :  $+0,5 \pm 1,5$  SD;  $MW_{NSD}$ :  $+1,1 \pm 1,7$  SD; Tabelle 49, Tabelle 50). Die Unterschiede zwischen den beiden Diagnosen sind nicht signifikant ( $p > 0,05$ [97]), ebenso sind die Unterschiede zwischen den Geschlechtern innerhalb der beiden Diagnosen nicht signifikant (*iGHD*:  $p > 0,05$ ; *NSD*:  $p > 0,05$ [97]).

**iGHD, Ju u. Mä:** Nicht stimulierte IGF-I-Serum-Konz. aller 1 Jahr therapierten Ju. u. Mä. zu Th-B im Verhältnis zu den Normkurven n. Schweizer  
**n=84** (56Ju, 28Mä)



**Abbildung 23:** IGF-I zu Th-B im Verhältnis zu den Normkurven n. Schweizer [93] (*iGHD*)

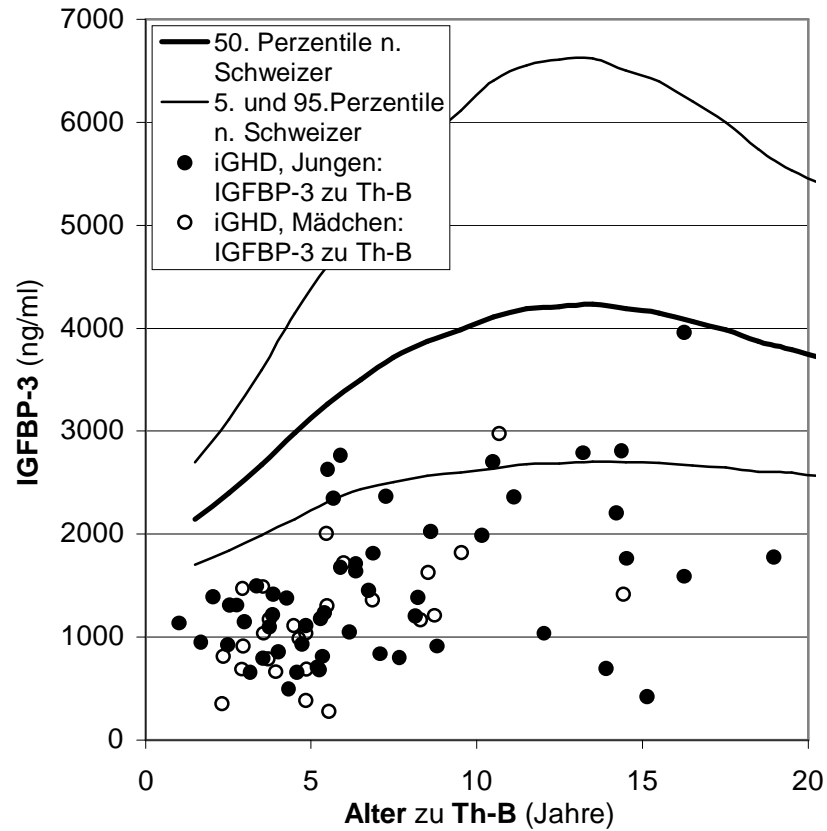
**NSD, Ju u. Mä:** Nicht stimulierte IGF-I-Serum-Konz. aller 1 Jahr therapierten Ju. u. Mä. zu Th-B im Verhältnis zu den Normkurven n. Schweizer  
**n=32** (29Ju, 3Mä)



**Abbildung 24:** IGF-I zu Th-B im Verhältnis zu den Normkurven n. Schweizer [93] (*NSD*)

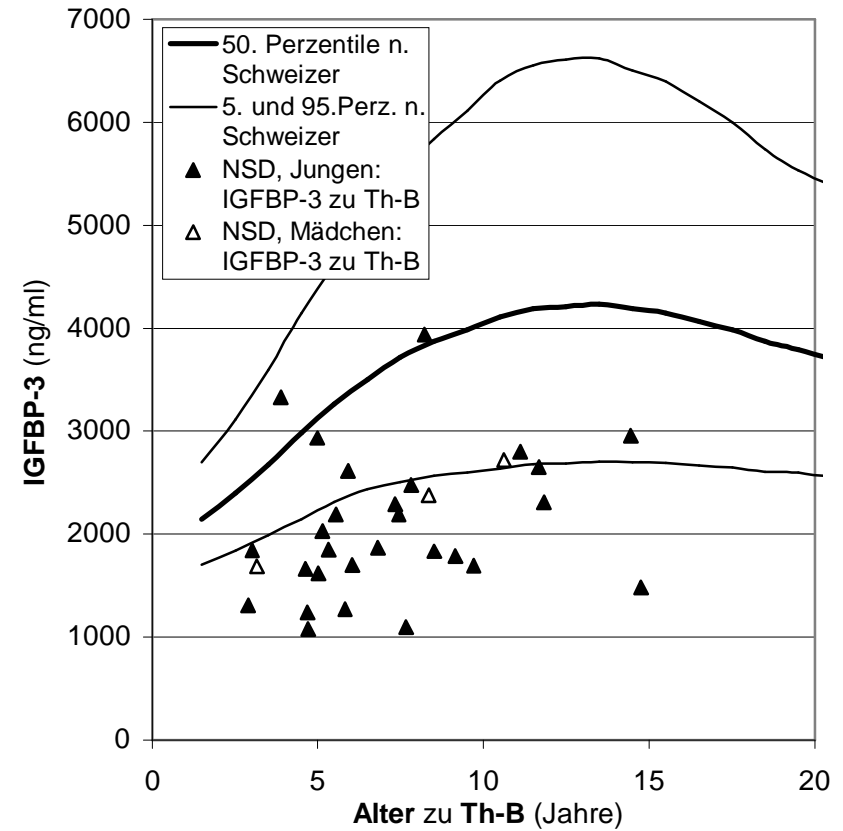


**iGHD, Ju u. Mä: IGFBP-3-Serum-Konz. aller 1 Jahr therap. Ju. u. Mä. zu Th-B im Verhältnis zu den Normkurven n. Schweizer**  
**n=78 (62Ju, 28Mä)**



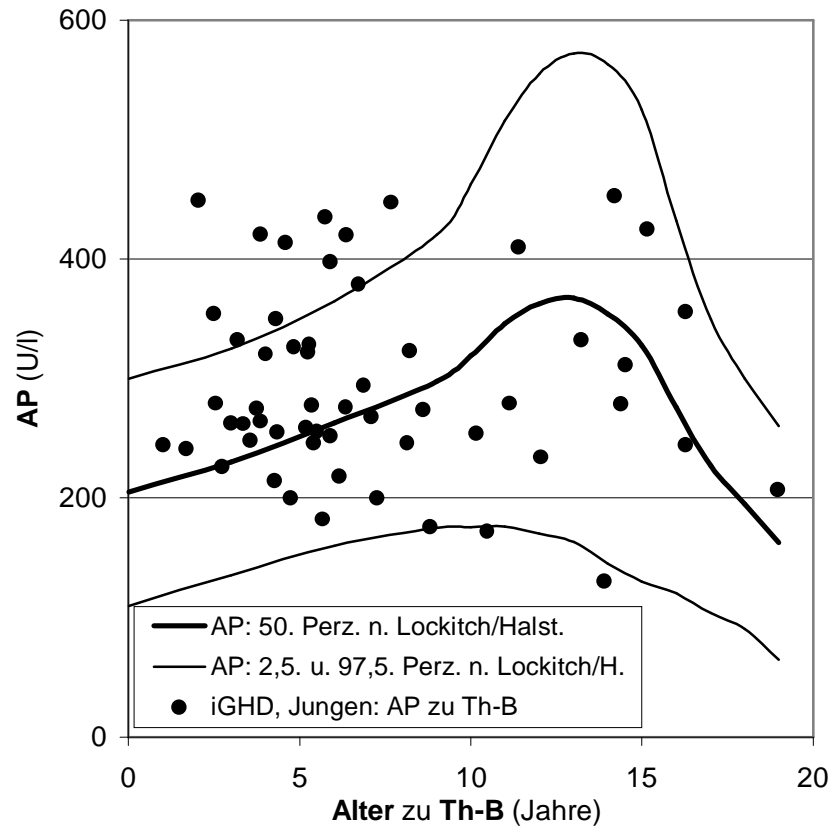
**Abbildung 25: IGFBP-3 zu Th-B im Verhältnis zu den Normkurven n. Schweizer [93] (iGHD)**

**NSD, Ju u. Mä: IGFBP-3-Serum-Konz. aller 1 Jahr therap. Ju. u. Mä. zu Th-B im Verhältnis zu den Normkurven n. Schweizer**  
**n=31 (28Ju, 3Mä)**



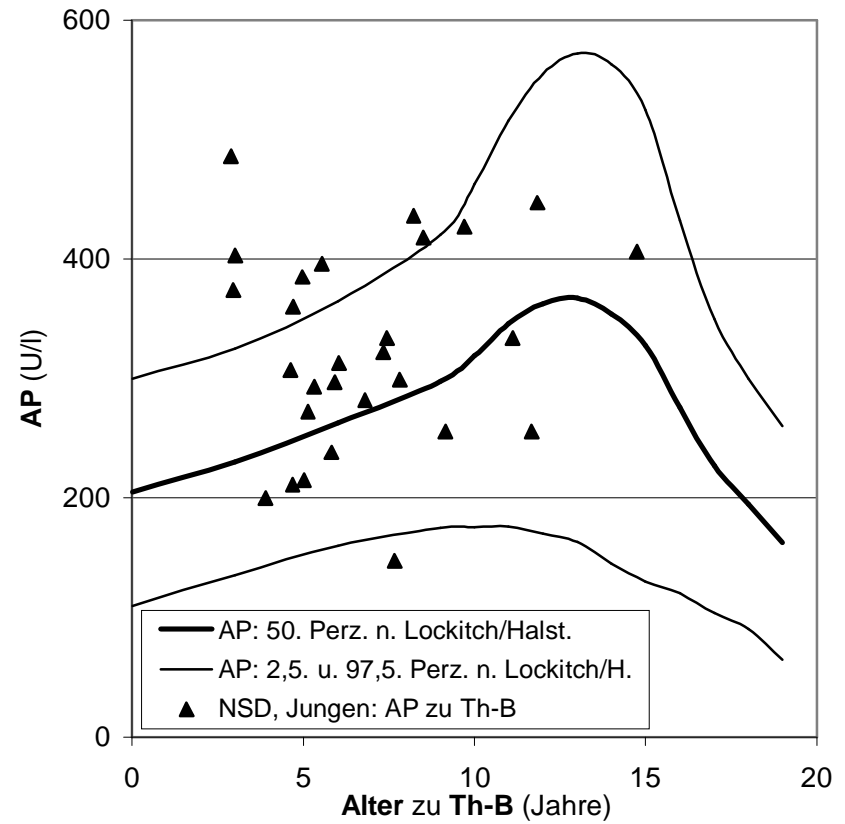
**Abbildung 26: IGFBP-3 zu Th-B im Verhältnis zu den Normkurven n. Schweizer [93] (NSD)**

**iGHD, Ju: AP-Serumkonz. aller 1 Jahr therapierten Jungen zu Th-B im Verhältnis zu den Normkurven n. Lockitch/Halstead n=56**



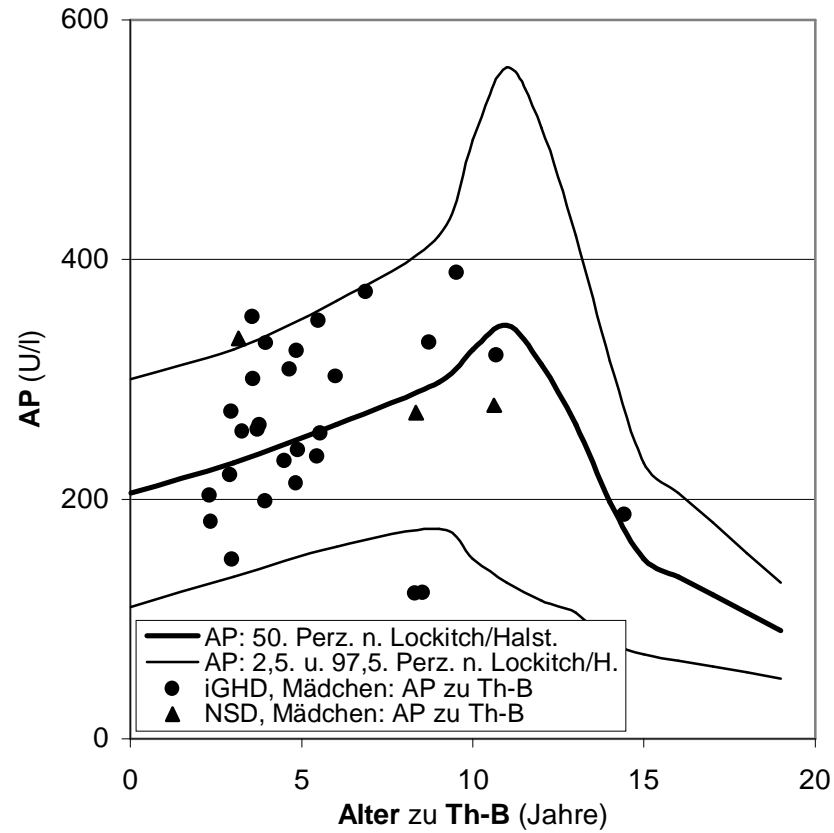
**Abbildung 27: AP zu Th-B im Verhältnis zu den Normkurven n. Lockitch/Halstead [94] (iGHD, Ju)**

**NSD, Ju: AP-Serumkonz. aller 1 Jahr therapierten Jungen zu Th-B im Verhältnis zu den Normkurven n. Lockitch/Halstead n=29**



**Abbildung 28: AP zu Th-B im Verhältnis zu den Normkurven n. Lockitch/Halstead [94] (NSD, Ju)**

**iGHD, Mä: AP-Serumkonz. aller 1 Jahr therapierten Mädchen zu Th-B im Verhältnis zu den Normkurven n. Lockitch/Halstead**  
**n=31 (iGHD:n=28;NSD:n=3)**



**Abbildung 29: AP zu Th-B im Verhältnis zu den Normkurven n. Lockitch/Halstead [94] (iGHD u. NSD, Mä)**

# DAS ERSTE JAHR UNTER GH-SUBSTITUTION

## 3.1.8 Körpergröße

Wie in den bisherigen Betrachtungen wurde die Körpergröße in Beziehung zu den Normperzentilen nach Prader [2] und nach Tanner/Whitehouse [3] untersucht.

### 3.1.8.1 iGHD

Mit der Körpergröße näherten sich die iGHD-Patienten beider Geschlechter während des ersten Jahres unter GH-Therapie der Norm [2, 3] an (Tabelle 33, Tabelle 34, Abbildung 30). Die Mittelwerte der Körpergröße näherten sich bei den Jungen innerhalb des ersten Jahres um  $+0,8\pm 0,6$  SD n. Prader [2] bzw.  $+0,8\pm 0,6$  SD n. Tanner/Wh. [3], bei den Mädchen um  $+1,1\pm 0,8$  SD (Prader) bzw.  $+0,9\pm 0,7$  SD (Tanner/Wh.) der Norm an (Tabelle 33, Tabelle 34). Auch in Bezug auf die Zielgröße ist mit  $+0,9$  SD (Prader) bzw.  $+0,8$  SD (Tanner/Wh.) ein Aufholwachstum festzustellen (Abbildung 31).

Die iGHD-Patienten liegen mit ihrer Körpergröße nach einem Jahr GH-Therapie noch  $-2,8\pm 1,1$  SD (Prader) bzw.  $-2,1\pm 1,0$  SD (Tanner/Whitehouse) unter der Norm (Tabelle 33, Tabelle 34, Abbildung 30). Die Akzelleration des Wachstums in der iGHD-Gruppe gegenüber den Normwerten [2, 3] war in den Intervallen 0-0,25, 0,25-1 und 0-1 Jahre nach Therapiebeginn jeweils hoch signifikant (*Pr u. Ta/Wh:*  $p_{0-0,25}<0,001$ ;  $p_{0,25-1}<0,001$ ;  $p_{0-1}<0,001$ [97]).

<b>iGHD: Körpergröße</b> [SDS] nach Prader [2] im Verlauf des <b>1. Jahres</b> unter GH-Therapie (SD)	m			w			m + w		
n	56			28			84		
Zeitpunkt (Jahre n. Th-B)	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.
Mittelwert	-3,5	-2,7	<b>+0,8</b>	-4,1	-3,0	<b>+1,1</b>	-3,7	-2,8	<b>+0,9</b>
Median	-3,3	-2,6	<b>+0,8</b>	-3,9	-2,9	<b>+0,9</b>	-3,6	-2,7	<b>+0,9</b>
Minimum	-8,6	-6,8	-0,6	-7,9	-5,1	-0,8	-8,6	-6,8	-0,8
Maximum	-1,5	0,3	+3,1	-1,6	-0,9	+3,3	-1,5	0,3	+3,3
Standardabweichung	1,2	1,2	0,6	1,3	0,9	0,8	1,3	1,1	0,7

**Tabelle 33: Körpergröße [SDS] n. Prader [2] (iGHD, 1 Jahr)**

<b>iGHD: Körpergröße</b> [SDS] nach Ta/Wh [3] im Verlauf des <b>1. Jahres</b> unter GH-Therapie (SD)	m			w			m + w		
n	56			28			84		
Zeitpunkt (Jahre n. Th-B)	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.
Mittelwert	-2,9	-2,1	<b>+0,8</b>	-3,0	-2,1	<b>+0,9</b>	-2,9	-2,1	<b>+0,8</b>
Median	-2,7	-2,0	<b>+0,8</b>	-2,8	-2,0	<b>+0,7</b>	-2,7	-2,0	<b>+0,8</b>
Minimum	-7,5	-5,9	-0,7	-6,0	-3,8	-0,7	-7,5	-5,9	-0,7
Maximum	-1,0	0,9	+2,8	-0,9	-0,2	+2,8	-0,9	0,9	+2,8
Standardabweichung	1,1	1,1	0,6	1,1	0,8	0,7	1,1	1,0	0,6

**Tabelle 34: Körpergröße [SDS] n. Tanner/Wh. [3] (iGHD, 1 Jahr)**

### 3.1.8.2 NSD

Im NSD-Kollektiv beträgt die Annäherung an die Norm [2] während des ersten Jahres im Mittelwert +0,7+/-0,4 SD (Tabelle 35). Die Akzelleration des Wachstums gegenüber den Normwerten [2, 3] war bei den NSD-Patienten in den Intervallen 0-0,25, 0,25-1 und 0-1 Jahre nach Therapiebeginn jeweils hoch signifikant (*Pr u. Ta/Wh*:  $p_{0-0,25} < 0,001$ ;  $p_{0,25-1} < 0,001$ ;  $p_{0-1} < 0,001$  [97]).

<b>NSD: Körpergröße [SDS]</b> nach Prader [2] im Verlauf des 1. Jahres unter GH- Therapie (SD)	m			w			m + w		
n	29			3			32		
Zeitpunkt (Jahre n. Th-B)	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.
Mittelwert	-3,0	-2,3	<b>+0,7</b>	-3,8	-2,8	<b>+1,0</b>	-3,0	-2,3	<b>+0,7</b>
Median	-2,9	-2,2	<b>+0,7</b>	-3,9	-3,1	<b>+0,8</b>	-2,9	-2,2	<b>+0,7</b>
Minimum	-4,5	-4,1	-0,1	-4,8	-3,2	+0,7	-4,8	-4,1	-0,1
Maximum	-1,7	-0,6	1,3	-2,7	-2,0	+1,6	-1,7	-0,6	+1,6
Standardabweichung	0,6	0,7	0,3	0,8	0,5	0,4	0,7	0,7	0,4

**Tabelle 35: Körpergröße [SDS] n. Prader [2] (NSD, 1 Jahr)**

<b>iGHD: Körpergröße</b> [SDS] nach Ta/Wh [3] im Verlauf des 1. Jahres unter GH-Therapie (SD)	m			w			m + w		
n	29			3			32		
Zeitpunkt (Jahre n. Th-B)	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.
Mittelwert	-2,3	-1,7	<b>+0,6</b>	-2,7	-2,0	<b>+0,7</b>	-2,3	-1,7	<b>+0,7</b>
Median	-2,3	-1,5	<b>+0,6</b>	-2,7	-2,2	<b>+0,7</b>	-2,3	-1,5	<b>+0,6</b>
Minimum	-3,7	-3,5	-0,7	-3,4	-2,2	+0,5	-3,7	-3,5	-0,7
Maximum	-1,1	0,0	+2,8	-2,1	-1,6	+1,2	-1,1	0,0	+2,8
Standardabweichung	0,6	0,8	0,3	0,5	0,3	0,4	0,6	0,7	0,3

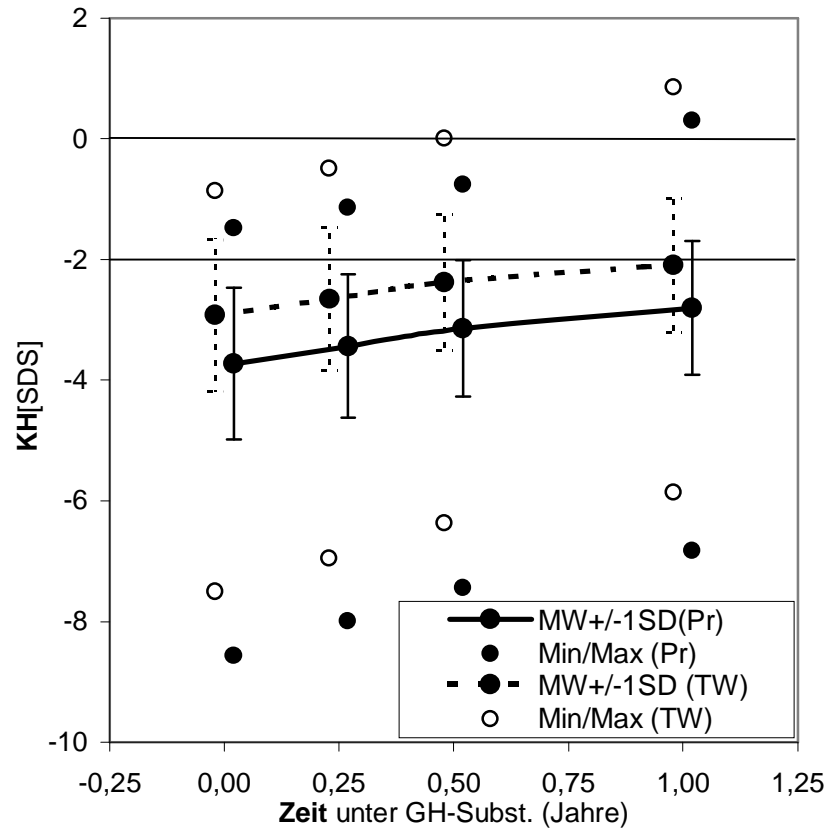
**Tabelle 36: Körpergröße [SDS] n. Tanner/Wh. [3] (NSD, 1 Jahr)**

### 3.1.8.3 Vergleich: iGHD/NSD

Die iGHD-Patienten nähern sich im Verlauf des Beobachtungszeitraumes den Normwerten nach Prader [2] um im Mittelwert  $+0,9 \pm 0,7$  SD an, die NSD-Patienten nur um  $+0,7 \pm 0,4$  SD (Tabelle 33, Tabelle 35). Es errechnet sich ein signifikant schnelleres Wachstum für die iGHD-Patienten ( $p_{\text{Pr}}=0,04[97]$ ). Zu Therapiebeginn sind die iGHD-Patienten jedoch kleiner als die NSD-Patienten (*iGHD*:  $-3,7 \pm 1,3$  SD, *NSD*:

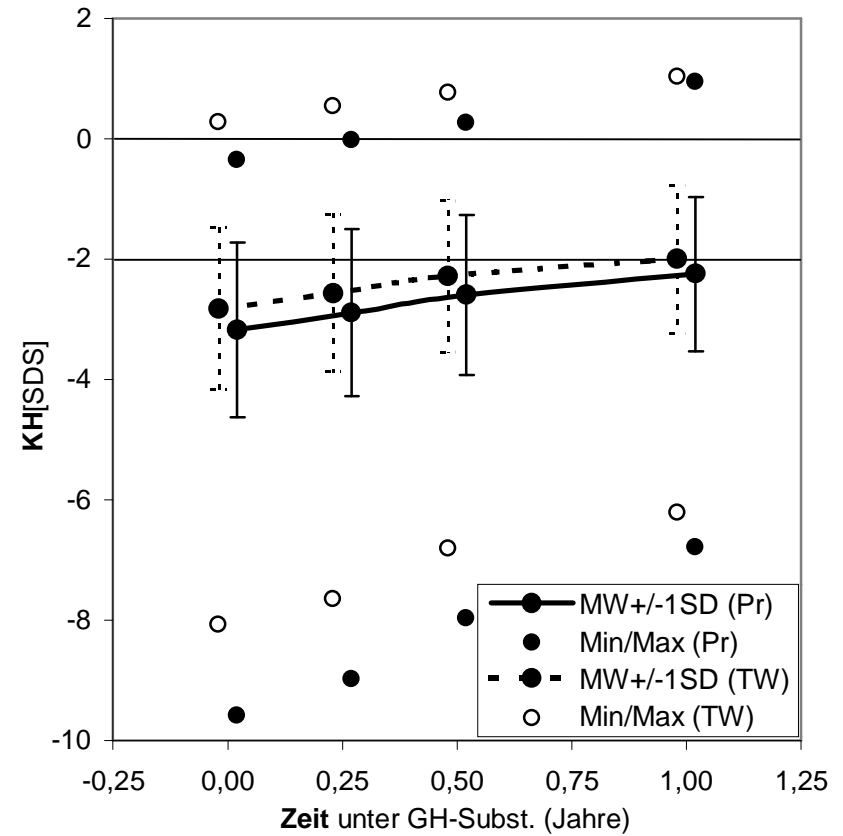
-3,0+/-0,7 SD)(Tabelle 33, Tabelle 35). Das Wachstum während des ersten Jahres (SDS) wurde in Relation gesetzt zur Körpergröße zu Therapiebeginn (Tabelle 33, Tabelle 35): Hierfür ergibt sich zwischen den beiden Diagnosen kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ [97]).

**iGHD, Ju u. Mä: Körpergröße [SDS] n. Prader und n. Tanner/Wh. während des ersten Jahres unter GH-Therapie**  
**n=84 (56 Ju, 28 Mä)**



**Abbildung 30: Körpergröße [SDS] n. Prader [2] und Tanner/Wh. [3] (iGHD, 1 Jahr)**

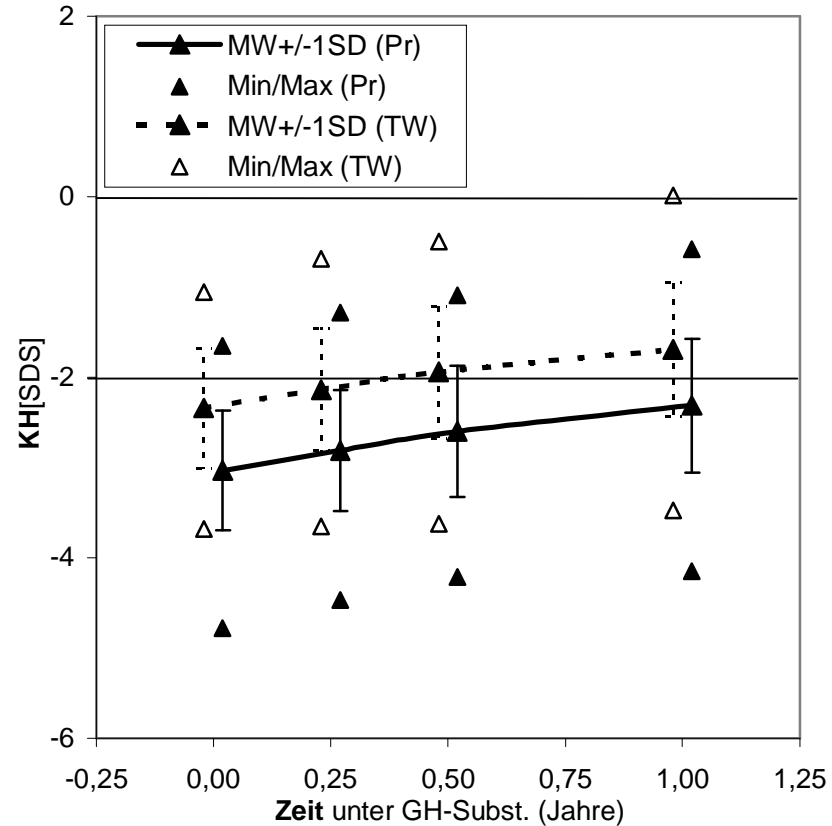
**iGHD, Ju u. Mä: Differenz zw. ZG [SDS] u. KH [SDS] n. Prader und Tanner/Wh. während des ersten Jahres unter GH-Therapie**  
**n=84 (56 Ju, 28 Mä)**



**Abbildung 31: Diff. zw. Zielgröße [SDS] u. Körpergröße [SDS] n. Prader [2] u. Tanner/Wh. [3] (iGHD, 1 Jahr)**

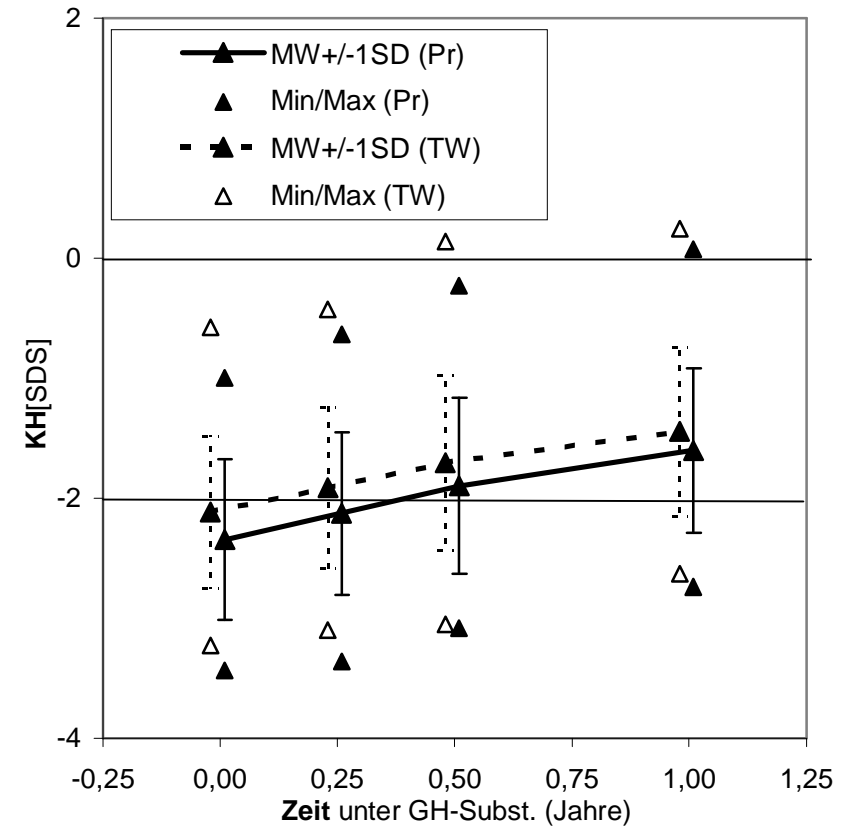


**NSD, Ju u. Mä: Körpergröße [SDS] n. Prader und n. Tanner/Wh. während des ersten Jahres unter GH-Therapie**  
n=32 (29 Ju, 3 Mä)



**Abbildung 32: Körpergröße [SDS] n. Prader [2] und Tanner/Wh. [3] (NSD, 1 Jahr)**

**NSD, Ju u. Mä: Differenz zw. ZG [SDS] u. KH [SDS] n. Prader und Tanner/Wh. während des ersten Jahres unter GH-Therapie**  
n=32 (29 Ju, 3 Mä)



**Abbildung 33: Diff. zw. Zielgröße [SDS] u. Körpergröße [SDS] n. Prader [2] u. Tanner/Wh. [3] (NSD, 1 Jahr)**

### 3.1.9 Körpergewicht

Den folgenden Berechnungen zu Grunde gelegt wurden die Perzentilkurven nach Prader [2] und die nach Tanner/Whitehouse [4].

#### 3.1.9.1 iGHD

Zu Therapiebeginn liegt die Mehrzahl der iGHD-Patienten mit dem Körpergewicht unterhalb der Norm (Abbildung 13, Abbildung 15) mit  $-2,4 \pm 1,1$  SD (n. Prader [2]) bzw.  $-2,2 \pm 1,1$  SD (n. Tanner/Whitehouse [4]) (Tabelle 37, Tabelle 38). Während des ersten Jahres unter GH-Substitution ist im Kollektiv iGHD eine kontinuierliche Annäherung an die jeweilige Norm [2, 4] zu beobachten um  $+0,5 \pm 0,4$  SD (n. Prader [2]) bzw.  $+0,5 \pm 0,5$  SD (n. Tanner/Whitehouse [4]) (Tabelle 37, Tabelle 38). Die Akzelleration der Gewichtszunahme der iGHD-Patienten innerhalb des ersten Jahres ist gegenüber den Normwerten [2, 4] hoch signifikant ( $p_{Pr} < 0,001$ ;  $p_{Ta/Wh} < 0,001$  [97]).

<b>iGHD: Körpergewicht</b> [SDS] nach <b>Prader [2]</b> im Verlauf des <b>1. Jahres</b> unter GH-Therapie (SD)	m			w			m + w		
n	56			28			84		
Zeitpunkt (Jahre n. Th-B)	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.
Mittelwert	-2,2	-1,7	<b>+0,5</b>	-2,7	-2,2	<b>+0,5</b>	-2,4	-1,8	<b>+0,5</b>
Median	-2,2	-1,7	<b>+0,5</b>	-2,6	-2,2	<b>+0,4</b>	-2,4	-1,8	<b>+0,5</b>
Minimum	-5,3	-4,6	-0,4	-5,7	-3,9	-0,2	-5,7	-4,6	-0,4
Maximum	1,0	2,1	+3,1	-0,9	-0,8	+1,8	1,0	2,1	+3,1
Standardabweichung	1,1	1,2	0,5	1,0	0,7	0,5	1,1	1,1	0,4

**Tabelle 37: Körpergewicht [SDS] n. Prader [2] (iGHD, 1 Jahr)**

<b>iGHD: Körpergewicht</b> [SDS] nach <b>Ta/Wh</b> [4] im Verlauf des <b>1. Jahres</b> unter GH-Therapie (SD)	m			w			m + w		
n	56			28			84		
Zeitpunkt (Jahre n. Th-B)	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.
Mittelwert	-1,9	-1,4	<b>+0,5</b>	-2,6	-2,2	<b>+0,5</b>	-2,2	-1,7	<b>+0,5</b>
Median	-1,8	-1,4	<b>+0,4</b>	-2,6	-2,2	<b>+0,3</b>	-2,1	-1,5	<b>+0,4</b>
Minimum	-5,4	-4,4	-0,4	-5,8	-4,3	-0,5	-5,8	-4,4	-0,5
Maximum	0,7	1,8	+2,8	-1,1	-0,8	+1,5	0,7	1,8	+2,8
Standardabweichung	1,0	1,2	0,5	0,9	0,8	0,4	1,1	1,1	0,5

**Tabelle 38: Körpergewicht** [SDS] n. Tanner/Wh. [4] (*iGHD, 1 Jahr*)

### 3.1.9.2 NSD

Die NSD-Patienten zeigen nach einem Jahr GH-Therapie im Mittelwert eine Gewichtszunahme gegenüber dem Therapiebeginn von  $-2,1 \pm 0,7$  SD um  $+0,4 \pm 0,4$  SD auf  $-1,7 \pm 0,8$  SD nach Prader [2] (Tabelle 39, Abbildung 35). Die Gewichtszunahme im NSD-Kollektiv innerhalb des ersten Jahres gegenüber den Normwerten [2, 4] ist hoch signifikant ( $p_{Pr} < 0,001$ ;  $p_{Ta/Wh} < 0,001$  [97]).

<b>NSD: Körpergewicht</b> [SDS] nach <b>Prader</b> [2] im Verlauf des <b>1. Jahres</b> unter GH-Therapie (SD)	m			w			m + w		
n	29			3			32		
Zeitpunkt (Jahre n. Th-B)	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.
Mittelwert	-2,1	-1,7	<b>+0,4</b>	-2,2	-1,6	<b>+0,6</b>	-2,1	-1,7	<b>+0,4</b>
Median	-2,2	-1,8	<b>+0,5</b>	-1,9	-1,7	<b>+0,2</b>	-2,2	-1,8	<b>+0,5</b>
Minimum	-3,3	-3,2	-0,6	-3,4	-2,1	+0,2	-3,4	-3,2	-0,6
Maximum	0,4	0,9	+1,0	-1,2	-1,0	+1,4	0,4	0,9	+1,4
Standardabweichung	0,7	0,8	0,3	0,9	0,4	0,6	0,7	0,8	0,4

**Tabelle 39: Körpergewicht** [SDS] n. Prader [2] (*NSD, 1 Jahr*)

<b>NSD: Körpergewicht</b> [SDS] nach Ta/Wh [4] im Verlauf des 1. Jahres unter GH-Therapie (SD)	m			w			m + w		
	n			n			n		
Zeitpunkt (Jahre n. Th-B)	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.
n	29			3			32		
Mittelwert	-2,1	-1,7	<b>+0,4</b>	-2,2	-1,6	<b>+0,5</b>	-1,9	-1,4	<b>+0,4</b>
Median	-2,2	-1,8	<b>+0,5</b>	-1,9	-1,7	<b>+0,2</b>	-2,2	-1,8	<b>+0,5</b>
Minimum	-3,3	-3,2	-0,7	-3,4	-2,1	0,0	-3,7	-2,9	-0,7
Maximum	0,4	0,9	+1,1	-1,2	-1,0	+1,3	0,6	1,1	+1,3
Standardabweichung	0,7	0,8	0,3	0,9	0,4	0,5	0,7	0,8	0,4

**Tabelle 40: Körpergewicht [SDS] n. Tanner/Wh. [4] (NSD, 1 Jahr)**

### 3.1.9.3 Vergleich: iGHD/NSD

Hinsichtlich der Zunahme des Körpergewichts während des ersten Jahres unter GH-Therapie unterscheiden sich die beiden Kollektive gegenüber beiden Normkurven [2, 4] nicht signifikant ( $p_{Pr} > 0,05$ ;  $p_{Ta/Wh} > 0,05$ [97]).

### 3.1.9.4 Vergleich: Körpergröße/Körpergewicht

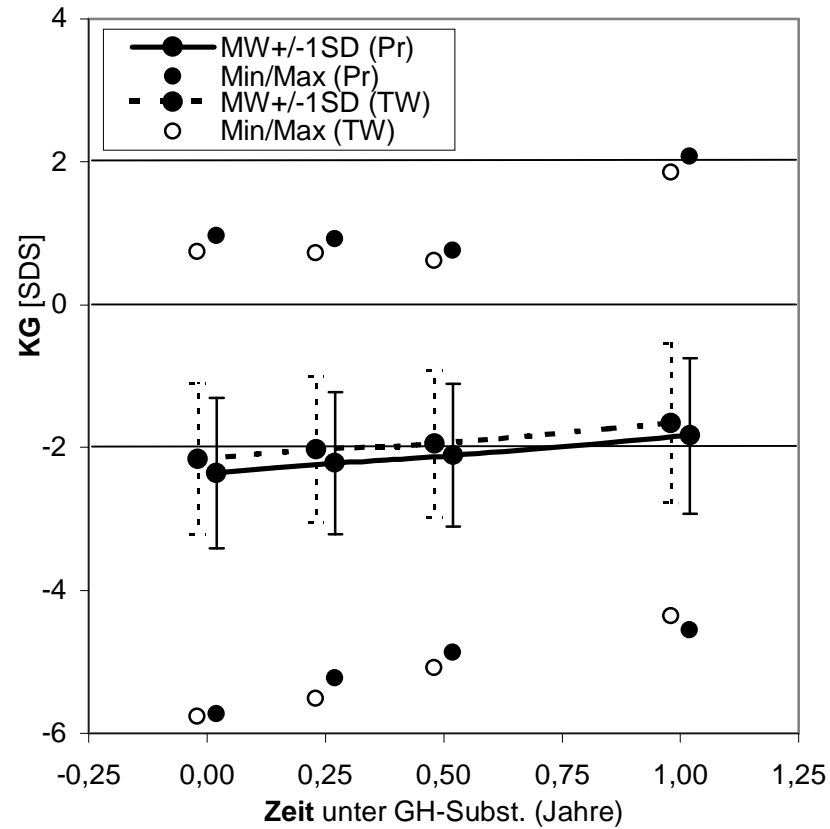
Es wurden die auxologischen Parameter Körpergröße und Körpergewicht während des ersten Jahres unter GH-Therapie verglichen, jeweils gegenüber den verwendeten Normwerten [2, 3, 4].

Die Annäherung an die jeweilige Norm [2, 3, 4] während des ersten Jahres ist in beiden Gruppen für die Körpergröße signifikant größer als für das Körpergewicht (*iGHD*:  $p_{Pr} < 0,001$ ;  $p_{Ta/Wh} < 0,001$ ; *NSD*:  $p_{Pr} = 0,003$ ;  $p_{Ta/Wh} = 0,02$ [97]; Tabelle 33, Tabelle 34, Tabelle 35, Tabelle 36, Tabelle 37, Tabelle 38, Tabelle 39, Tabelle 40, Abbildung 30, Abbildung 32, Abbildung 34, Abbildung 35). In beiden Gruppen besteht eine hoch signifikante Korrelation zwischen der Zunahme der Körpergröße und der Zunahme des Körpergewichts (*iGHD*:  $p_{Pr} < 0,001$ ;  $R^2_{Pr} = 0,37$ ;  $p_{Ta/Wh} < 0,001$ ;  $R^2_{Ta/Wh} = 0,33$ ; *NSD*:  $p_{Pr} < 0,001$ ;  $R^2_{Pr} = 0,33$ ;  $p_{Ta/Wh} < 0,001$ ;  $R^2_{Ta/Wh} = 0,44$  [97]).

Bei beiden Diagnosen und beiden Geschlechtern ist die Körpergröße (SDS) [2, 3] zu Therapiebeginn stärker erniedrigt als das Körpergewicht (SDS) [2, 4](Tabelle 33,

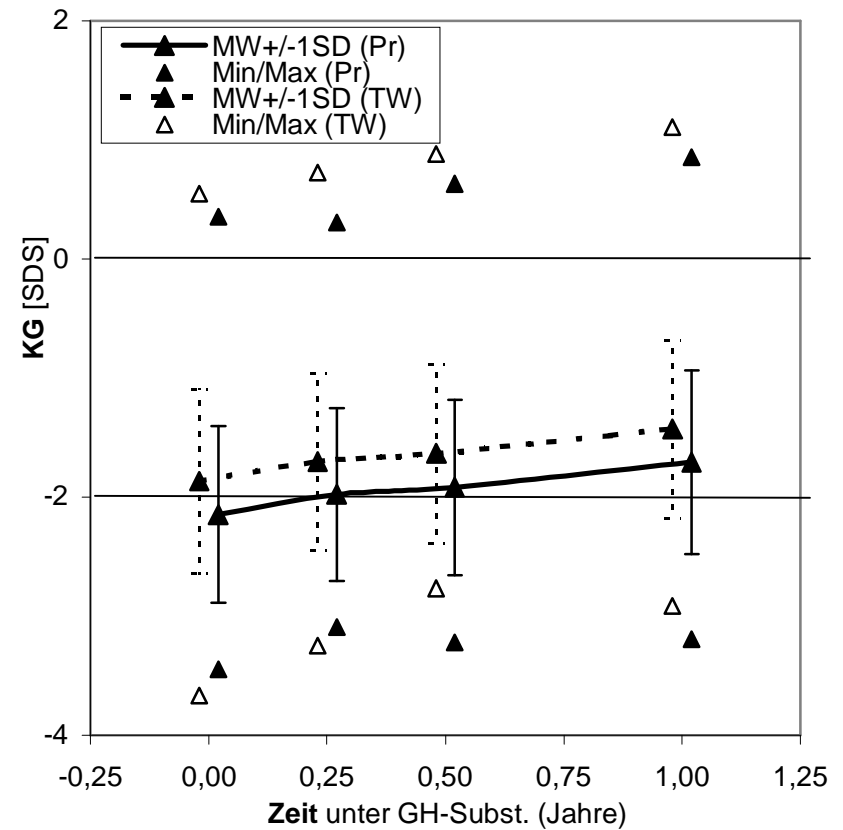
Tabelle 34, Tabelle 35, Tabelle 36, Tabelle 37, Tabelle 38, Tabelle 39, Tabelle 40). Es wurde das Wachstum (SDS) bzw. die Gewichtszunahme (SDS) bezogen auf die Körpergröße (SDS) bzw. das Körpergewicht (SDS) zu Therapiebeginn: z.B. {Differenz KH zwischen ThB und 1 Jahr}/KH ThB. Für die so gewonnenen Werte wurden die gleichen Zusammenhänge geprüft für die SDS-Werte: Es ergab sich nur für die NSD-Patienten für die Normwerte n. Tanner/Whitehouse [3, 4] ein signifikanter Zusammenhang (*iGHD*:  $p_{Pr} > 0,05$ ;  $p_{Ta/Wh} > 0,05$ ; *NSD*:  $p_{Pr} > 0,05$ ;  $p_{Ta/Wh} = 0,045$  [97]). Eine signifikante Korrelation zwischen den Werten für Körpergröße und -gewicht wurde nicht festgestellt (*iGHD*:  $p_{Pr} > 0,05$ ;  $R^2_{Pr} = 0,00$ ;  $p_{Ta/Wh} > 0,05$ ;  $R^2_{Ta/Wh} = 0,00$ ; *NSD*:  $p_{Pr} > 0,05$ ;  $R^2_{Pr} = 0,06$ ;  $p_{Ta/Wh} > 0,05$ ;  $R^2_{Ta/Wh} = 0,03$  [97]).

**iGHD, Ju u. Mä: Körpergewicht [SDS] n. Prader und n. Tanner/Wh. während des ersten Jahres unter GH-Therapie**  
**n=84 (56Ju, 28Mä)**



**Abbildung 34: Körpergewicht [SDS] n. Prader [2] und Tanner/Wh. [4] (iGHD, 1 Jahr)**

**NSD, Ju u. Mä: Körpergewicht [SDS] n. Prader und n. Tanner/Wh. während des ersten Jahres unter GH-Therapie**  
**n=32 (29Ju, 3Mä)**



**Abbildung 35: Körpergewicht [SDS] n. Prader [2] und Tanner/Wh. [4] (NSD, 1 Jahr)**

### 3.1.10 Body-Mass-Index

Den folgenden Berechnungen wurden die von Cole angegebenen Normwerte [91] zu Grunde gelegt.

#### 3.1.10.1 iGHD

Der BMI[SDS] verändert sich im Mittelwert während des ersten Jahres unter GH-Therapie bei allen iGHD-Patienten mit  $0 \pm 0,5$  SD praktisch nicht (Tabelle 41, Abbildung 36).

<b>iGHD: Body-Mass-Index [SDS] nach Cole [91] im Verlauf des 1. Jahres unter GH-Therapie (SD)</b>	m			w			m + w		
n	56			28			84		
Zeitpunkt (Jahre n. Th-B)	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.
Mittelwert	-0,2	-0,2	<b>0,0</b>	-0,8	-0,8	<b>-0,1</b>	-0,4	-0,4	<b>0,0</b>
Median	-0,3	-0,3	<b>0,0</b>	-0,8	-0,8	<b>-0,2</b>	-0,4	-0,6	<b>-0,1</b>
Minimum	-2,6	-2,8	-1,2	-3,1	-1,9	-1,1	-3,1	-2,8	-1,2
Maximum	3,8	3,0	+2,4	1,3	0,6	+1,2	3,8	3,0	+2,4
Standardabweichung	1,2	1,1	0,5	0,8	0,6	0,6	1,1	1,0	0,5

**Tabelle 41: BMI [SDS] n. Cole [91] (iGHD, 1 Jahr)**

### 3.1.10.2 NSD

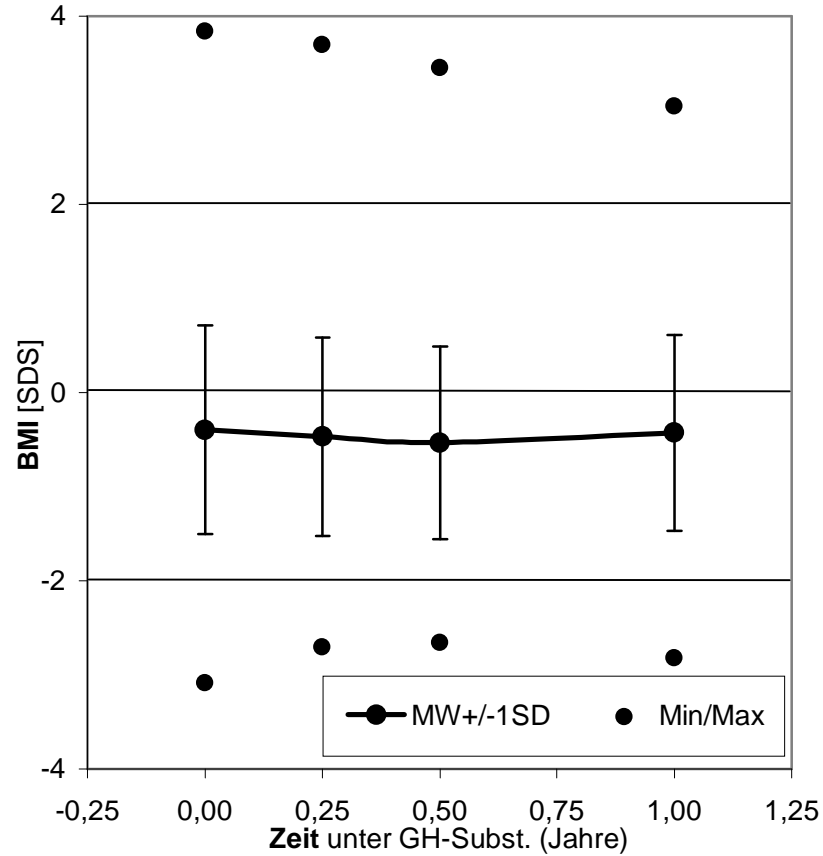
Der Mittelwert des BMI[SDS] ändert sich während des ersten Jahres unter GH-Therapie bei allen NSD-Patienten um  $+0,1 \pm 0,4$  SD (Tabelle 42, Abbildung 37).

<b>NSD: Body-Mass-Index</b> [SDS] nach Cole [91] im Verlauf des 1. Jahres unter GH-Therapie (SD)	m			w			m + w		
	n			3			32		
Zeitpunkt (Jahre n. Th-B)	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.
Mittelwert	-0,6	-0,6	<b>0,0</b>	-0,6	-0,4	<b>+0,2</b>	-0,6	-0,6	<b>+0,1</b>
Median	-0,9	-0,7	<b>0,0</b>	-0,3	-0,4	<b>0,0</b>	-0,9	-0,6	<b>0,0</b>
Minimum	-2,5	-1,7	-0,7	-1,5	-0,6	-0,3	-2,5	-1,7	-0,7
Maximum	1,6	1,7	+1,0	-0,1	-0,2	+0,9	1,6	1,7	+1,0
Standardabweichung	1,0	0,8	0,4	0,6	0,1	0,5	0,9	0,8	0,4

**Tabelle 42: BMI [SDS] n. Cole [91] (NSD, 1 Jahr)**

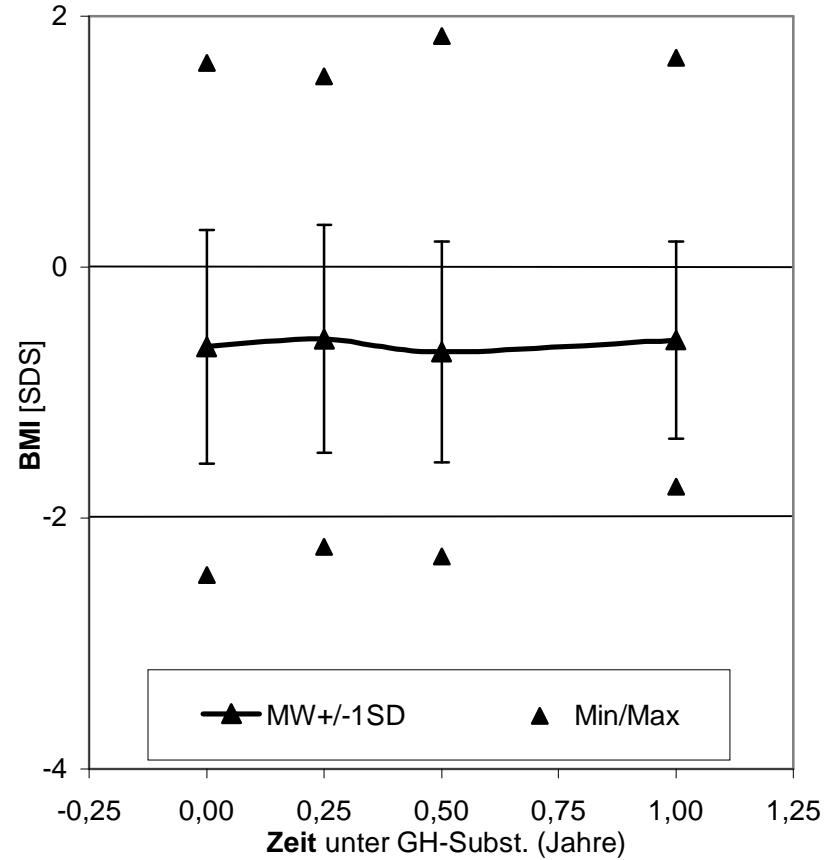


**iGHD, Ju u. Mä: Body-Mass-Index [SDS] n. Cole während des 1. Jahres unter GH-Therapie n=84 (56Ju, 28Mä)**



**Abbildung 36: BMI [SDS] n. Cole [91] (iGHD, 1 Jahr)**

**NSD, Ju u. Mä: Body-Mass-Index [SDS] n. Cole während des 1. Jahres unter GH-Therapie n=32 (29Ju, 3Mä)**



**Abbildung 37: BMI [SDS] n. Cole [91] (NSD, 1 Jahr)**

### 3.1.11 Knochenalter

Es wurde die Differenz zwischen dem Knochenalter nach Greulich/Pyle [92] und dem chronologischen Alter zum entsprechenden Untersuchungszeitpunkt errechnet.

#### 3.1.11.1 iGHD

Von einem im Mittelwert um  $-2,1 \pm 1,2$  Jahren gegenüber dem chronologischen Alter retardierten Knochenalter [92] zu Therapiebeginn ausgehend ist während des ersten Jahres unter GH-Therapie eine geringfügige Retardierung auf  $-2,2 \pm 1,2$  Jahre festzustellen (Tabelle 43, Abbildung 38). Diese Retardierung ist signifikant ( $p=0,04$ [97]).

<b>iGHD: Diff. zw. Knochenalter [92] u. chronolog. Alter während des 1. Jahres unter GH-Ther. (J.)</b>	m			w			m + w		
	n	56			28			84	
Zeitpunkt (Jahre n. Th-B)	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.
Mittelwert	-2,1	-2,3	<b>-0,2</b>	-2,1	-2,1	<b>0,0</b>	-2,1	-2,2	<b>-0,1</b>
Median	-1,9	-2,1	<b>-0,2</b>	-1,9	-2,0	<b>0,0</b>	-1,9	-2,1	<b>-0,1</b>
Minimum	-6,7	-6,2	-1,6	-5,2	-4,0	-0,8	-6,7	-6,2	-1,6
Maximum	-0,4	-0,3	+2,1	0,2	0,3	+1,7	0,2	0,3	+2,1
Standardabweichung	1,3	1,3	0,5	1,1	1,1	0,5	1,2	1,2	0,5

**Tabelle 43: Differenz zw. Knochenalter [92] und chronologischem Alter (iGHD, 1 Jahr)**

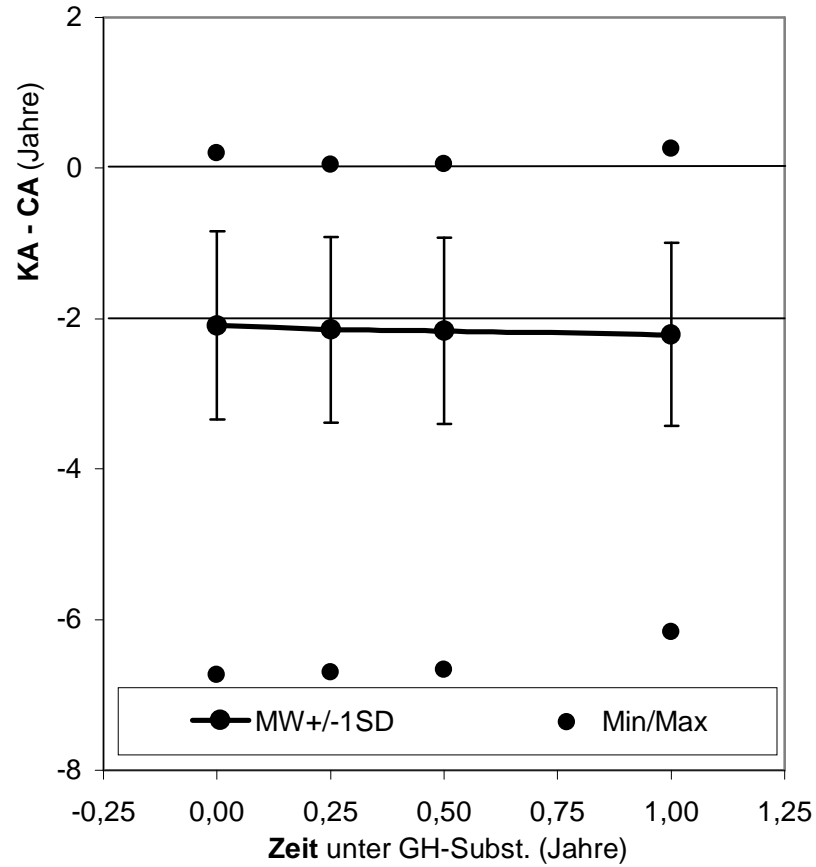
#### 3.1.11.2 NSD

Das Knochenalter [92] ist bei den NSD-Patienten zu Therapiebeginn im Mittelwert um  $-1,9 \pm 1,1$  Jahre gegenüber dem chronologischen Alter retardiert (Tabelle 44). Innerhalb des ersten Jahres der GH-Therapie wurde eine nicht signifikante Akzelleration ( $p>0,05$ [97]) um  $+0,1 \pm 0,6$  Jahre festgestellt (Tabelle 44, Abbildung 39).

<b>NSD: Diff. zw. Knochenalter [92] u. chronolog. Alter während des 1. Jahres unter GH-Ther. (J.)</b>	m			w			m + w		
	n	29			3			32	
Zeitpunkt (Jahre n. Th-B)	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.
Mittelwert	-1,8	-1,8	<b>+0,1</b>	-2,3	-2,2	<b>+0,1</b>	-1,9	-1,8	<b>+0,1</b>
Median	-1,5	-1,5	<b>+0,1</b>	-1,8	-1,0	<b>+0,1</b>	-1,6	-1,4	<b>+0,1</b>
Minimum	-4,1	-4,4	-2,1	-4,2	-4,9	-0,7	-4,2	-4,9	-2,1
Maximum	-0,1	0,3	+1,0	-0,9	-0,8	+0,9	-0,1	0,3	+1,0
Standardabweichung	1,0	1,2	0,6	1,4	1,9	0,6	1,1	1,3	0,6

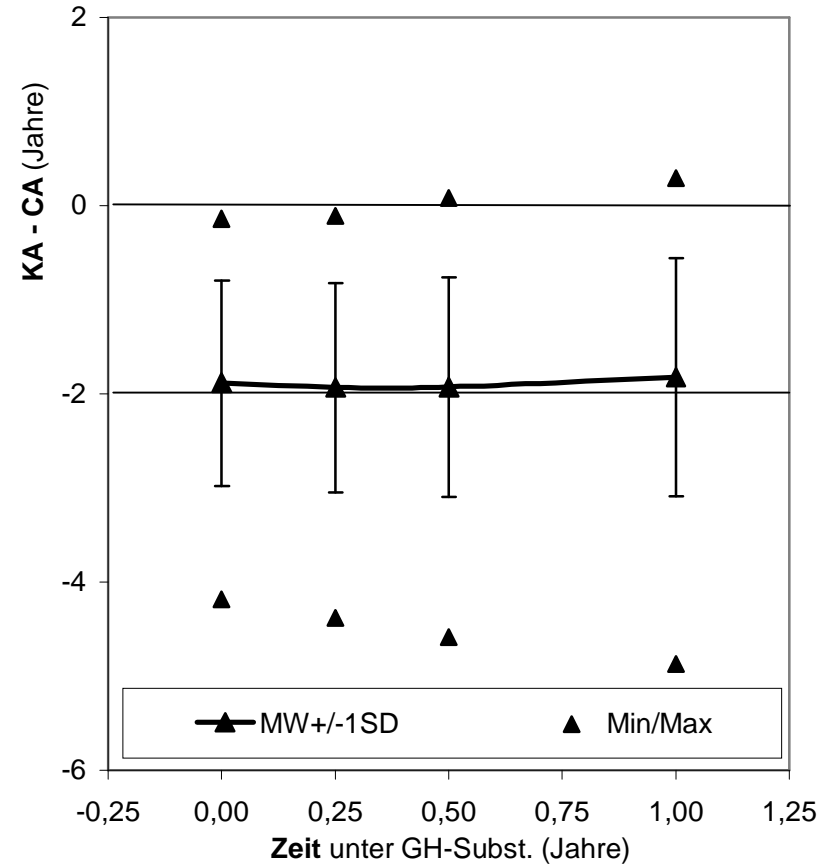
**Tabelle 44: Differenz zw. Knochenalter [92] und chronologischem Alter (NSD, 1 Jahr)**

**iGHD, Ju u. Mä: Differenz zw. Knochenalter und chronologischem Alter während des 1. Jahres**  
**n=84 (56Ju, 28Mä)**



**Abbildung 38: Differenz zw. Knochenalter [92] und chronologischem Alter (iGHD, 1 Jahr)**

**NSD, Ju u. Mä: Differenz zw. Knochenalter und chronolog. Alter während des 1. Jahres**  
**n=84 (56Ju, 28Mä)**



**Abbildung 39: Differenz zw. Knochenalter [92] und chronologischem Alter (NSD, 1 Jahr)**

## 3.1.12 IGF-I

### 3.1.12.1 iGHD

Zu Therapiebeginn liegt die IGF-I-Serumkonzentration aller iGHD-Patienten unterhalb der 50. Perzentile nach Schweizer [93], 88,1% liegen unterhalb der 5. Perzentile (Abbildung 23). Der Mittelwert für den natürlichen Logarithmus der IGF-I-Serumkonzentration der iGHD-Patienten beträgt zu Therapiebeginn  $-4,9 \pm 2,5$  SD im Vergleich zu den altersentsprechenden Normwerten [93](Tabelle 45). Die Patienten zeigen im Mittelwert eine Annäherung an die Norm innerhalb des ersten Jahres um  $+3,0 \pm 2,7$  SD (Tabelle 45), wobei die größte Zunahme von  $+2,1$  SD innerhalb der ersten 3 Monate festgestellt wurde (Tabelle 45, Abbildung 40). Es besteht eine große Streubreite innerhalb des Kollektivs iGHD (Tabelle 45, Abbildung 40). Der Anstieg der IGF-I-Serumkonzentration innerhalb des ersten Jahres unter GH-Therapie ist hoch signifikant ( $p_{0-1} < 0,001$ ;  $p_{0-0,25} < 0,001$ ;  $p_{0,25-1} = 0,003$ [97]).

<b>iGHD: lnIGF-I [SDS] nach Schweizer [93] im Verlauf des 1. Jahres unter GH-Therapie (SD)</b>	m			w			m + w		
	n	56			28			84	
Zeitpunkt (Jahre n. Th-B)	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.
Mittelwert	-4,7	-1,9	<b>+2,8</b>	-5,3	-2,1	<b>+3,2</b>	-4,9	-1,9	<b>+3,0</b>
Median	-4,8	-1,9	<b>+2,2</b>	-5,4	-1,4	<b>+3,0</b>	-5,0	-1,6	<b>+2,6</b>
Minimum	-12	-8,5	-5,4	-9,6	-6,5	-0,6	-12	-8,5	-5,4
Maximum	0,0	2,5	+12	-1,0	0,8	+7,6	0,0	2,5	+12
Standardabweichung	2,5	2,3	2,8	2,3	1,8	2,5	2,5	2,1	2,7

**Tabelle 45:** Natürlicher Logarithmus der **IGF-I**-Serumkonzentration [SDS] n. Schweizer [93] (*iGHD, 1 Jahr*)

### 3.1.12.2 NSD

Die IGF-I-Serumkonzentration zu Therapiebeginn beträgt im Mittelwert  $-3,5 \pm 1,7$  SD (Tabelle 46, Abbildung 24). Die Annäherung an die physiologische IGF-I-

Serumkonzentration für das jeweilige Alter [93] beträgt im ersten Jahr  $+2,2\pm 1,9$  SD (Tabelle 46). Die Annäherung an die Norm ist in den ersten drei Monate mit einer Zunahme von  $+1,9$  SD am stärksten (Abbildung 41). Zum Ende des ersten Jahres liegen die NSD-Patienten im Mittelwert noch um  $-1,3\pm 1,7$  SD unterhalb des physiologischen Mittelwertes nach Schweizer [93](Tabelle 46, Abbildung 41). Der Anstieg der IGF-I-Serumkonzentration innerhalb des ersten Jahres unter GH-Therapie ist hoch signifikant ( $p_{0-1}<0,001$ ;  $p_{0-0,25}<0,001$ ;  $p_{0,25-1}>0,05$ [97]).

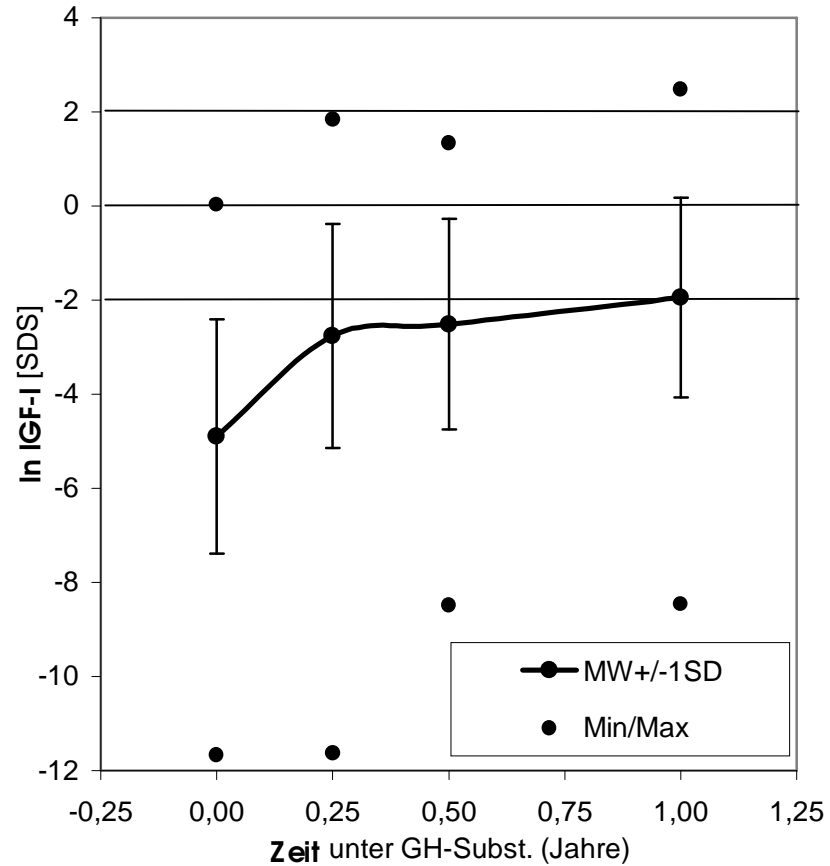
<b>NSD: lnIGF-I [SDS] nach Schweizer [93] im Verlauf des 1. Jahres unter GH-Therapie (SD)</b>	m			w			m + w		
	n	29			3			32	
Zeitpunkt (Jahre n. Th-B)	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.
Mittelwert	-3,4	-1,3	<b>+2,1</b>	-4,0	-1,3	<b>+2,7</b>	-3,5	-1,3	<b>+2,2</b>
Median	-3,1	-1,1	<b>+2,4</b>	-4,4	-0,7	<b>+2,2</b>	-3,4	-0,9	<b>+2,3</b>
Minimum	-7,4	-5,1	-2,6	-4,6	-2,6	+2,0	-7,4	-5,1	-2,6
Maximum	-0,5	2,2	+6,6	-2,9	-0,5	+3,9	-0,5	2,2	+6,6
Standardabweichung	1,7	1,8	2,0	0,8	1,0	0,8	1,7	1,7	1,9

**Tabelle 46:** Natürlicher Logarithmus der **IGF-I**-Serumkonzentration [SDS] n. Schweizer [93] (*NSD, 1 Jahr*)

### 3.1.12.3 Vergleich: iGHD/NSD

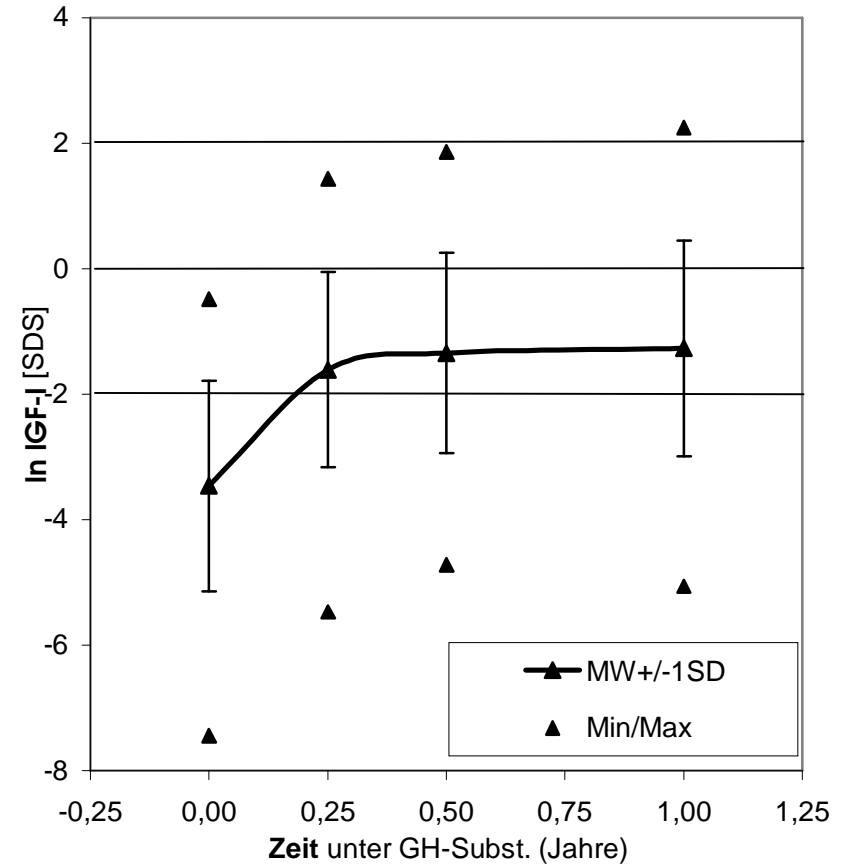
Trotz der zu Therapiebeginn im iGHD- gegenüber dem NSD-Kollektiv hoch signifikant niedrigeren IGF-I-Serumkonzentration ( $MW_{iGHD\ ThB}=-4,9\pm 2,5$  SD;  $MW_{NSD\ ThB}=-3,5\pm 1,7$  SD;  $p<0,001$ [97])(3.1.5, Tabelle 45, Tabelle 46, Abbildung 23, Abbildung 24)) unterscheidet sich der Anstieg während des ersten Jahres (SDS) nicht signifikant ( $p>0,05$ [97]).

**iGHD, Ju. u. Mä.: In IGF-I [SDS] n. Schweizer**  
während des **1. Jahres** unter GH-Substitution  
**n=84** (56Ju, 28Mä)



**Abbildung 40:** Natürlicher Logarithmus der IGF-I-Serumkonzentration [SDS] n. Schweizer [93] (*iGHD, 1 Jahr*)

**NSD, Ju. u. Mä.: In IGF-I [SDS] n. Schweizer**  
während des **1. Jahres** unter GH-Substitution  
**n=32** (29Ju, 3Mä)



**Abbildung 41:** Natürlicher Logarithmus der IGF-I-Serumkonzentration [SDS] n. Schweizer [93] (*NSD, 1 Jahr*)

### 3.1.13 IGFBP-3

Zu beachten ist bei der Interpretation, insbesondere beim Vergleich der IGF-I- und der IGFBP-3-Serumkonzentrationen, dass die untersuchten Patienten-Kollektive nicht identisch sind [2.1.14.1.3].

#### 3.1.13.1 iGHD

Die Annäherung der IGFBP-3-Serumkonzentration aller iGHD-Patienten an die Norm [93] wurde im Mittelwert mit  $+2,1 \pm 2,3$  SD während des ersten Jahres festgestellt (Tabelle 47). Der größte Anstieg war nach 3 Monaten festzustellen (Abbildung 42). Der Anstieg der IGFBP-3-Serumkonzentration innerhalb des ersten Jahres ist hoch signifikant ( $p_{0-1} < 0,001$ ;  $p_{0-0,25} < 0,001$ ;  $p_{0,25-1} > 0,05$ [97])(Abbildung 42).

<b>iGHD: lnIGFBP-3 [SDS] n. Schweizer [93] im Verlauf des 1. Jahres unter GH-Therapie (SD)</b>	m			w			m + w		
	n	53			26			79	
Zeitpunkt (Jahre n. Th-B)	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.
Mittelwert	-3,4	-1,5	<b>+1,9</b>	-4,1	-1,7	<b>+2,4</b>	-3,6	-1,6	<b>+2,1</b>
Median	-3,3	-1,3	<b>+1,4</b>	-3,0	-1,3	<b>+1,7</b>	-3,3	-1,3	<b>+1,5</b>
Minimum	-9,0	-6,2	-3,1	-12	-6,6	-1,7	-12	-6,6	-3,1
Maximum	1,7	1,1	+6,0	0,4	0,7	+9,0	1,7	1,1	+9,0
Standardabweichung	2,2	1,6	2,0	3,0	1,5	2,7	2,5	1,6	2,3

**Tabelle 47:** Natürlicher Logarithmus der **IGFBP-3**-Serumkonzentration [SDS] n. Schweizer [93] (*iGHD, 1 Jahr*)

#### 3.1.13.2 NSD

Die Erhöhung während des ersten Jahres unter Therapie wurde mit  $+1,4 \pm 1,6$  SD festgestellt (Tabelle 48). Die zu Therapiebeginn gemessenen Werte für IGFBP-3 unterscheiden sich hoch signifikant von denen, die nach einem Jahr GH-Therapie gemessen wurden ( $p_{0-1} < 0,001$ ;  $p_{0-0,25} < 0,001$ ;  $p_{0,25-1} > 0,05$ [97])(Abbildung 43).



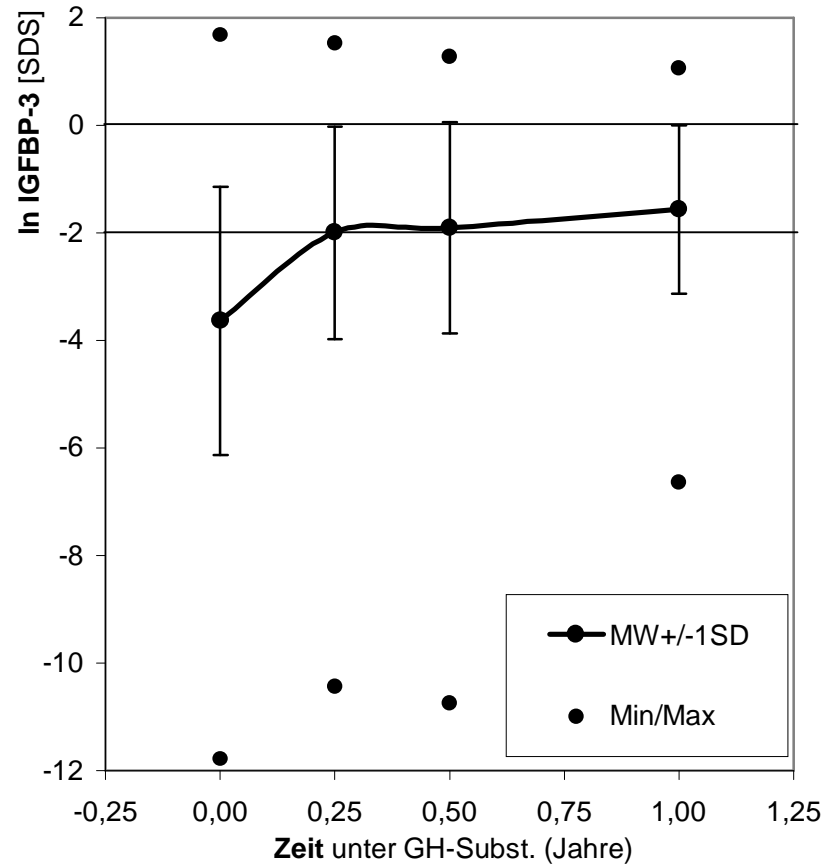
<b>NSD: lnIGFBP-3 [SDS] n. Schweizer [93] im Verlauf des 1. Jahres unter GH-Therapie (SD)</b>	m			w			m + w		
	n			n			n		
Zeitpunkt (Jahre n. Th-B)	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.
n	28			3			31		
Mittelwert	-2,5	-1,0	<b>+1,5</b>	-2,0	-0,7	<b>+1,3</b>	-2,4	-1,0	<b>+1,4</b>
Median	-2,5	-1,2	<b>+1,5</b>	-1,9	-0,6	<b>+1,0</b>	-2,3	-1,1	<b>+1,4</b>
Minimum	-5,1	-3,3	-1,5	-2,5	-1,4	+0,6	-5,1	-3,3	-1,5
Maximum	1,2	3,9	+6,0	-1,5	-0,1	+2,4	1,2	3,9	+6,0
Standardabweichung	1,5	1,4	1,7	0,4	0,5	0,8	1,4	1,3	1,6

**Tabelle 48:** Natürlicher Logarithmus der **IGFBP-3**-Serumkonzentration [SDS] n. Schweizer [93] (*NSD, 1 Jahr*)

### 3.1.13.3 Vergleich: iGHD/NSD

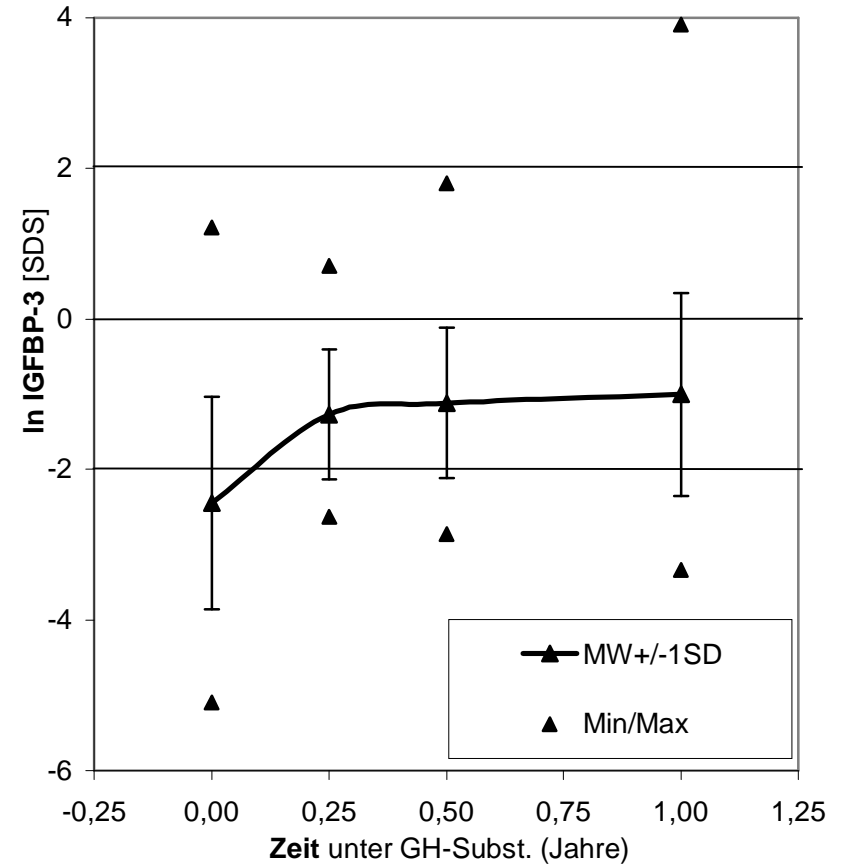
Die Ausgangswerte der NSD-Patienten zu Therapiebeginn sind sehr signifikant höher ( $p=0,0025[97]$ ) als die der iGHD-Patienten (3.1.6, Tabelle 48). Die Erhöhung (SDS) während des ersten Jahres unter Therapie unterscheidet sich nicht signifikant ( $p>0,05[97]$ ) von der der iGHD-Patienten (Tabelle 47, Tabelle 48, Abbildung 42, Abbildung 43).

**iGHD, Ju u. Mä: In IGFBP-3 [SDS] n. Schweizer**  
während des **1. Jahres** unter GH-Substitution  
**n=79** (53Ju, 26Mä)



**Abbildung 42:** Natürlicher Logarithmus der IGFBP-3-Serumkonzentration [SDS] n. Schweizer [93] (*iGHD, 1 Jahr*)

**NSD, Ju u. Mä: In IGFBP-3 [SDS] n. Schweizer**  
während des **1. Jahres** unter GH-Substitution  
**n=31** (28Ju, 3Mä)



**Abbildung 43:** Natürlicher Logarithmus der IGFBP-3-Serumkonzentration [SDS] n. Schweizer [93] (*NSD, 1 Jahr*)

### 3.1.14 Alkalische Phosphatase

#### 3.1.14.1 iGHD

Gegenüber den Normwerten [94] ist der Mittelwert der AP-Serumkonzentration zu Therapiebeginn bereits erhöht mit  $+0,5\pm 1,5$  SD (3.1.7, Abbildung 27, Abbildung 29, Tabelle 49). Während der ersten drei Monate sowie während des ersten Jahres unter GH-Therapie ist jeweils eine hoch signifikante Zunahme festzustellen ( $p < 0,001$  [97]) um im Mittelwert  $+1,2\pm 1,6$  SD (0-1Jahr)(Tabelle 49, Abbildung 44). Die Entwicklung der AP-Serumkonzentration im Zeitraum von 3-12 Monaten nach Therapiebeginn ist nicht signifikant ( $p > 0,05$  [97])(Abbildung 44).

<b>iGHD: AP [SDS] nach Lockitch/H. [94] im Verl. d. 1. J. unter GH-Th. (SD)</b>	m			w			m + w		
n	56			28			84		
Zeitpunkt (Jahre n. Th-B)	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.
Mittelwert	0,6	1,8	<b>+1,2</b>	0,2	1,3	<b>+1,2</b>	0,5	1,6	<b>+1,2</b>
Median	0,5	1,7	<b>+0,9</b>	0,3	1,1	<b>+0,7</b>	0,5	1,4	<b>+0,9</b>
Minimum	-2,1	-1,6	-1,1	-2,9	-0,9	-1,2	-2,9	-1,6	-1,2
Maximum	4,6	5,4	+5,6	2,6	4,4	+5,6	4,6	5,4	+5,6
Standardabweichung	1,5	1,8	1,6	1,3	1,3	1,7	1,5	1,7	1,6

**Tabelle 49:** AP-Serumkonzentration [SDS] n. Lockitch/Halstead [94] (*iGHD, 1 Jahr*)

#### 3.1.14.2 NSD

Die Zunahme der AP-Serumkonzentration während des ersten Jahres unter GH-Therapie gegenüber den Normwerten [94] beträgt bei den NSD-Patienten von  $+1,1\pm 1,7$  SD zu Therapiebeginn ausgehend (Abbildung 28, Abbildung 29, Tabelle 50)  $+0,9\pm 2,0$  SD (Tabelle 50, Abbildung 45). Es ergibt sich ein signifikanter Anstieg innerhalb der ersten 3 Monate nach Therapiebeginn ( $p = 0,02$  [97]) sowie innerhalb des ersten Jahres ( $p = 0,02$  [97])(Abbildung 45). Die Entwicklung im Zeitraum 3 bis 12 Monate nach Therapiebeginn ist nicht signifikant ( $p > 0,05$  [97])(Abbildung 45).

Die Meßergebnisse für die AP-Serumkonzentration [SDS] 12 Monate nach Therapiebeginn unterscheiden sich nicht signifikant von den zu Therapiebeginn festgestellten ( $p > 0,05$ [97]).

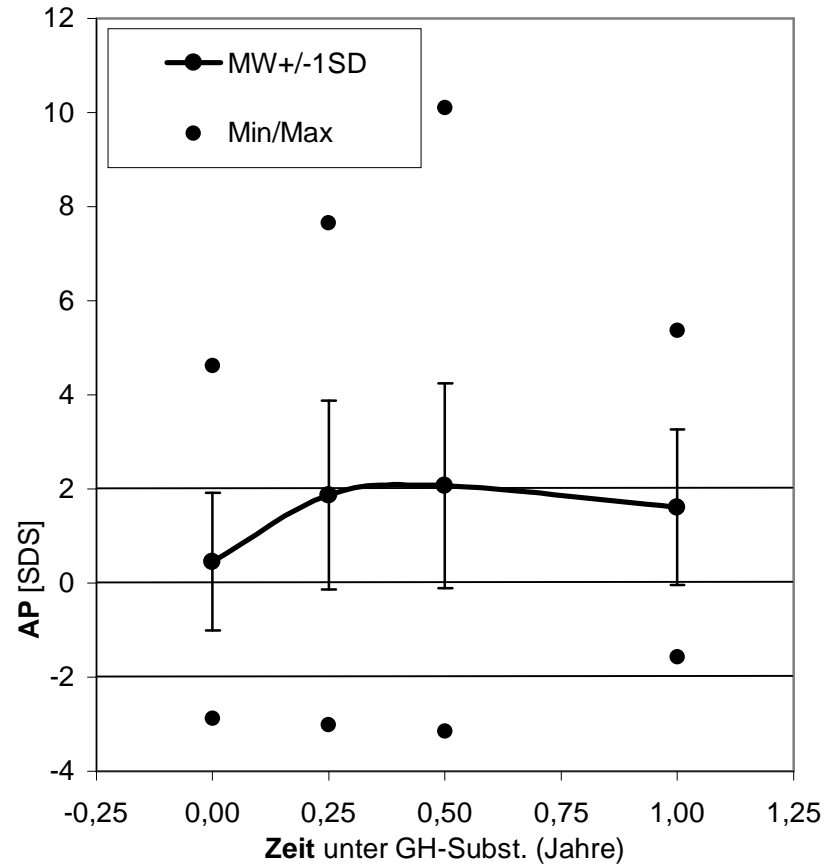
<b>NSD: AP [SDS] nach Lockitch/H. [94] im Verl. d. 1. J. unter GH-Th. (SD)</b>	m			w			m + w		
	n			3			32		
Zeitpunkt (Jahre n. Th-B)	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.	TB	1.J.	Diff.
Mittelwert	1,0	1,7	<b>+0,7</b>	0,4	2,7	<b>+2,3</b>	1,1	1,8	<b>+0,9</b>
Median	0,9	1,2	<b>+0,4</b>	-0,4	1,7	<b>+2,3</b>	0,8	1,4	<b>+1,0</b>
Minimum	-2,5	-1,3	-3,8	-0,6	1,4	+1,8	-2,5	-1,3	-3,8
Maximum	5,4	6,7	+5,9	2,2	5,1	+2,9	5,4	6,7	+5,9
Standardabweichung	1,7	2,1	2,0	1,3	1,7	0,5	1,7	2,1	2,0

**Tabelle 50:** AP-Serumkonzentration [SDS] n. Lockitch/Halstead [94] (NSD, 1 Jahr)

### 3.1.14.3 Vergleich: iGHD/NSD

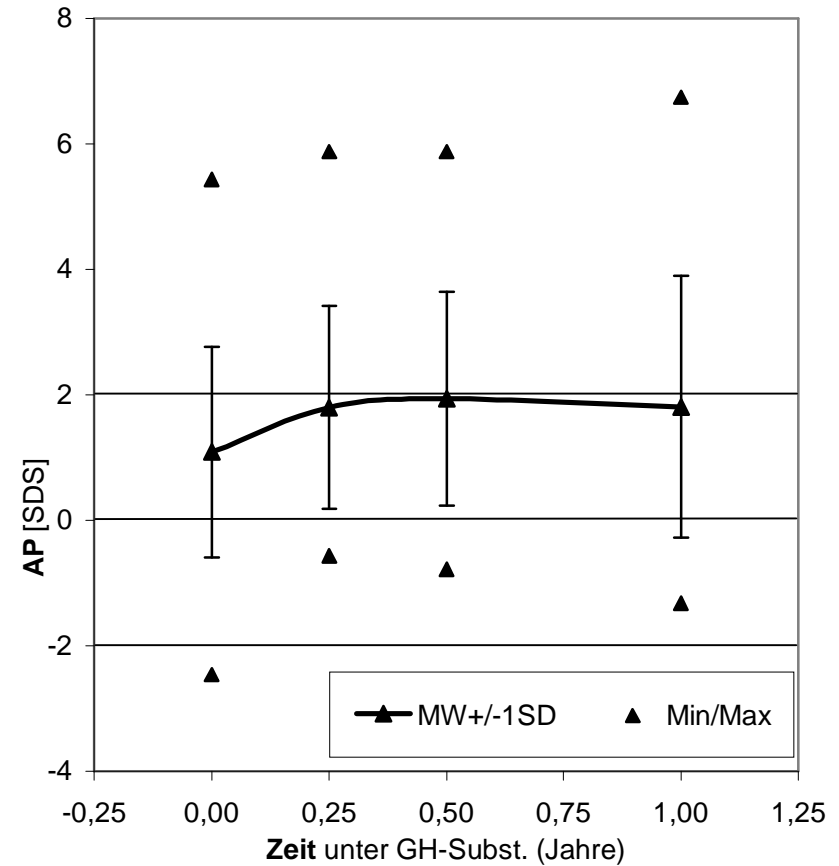
Zu Therapiebeginn bestand zwischen den gemessenen AP-Serumkonzentrationen n. Lockitch/Halstead [94] der iGHD- und der NSD-Patienten kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ [97]). Ebenso konnte zwischen beiden Diagnosen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden bezüglich der Differenz zwischen dem Meßwert nach 12 Monaten Therapie und dem zu Therapiebeginn ( $p > 0,05$ [97]).

**iGHD, Ju u. Mä: AP [SDS] n. Lockitch/Halstead**  
während des **1. Jahres** unter GH-Substitution  
**n=84** (56Ju, 28Mä)



**Abbildung 44:** AP-Serumkonzentration [SDS] n. Lockitch/Halstead [94] (*iGHD, 1 Jahr*)

**NSD, Ju u. Mä: AP [SDS] n. Lockitch/Halstead**  
während des **1. Jahres** unter GH-Substitution  
**n=31** (28Ju, 3Mä)



**Abbildung 45:** AP-Serumkonzentration [SDS] n. Lockitch/Halstead (*NSD, 1 Jahr*)

## DIE ERSTEN VIER JAHRE UNTER GH-SUBSTITUTION

Es wird im Folgenden auf eine nach Geschlechtern differenzierte Betrachtung verzichtet, da die über vier Jahre betrachteten Kollektive kleiner sind (2.1.2) und weil sich in der Untersuchung über ein Jahr hinweg keine auffälligen Unterschiede zwischen den Geschlechtern ergaben (0).

### 3.1.15 Körpergröße

Die Patienten beider Diagnosen zeigen im Mittelwert über den gesamten Beobachtungszeitraum einen Verlauf der individuellen Wachstumskurve, die die Perzentilen der Normwerte [2, 3] schneidet (Tabelle 51, Tabelle 52, Abbildung 46, Abbildung 47): Die iGHD-Patienten nähern sich im Verlauf von 4 Jahren unter GH-Therapie im Mittelwert um  $+2,1 \pm 1,0$  SD der Norm nach Prader [2] an und liegen zum Ende des Beobachtungszeitraumes noch um  $-1,7 \pm 1,1$  SD unter dem physiologischen Mittelwert nach Prader [2] (Tabelle 51, Abbildung 46). Das größte jährliche Aufholwachstum wurde während des ersten Jahres mit  $+1,0$  SD festgestellt (Tabelle 51, Abbildung 46). Bei den NSD-Patienten wurde entsprechend während der 4 Jahre GH-Therapie im Mittelwert eine Zunahme um  $+1,3 \pm 0,8$  SD festgestellt (Tabelle 51, Abbildung 47), zu Ende des Beobachtungszeitraumes waren die NSD-Patienten noch um  $-1,7 \pm 1,1$  SD gegenüber der Norm [2] retardiert (Tabelle 51, Abbildung 47). Innerhalb des ersten Jahres war mit  $+0,74$  SD das größte jährliche Aufholwachstum der NSD-Patienten festzustellen (Tabelle 51, Abbildung 47). Zwischen den beiden Diagnosen wurde ein signifikanter Unterschied bezüglich des Aufholwachstums während des Beobachtungszeitraumes festgestellt ( $p_{Pr}=0,03$ ;  $p_{Ta/Wh}=0,03$ [97]; Tabelle 51, Tabelle 52).

Gegenüber den Normwerten nach Tanner/Whitehouse [3] ergeben sich qualitativ die gleichen Ergebnisse, die Werte unterscheiden sich (Tabelle 51, Tabelle 52, Abbildung 46, Abbildung 47).

<b>KH[SDS] n. Prader [2] unter 4 J. GH-Th(SD)</b>	<b>iGHD</b>	<b>NSD</b>
---	-------------	------------

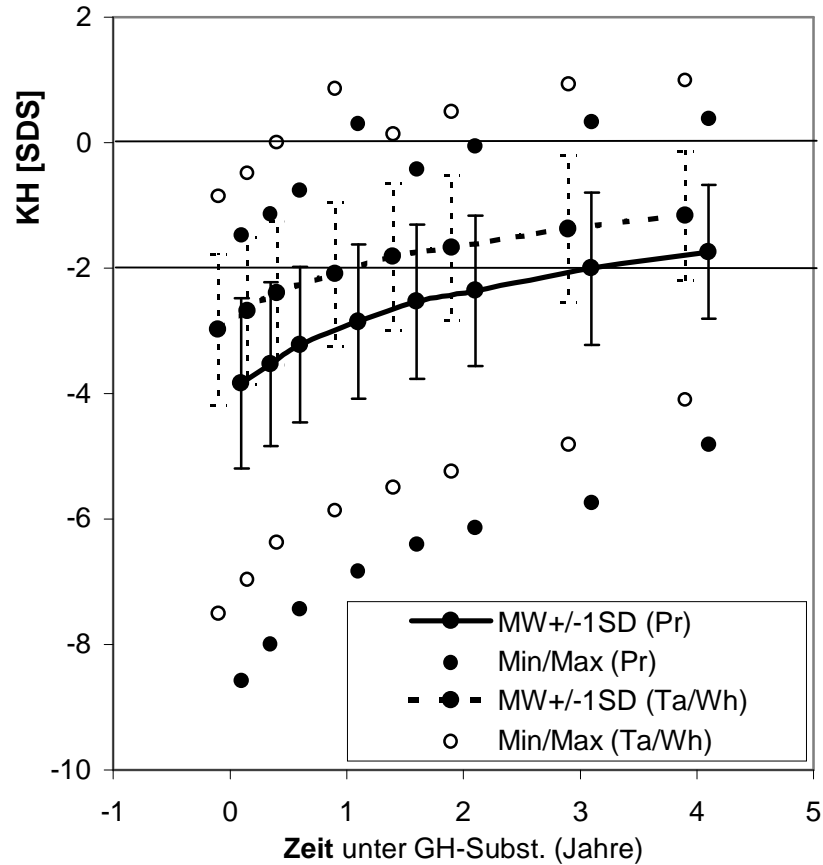
n	63						16					
Zeitpunkt	0	1	2	3	4	Diff.	0	1	2	3	4	Diff.
Mittelwert	-3,8	-2,9	-2,4	-2,0	-1,7	<b>+2,1</b>	-3,3	-2,5	-2,1	-1,9	-1,7	<b>+1,3</b>
Median	-3,7	-2,8	-2,1	-1,9	-1,6	<b>+2,2</b>	-3,0	-2,4	-1,9	-1,8	-2,1	<b>+1,3</b>
Minimum	-8,6	-6,8	-6,1	-5,7	-4,8	0,0	-4,8	-4,1	-3,9	-3,6	-3,2	-0,3
Maximum	-1,5	0,3	-0,1	0,3	0,4	+4,9	-2,3	-1,6	-0,8	-0,5	-0,1	+2,9
SD	1,4	1,2	1,2	1,2	1,1	1,0	0,7	0,7	0,7	0,7	1,1	0,8

**Tabelle 51: Körpergröße [SDS] n. Prader [2] (4 Jahre)**

KH[SDS] n. Ta/Wh. [3] unter 4 J. GH-Th(SD)	iGHD						NSD					
	63						16					
n	0	1	2	3	4	Diff.	0	1	2	3	4	Diff.
Mittelwert	-3,0	-2,1	-1,7	-1,4	-1,2	<b>+2,1</b>	-2,2	-1,6	-1,4	-1,3	-1,2	<b>+1,3</b>
Median	-2,8	-2,0	-1,5	-1,2	-1,0	<b>+2,2</b>	-2,4	-1,7	-1,3	-1,2	-1,5	<b>+1,3</b>
Minimum	-7,5	-5,9	-5,2	-4,8	-4,1	0,0	-3,7	-3,4	-3,1	-3,0	-2,7	-0,3
Maximum	-0,9	0,9	0,5	0,9	1,0	+4,9	-0,9	0,1	0,5	0,5	0,5	+2,9
SD	1,2	1,1	1,2	1,2	1,0	1,0	0,6	0,7	0,7	0,8	1,0	0,8

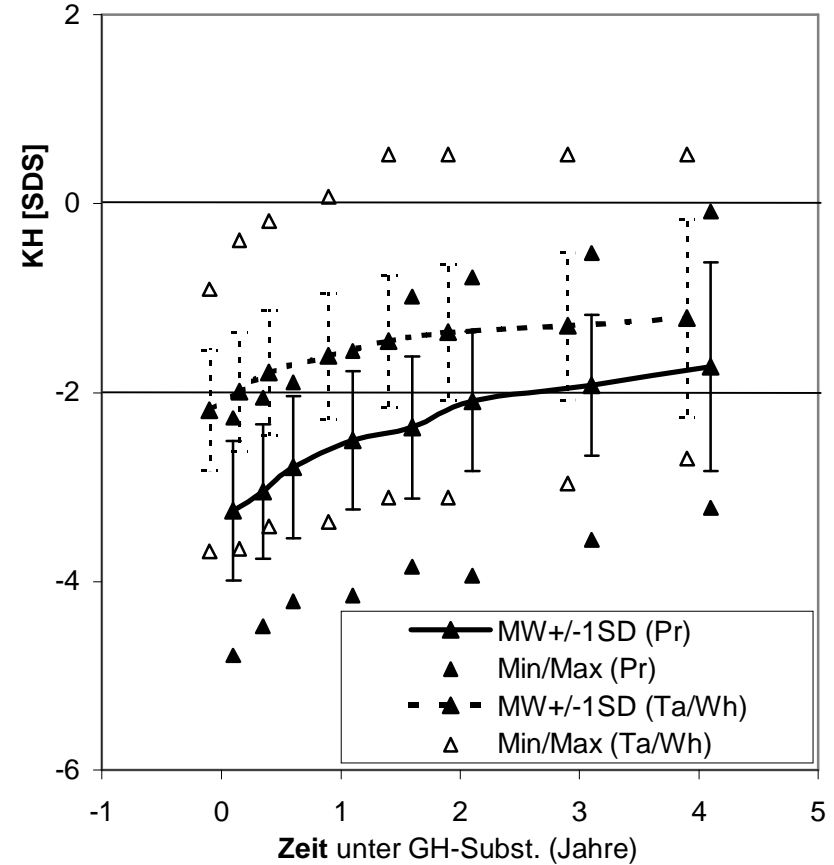
**Tabelle 52: Körpergröße [SDS] n. Tanner/Whitehouse [3] (4 Jahre)**

**iGHD, Ju u. Mä: Körpergröße [SDS] n. Prader und  
n. Tanner/Wh. während 4 J. unter GH-Therapie  
n=63 (39Ju, 24Mä)**



**Abbildung 46: Körpergröße [SDS] n. Prader [2] und  
Tanner/Wh. [3] (iGHD, 4 Jahre)**

**NSD, Ju u. Mä: Körpergröße [SDS] n. Prader und  
n. Tanner/Wh. während 4 J. unter GH-Therapie  
n=16 (14Ju, 2Mä)**



**Abbildung 47: Körpergröße [SDS] n. Prader [2] und  
Tanner/Wh. [3] (NSD, 4 Jahre)**



### 3.1.16 Körpergewicht

Das Körpergewicht der untersuchten iGHD-Patienten zeigt über den gesamten Beobachtungszeitraum im Mittelwert eine Zunahme, die die Perzentilen der Normkurven [2, 4] schneidet (Abbildung 48, Abbildung 49): Das Körpergewicht der iGHD-Patienten steigt gegenüber den Normwerten nach Prader [2] im Mittelwert von  $-2,5 \pm 1,0$  SD zu Therapiebeginn um  $+1,4$  SD auf  $-1,1 \pm 1,2$  SD zu Ende des Beobachtungszeitraumes (Tabelle 53, Abbildung 48). Bei den iGHD-Patienten sind die Zunahmen im ersten Jahr mit  $+0,6$  SD am größten, in den folgenden Jahren kontinuierlich kleiner mit  $+0,4$ ,  $+0,3$ ,  $+0,15$  (Tabelle 53, Abbildung 48). Die NSD-Patienten zeigen zu Therapiebeginn eine Retardierung des Körpergewichtes um  $-2,2 \pm 0,7$  SD gegenüber den Normwerten nach Prader [2] und nähern sich im Verlauf des Beobachtungszeitraumes an diese an um  $+1,1$  SD (Tabelle 53, Abbildung 49). Im ersten Jahr ist die Annäherung an die Norm [2] mit  $+0,5$  SD am größten und sinkt dann in den folgenden Jahren mit  $+0,38$  SD,  $+0,12$  SD und  $+0,13$  SD (Tabelle 53, Abbildung 49). Die Annäherung des Körpergewichtes an die jeweilige Norm [2, 4] unterscheidet sich innerhalb beider Gruppen nicht signifikant ( $p_{Pr} > 0,05$ ;  $p_{Ta/Wh} > 0,05$  [97]).

Gegenüber den Normwerten nach Tanner/Whitehouse [4] ergibt sich in beiden Gruppen die gleiche qualitative Aussage im Sinne einer kontinuierlichen Annäherung des Mittelwertes des jeweiligen Kollektivs an die Normwerte bei quantitativen Unterschieden (Tabelle 53, Tabelle 54, Abbildung 48, Abbildung 49).

KG[SDS] n. Prader [2] unter 4 J. GH-Th(SD)	iGHD						NSD					
	63						16					
Zeitpunkt	0	1	2	3	4	Diff.	0	1	2	3	4	Diff.
Mittelwert	-2,5	-2,0	-1,6	-1,3	-1,1	<b>+1,4</b>	-2,2	-1,7	-1,3	-1,2	-1,0	<b>+1,1</b>
Median	-2,4	-2,1	-1,6	-1,4	-1,1	<b>+1,3</b>	-2,1	-1,7	-1,3	-1,2	-1,5	<b>+1,2</b>
Minimum	-5,7	-4,6	-4,0	-3,7	-3,6	-2,6	-3,4	-3,2	-2,9	-2,7	-3,2	-0,4
Maximum	0,7	2,1	2,2	3,1	2,9	+3,4	-0,4	-0,3	0,2	0,4	0,8	+1,9
SD	1,0	1,1	1,1	1,2	1,2	0,8	0,7	0,7	0,8	0,8	1,1	0,6

**Tabelle 53: Körpergewicht [SDS] n. Prader [2] (4Jahre)**

KG[SDS] n. Ta/Wh. [4] unter 4 J. GH-Th(SD)	iGHD						NSD					
	63						16					
Zeitpunkt	0	1	2	3	4	Diff.	0	1	2	3	4	Diff.
Mittelwert	-2,3	-1,8	-1,4	-1,0	-0,9	<b>+1,4</b>	-1,9	-1,4	-1,1	-0,9	-0,8	<b>+1,1</b>
Median	-2,4	-1,8	-1,4	-1,1	-0,9	<b>+1,4</b>	-1,8	-1,4	-1,0	-0,9	-1,2	<b>+1,0</b>
Minimum	-5,8	-4,4	-3,9	-3,4	-3,6	-2,6	-3,7	-2,6	-2,5	-2,4	-2,9	-1,0
Maximum	0,6	1,8	2,5	3,5	3,1	+3,7	-0,2	-0,2	0,0	0,3	0,7	+2,2
SD	1,0	1,1	1,1	1,2	1,1	0,9	0,8	0,6	0,7	0,8	1,0	0,7

**Tabelle 54: Körpergewicht [SDS] n. Tanner/Whitehouse [4] (4 Jahre)**

### 3.1.16.1 Vergleich: Körpergröße/Körpergewicht

Es wurden die auxologischen Parameter Körpergröße und Körpergewicht während des Beobachtungszeitraumes verglichen, jeweils gegenüber den verwendeten Normwerten [2, 3, 4].

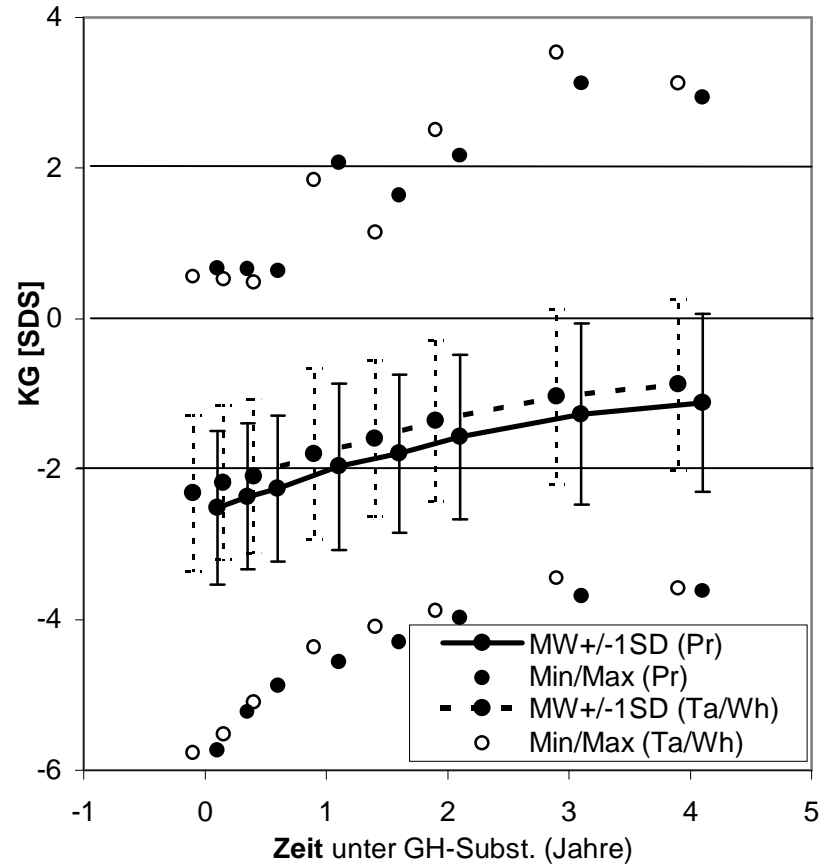
Die Annäherung an die Normwerte [2, 3, 4] während des Beobachtungszeitraumes ist im iGHD-Kollektiv für die Körpergröße hoch signifikant größer als für das

Körpergewicht ( $p_{Pr}<0,001$ ;  $p_{Ta/Wh}<0,001$ [97]; Tabelle 51, Tabelle 52, Tabelle 53, Tabelle 54). Im NSD-Kollektiv ist dieser Zusammenhang nur für die Normwerte nach Prader [2] sehr signifikant ( $p_{Pr}=0,001$ ;  $p_{Ta/Wh}>0,05$ [97]; Tabelle 51, Tabelle 52, Tabelle 53, Tabelle 54). In beiden Gruppen besteht eine hoch signifikante Korrelation zwischen der Zunahme der Körpergröße und der Zunahme des Körpergewichts (*iGHD*:  $p_{Pr}<0,001$ ;  $R^2_{Pr}=0,31$ ;  $p_{Ta/Wh}<0,001$ ;  $R^2_{Ta/Wh}=0,32$ ; *NSD*:  $p_{Pr}<0,001$ ;  $R^2_{Pr}=0,63$ ;  $p_{Ta/Wh}<0,001$ ;  $R^2_{Ta/Wh}=0,73$  [97]).

Bei beiden Diagnosen ist die Körpergröße (SDS) [2, 3] zu Therapiebeginn stärker erniedrigt als das Körpergewicht (SDS) [2, 4](Tabelle 51, Tabelle 52, Tabelle 53, Tabelle 54). Es wurde das Wachstum (SDS) bzw. die Gewichtszunahme (SDS) bezogen auf die Körpergröße (SDS) bzw. das Körpergewicht (SDS) zu Therapiebeginn. Es ergab sich nur für die *iGHD*-Patienten für die Normwerte n. Prader [2] ein signifikanter Zusammenhang (*iGHD*:  $p_{Pr}=0,001$ ;  $p_{Ta/Wh}>0,05$ ; *NSD*:  $p_{Pr}>0,05$ ;  $p_{Ta/Wh}>0,05$  [97]).

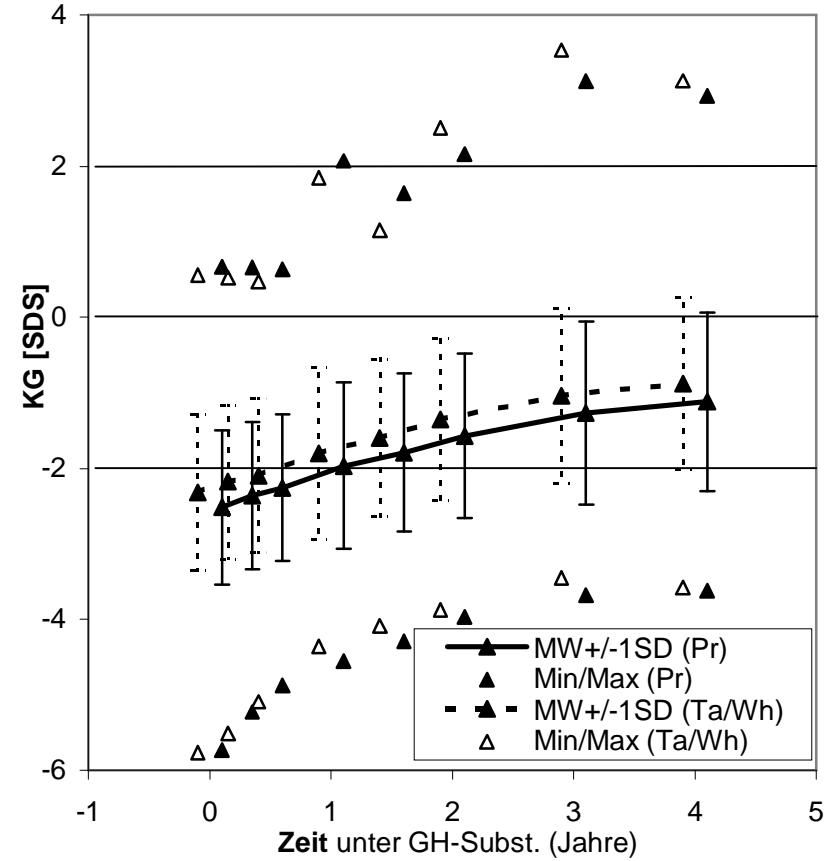
Es wurde eine hoch signifikante bzw. sehr signifikante Korrelation festgestellt auch zwischen den auf die Ausgangswerte zu Therapiebeginn bezogenen Daten (*iGHD*:  $p_{Pr}<0,001$ ;  $R^2_{Pr}=0,54$ ;  $p_{Ta/Wh}<0,001$ ;  $R^2_{Ta/Wh}=0,51$ ; *NSD*:  $p_{Pr}<0,001$ ;  $R^2_{Pr}=0,58$ ;  $p_{Ta/Wh}=0,002$ ;  $R^2_{Ta/Wh}=0,49$ [97]).

**iGHD, Ju u. Mä: Körpergewicht [SDS] n. Prader und Tanner/Wh. während 4 J. unter GH-Therapie**  
**n=63 (39Ju, 24Mä)**



**Abbildung 48: Körpergewicht [SDS] n. Prader [2] und Tanner/Wh. [4] (iGHD, 4 Jahre)**

**NSD, Ju u. Mä: Körpergewicht [SDS] n. Prader und Tanner/Wh. während 4 J. unter GH-Therapie**  
**n=16 (14Ju, 2Mä)**



**Abbildung 49: Körpergewicht [SDS] n. Prader [2] und Tanner/Wh. [4] (NSD, 4 Jahre)**

### 3.1.17 Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index der untersuchten iGHD-Patienten zeigt während der 4 Jahre GH-Therapie gegenüber den Normwerten nach Cole [91] im Mittelwert einen signifikanten Anstieg ( $p=0,045[97]$ ) von  $-0,5\pm 1,0$  SD zu Therapiebeginn um  $+0,2\pm 0,9$  SD auf  $-0,3\pm 1,1$  SD zu Ende des Beobachtungszeitraumes (Tabelle 55, Abbildung 50). Der BMI der iGHD-Patienten sinkt im Mittelwert bis zum Untersuchungszeitpunkt 0,5 Jahre nach Therapiebeginn gegenüber dem Therapiebeginn um  $-0,1$  SD signifikant ( $p=0,028[97]$ ) auf  $-0,7$  SD und steigt dann an (Abbildung 50).

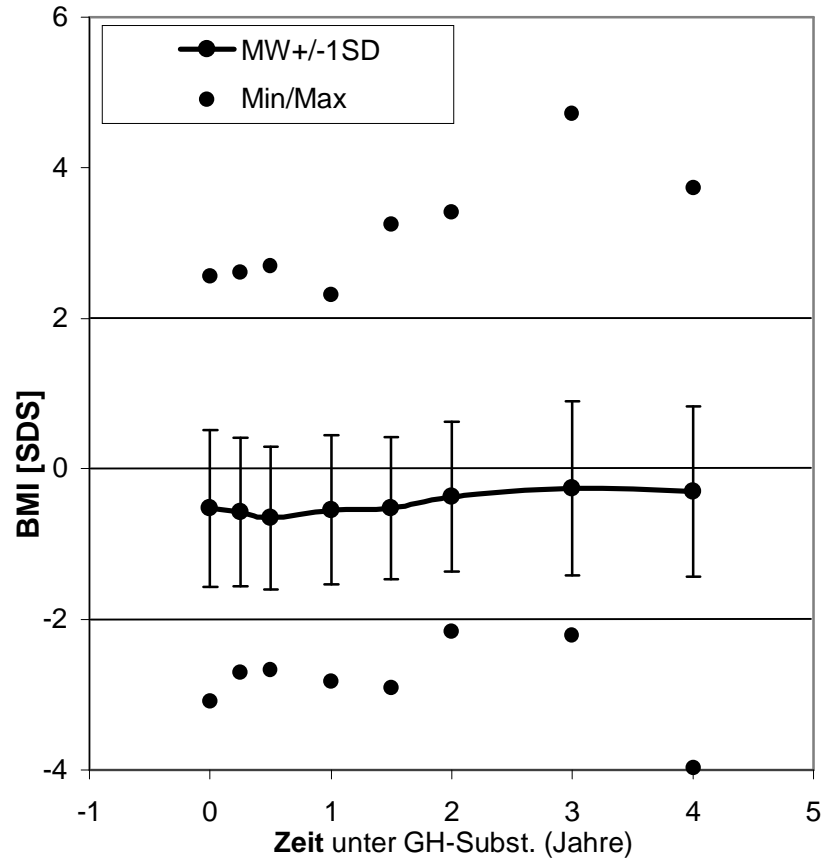
Die NSD-Patienten zeigen eine vergleichbare Entwicklung des BMI wie die iGHD-Patienten: Es wurde ein sehr signifikanter Anstieg ( $p=0,009[97]$ ) des BMI um  $+0,3\pm 0,4$  SD von  $-0,4\pm 1,0$  SD auf  $-0,1\pm 1,0$  SD während 4 Jahren GH-Therapie festgestellt (Tabelle 55, Abbildung 51). Zum Untersuchungszeitpunkt 0,5 Jahre nach Therapiebeginn wurde mit  $-0,5$  SD der niedrigste Mittelwert für den BMI festgestellt, was einer Differenz von  $-0,1$  SD gegenüber dem Therapiebeginn entspricht; dieser Abfall während der ersten 6 Monate ist aber nicht signifikant ( $p>0,05[97]$ ; Tabelle 55, Abbildung 51).

Der Anstieg während des gesamten Beobachtungszeitraumes unterscheidet sich bei beiden Diagnosen nicht signifikant ( $p>0,05[97]$ ).

BMI [SDS] n.Cole [91] unt. 4J.GH- Ther. (SD)	iGHD						NSD					
	n = 63						n = 16					
Zeitpunkt	0	1	2	3	4	Diff.	0	1	2	3	4	Diff.
Mittelwert	-0,5	-0,5	-0,4	-0,3	-0,3	<b>+0,2</b>	-0,4	-0,4	-0,2	-0,2	-0,1	<b>+0,3</b>
Median	-0,6	-0,7	-0,5	-0,4	-0,4	<b>+0,3</b>	-0,5	-0,6	-0,4	-0,2	-0,5	<b>+0,4</b>
Minimum	-3,1	-2,8	-2,2	-2,2	-4,0	-3,7	-2,5	-1,4	-1,5	-1,6	-1,8	-0,6
Maximum	2,6	2,3	3,4	4,7	3,7	+3,4	1,2	1,7	2,0	2,2	1,9	+1,0
SD	1,0	1,0	1,0	1,2	1,1	0,9	1,0	0,8	1,0	1,0	1,0	0,4

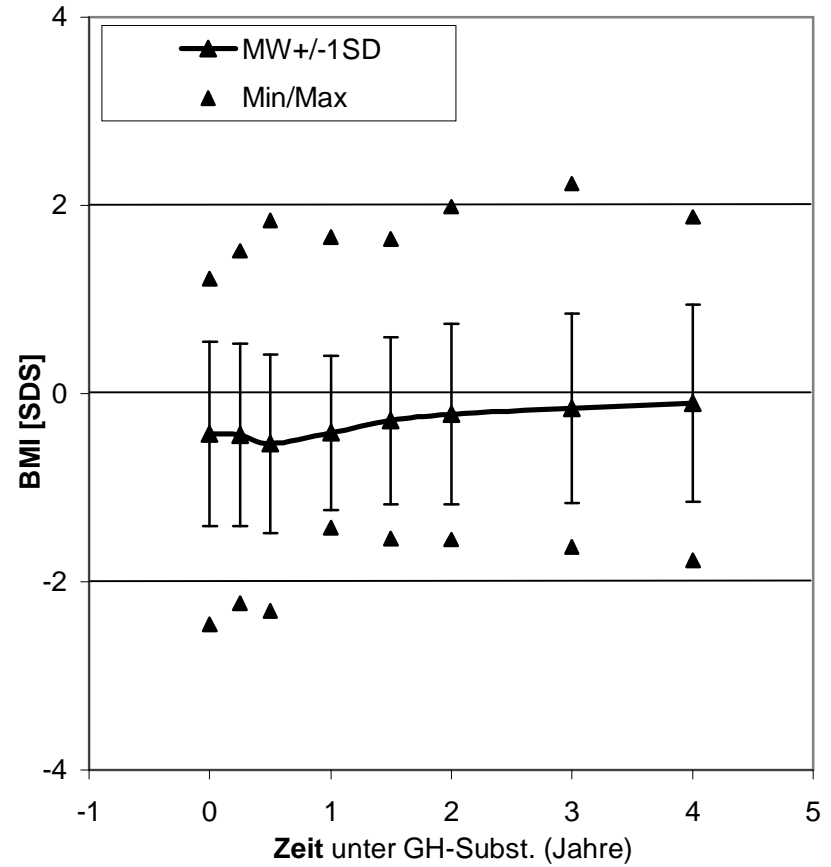
**Tabelle 55: BMI [SDS] n. Cole [91] (4 Jahre)**

**iGHD, Ju u. Mä: Body-Mass-Index [SDS] n. Cole**  
während **4 Jahren** unter GH-Therapie  
**n=63** (39Ju, 24Mä)



**Abbildung 50: BMI [SDS] n. Cole [91] (iGHD, 4 Jahre)**

**NSD, Ju u. Mä: Body-Mass-Index [SDS] n. Cole**  
während **4 Jahren** unter GH-Therapie  
**n=16** (14Ju, 2Mä)



**Abbildung 51: BMI [SDS] n. Cole [91] (NSD, 4 Jahre)**

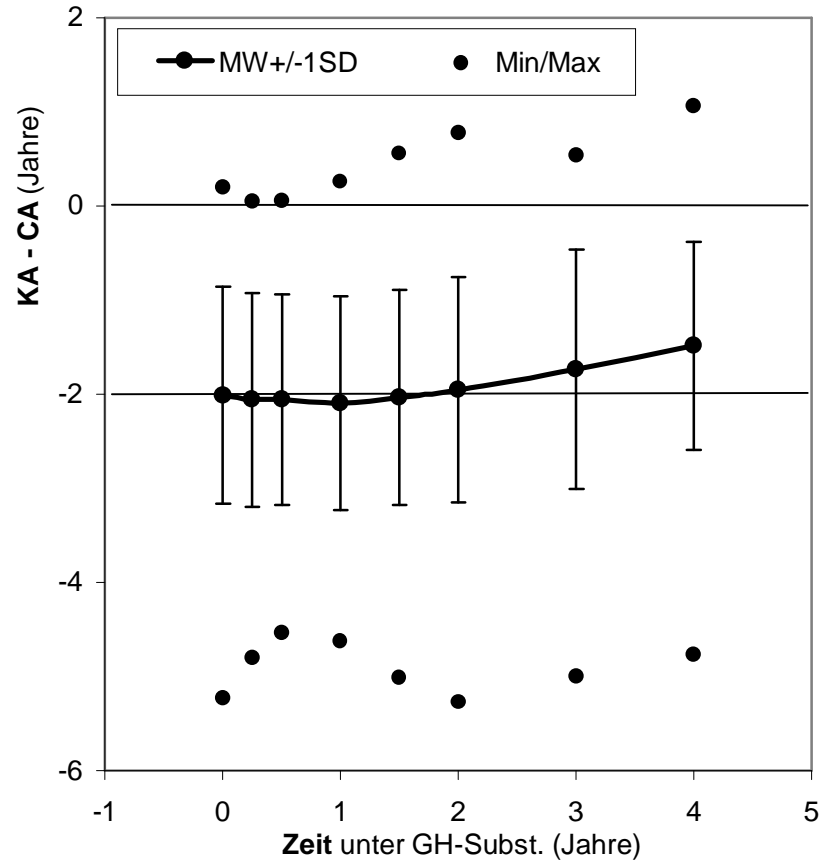
### 3.1.18 Knochenalter

Das Knochenalter [92] der iGHD-Patienten ist mit  $-2,0 \pm 1,2$  Jahre zu Therapiebeginn deutlich gegenüber dem chronologischen Alter retardiert (Tabelle 56, Abbildung 52). Zum Ende des Beobachtungszeitraumes beträgt die Differenz zum chronologischen Alter im Mittelwert  $-1,5 \pm 1,1$  Jahre, was einer hoch signifikanten Akzelleration ( $p < 0,001$  [97]) um  $+0,5$  Jahre entspricht (Tabelle 56, Abbildung 52). Die NSD-Patienten zeigen mit  $-2,1 \pm 1,2$  Jahre zu Therapiebeginn und  $-1,5 \pm 1,2$  Jahre nach 4 Jahren ebenfalls eine sehr signifikante Akzelleration ( $p = 0,006$  [97]) von  $+0,6$  Jahren (Tabelle 56, Abbildung 53). Zwischen beiden Diagnosen wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt ( $p > 0,05$  [97]).

KA[92]–CA unter 4 J. GH-Th. (J.)	iGHD						NSD					
	n						n					
	63						16					
Zeitpunkt	0	1	2	3	4	Diff.	0	1	2	3	4	Diff.
Mittelwert	-2,0	-2,1	-2,0	-1,7	-1,5	<b>+0,5</b>	-2,1	-1,9	-1,6	-1,4	-1,5	<b>+0,6</b>
Median	-1,9	-2,0	-1,9	-1,7	-1,4	<b>+0,4</b>	-1,6	-1,4	-1,2	-1,1	-1,1	<b>+0,5</b>
Minimum	-5,2	-4,6	-5,3	-5,0	-4,8	-1,7	-4,2	-4,9	-4,4	-3,9	-3,9	-1,4
Maximum	0,2	0,3	0,8	0,5	1,1	+3,5	-0,3	0,2	0,0	0,2	0,2	+2,0
SD	1,2	1,1	1,2	1,3	1,1	1,1	1,2	1,4	1,3	1,2	1,2	0,7

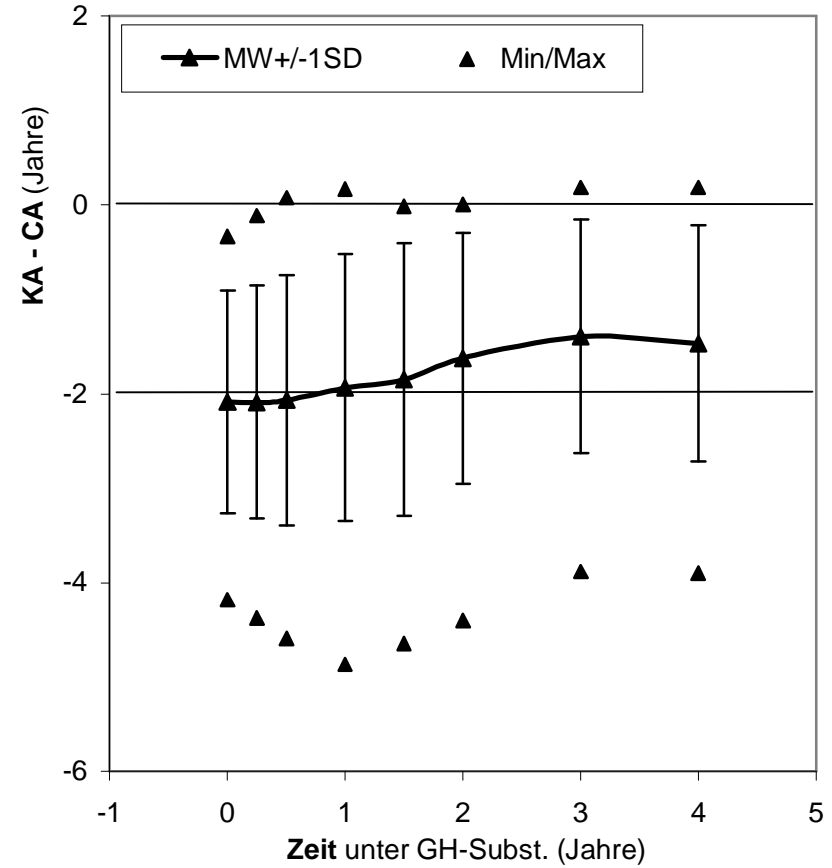
**Tabelle 56: Differenz zw. Knochenalter n. Greulich/Pyle [92] und chronologischem Alter (4 Jahre)**

**iGHD, Ju u. Mä: Differenz zw. KA und CA während  
4 Jahren Therapie  
n=63 (39Ju, 24Mä)**



**Abbildung 52: Differenz zw. Knochenalter n. Greulich/Pyle [92] und chronologischem Alter (iGHD, 4 Jahre)**

**NSD, Ju u. Mä: Differenz zw. KA und CA während  
4 Jahren Therapie  
n=16 (14Ju, 2Mä)**



**Abbildung 53: Differenz zw. Knochenalter n. Greulich/Pyle [92] und chronologischem Alter (NSD, 4 Jahre)**



### 3.1.19 IGF-I

Das Kollektiv iGHD zeigt gegenüber den Normwerten nach Schweizer [93] zu Therapiebeginn eine im Mittelwert um  $-5,3 \pm 2,5$  SD erniedrigte IGF-I-Serumkonzentration und nach 4 Jahren  $-0,9 \pm 1,7$  SD, was einer Differenz von  $+4,4 \pm 2,7$  SD unter GH-Therapie entspricht; der größte Anstieg wurde zum Untersuchungszeitpunkt 3 Monate nach Therapiebeginn mit im Mittelwert  $+2,0$  SD festgestellt, was 45% des über 4 Jahre festgestellten Anstieges entspricht (Tabelle 57, Abbildung 54). Es wurde ein hoch signifikanter Anstieg der IGF-I-Serumkonzentration festgestellt sowohl im Zeitraum 0-1 Jahr als auch im Zeitraum 1-4 Jahre ( $p < 0,001$  [97]; Tabelle 57, Abbildung 54).

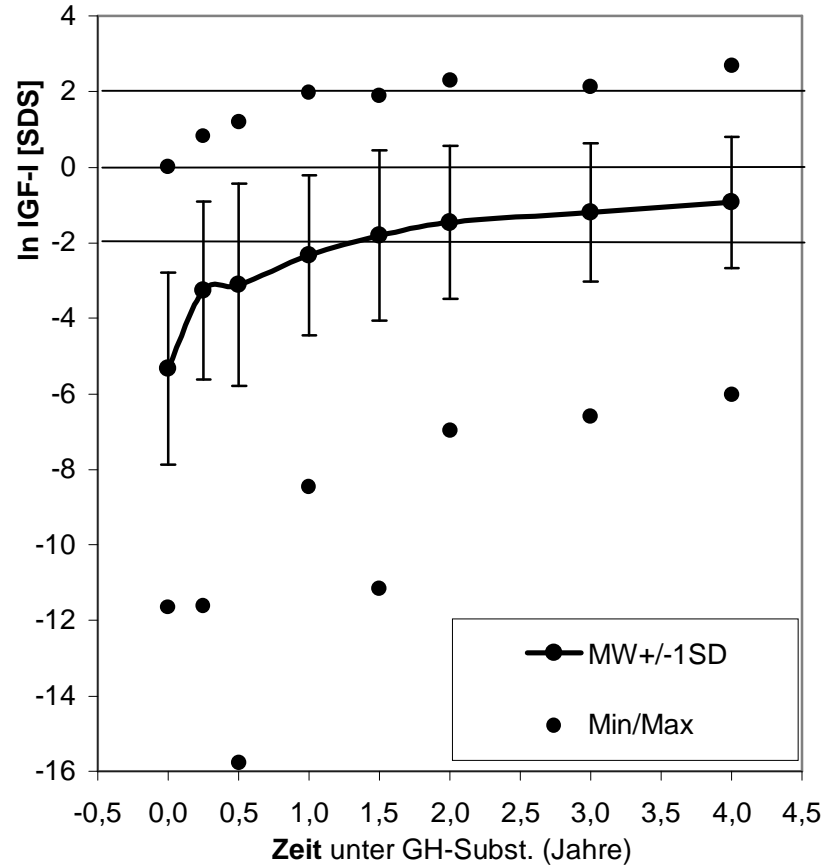
Die NSD-Patienten zeigen zu Therapiebeginn im Mittelwert eine Retardierung der IGF-I-Serumkonzentration [93] von  $-4,1 \pm 1,7$  SD und nach vier Jahren  $-0,3 \pm 1,7$  SD (Tabelle 57, Abbildung 55). Dies entspricht einem hoch signifikanten Anstieg ( $p < 0,001$  [97]) von  $+3,8 \pm 2,0$  SD während des gesamten Beobachtungszeitraumes (Tabelle 57, Abbildung 55). Der größte Anstieg wurde nach 3 Monaten mit im Mittelwert  $+2,2$  SD festgestellt, was 58% des über 4 Jahre beobachteten Anstieges entspricht (Abbildung 55).

Die Ausgangswerte der IGF-I-Patienten sind zu Therapiebeginn signifikant geringer als die der NSD-Patienten, die Zunahme während des Beobachtungszeitraumes und die Werte nach 4 Jahren GH-Therapie unterscheiden sich nicht signifikant ( $p_{\text{ThB}} = 0,03$ ;  $p_{4\text{Jahre}} > 0,05$ ;  $p_{0-4} > 0,05$  [97]).

IGF-I [SDS] [93] unter 4J. GH- Ther. (SD)	iGHD						NSD					
	n						n					
	63						16					
Zeitpunkt	0	1	2	3	4	Diff.	0	1	2	3	4	Diff.
Mittelwert	-5,3	-2,3	-1,5	-1,2	-0,9	<b>+4,4</b>	-4,1	-1,6	-0,6	-0,7	-0,3	<b>+3,8</b>
Median	-5,6	-2,1	-1,0	-0,9	-0,8	<b>+4,3</b>	-4,4	-1,3	-0,3	-0,7	-0,3	<b>+3,5</b>
Minimum	-12	-8,5	-7,0	-6,6	-6,0	-2,2	-7,4	-5,1	-4,1	-4,1	-4,3	+0,4
Maximum	0,0	2,0	2,3	2,1	2,7	+11	-0,9	2,1	3,6	2,4	2,6	+9,0
SD	2,5	2,1	1,4	1,8	1,7	2,7	1,7	1,9	1,5	1,9	1,7	2,0

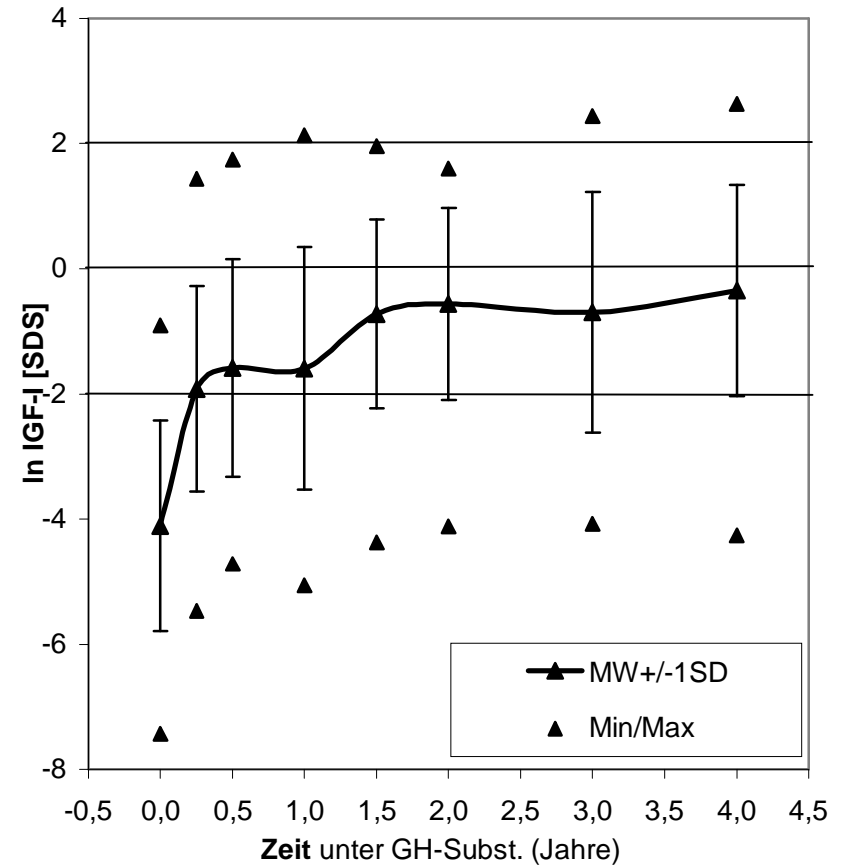
**Tabelle 57: IGF-I [SDS] n. Schweizer [93] (4 Jahre)**

**iGHD, Ju u. Mä: In IGF-I [SDS] n. Schweizer**  
während **4 Jahren** unter GH-Substitution  
**n=63** (38Ju, 25Mä)



**Abbildung 54: IGF-I [SDS] n. Schweizer [93] (iGHD, 4 Jahre)**

**iGHD, Ju. u. Mä.: In IGF-I-SDS n. Schweizer**  
während des **4 Jahren** unter GH-Substitution  
**n=16** (14Ju, 2Mä)



**Abbildung 55: IGF-I [SDS] n. Schweizer [93] (NSD, 4 Jahre)**

### 3.1.20 IGFBP-3

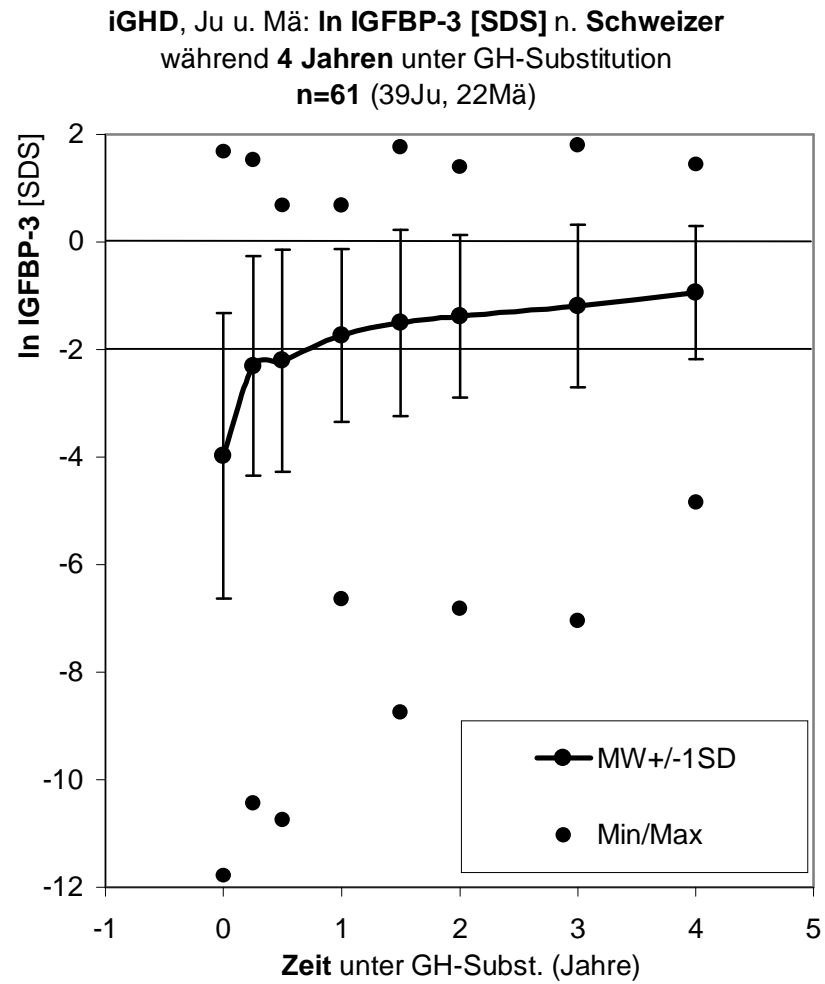
Im Kollektiv der iGHD-Patienten wurde gegenüber den Normwerten [93] eine IGFBP-3-Serumkonzentration festgestellt von  $-4,0\pm 2,7$  SD zu Therapiebeginn und  $-0,9\pm 1,2$  SD nach 4 Jahren (Tabelle 58, Abbildung 56). Der Anstieg von  $+3,1\pm 2,5$  SD während des gesamten Beobachtungszeitraumes ist hoch signifikant ( $p < 0,001$ [97]). Mit  $+1,67$  SD ist nach 3 Monaten die größte Zunahme der IGFBP-3-Serumkonzentration zwischen zwei Untersuchungsterminen festzustellen: Der Anstieg in diesem Zeitraum entspricht 54% der Zunahme über 4 Jahre (Tabelle 58, Abbildung 56).

Die NSD-Patienten zeigen zu Therapiebeginn eine Retardierung gegenüber der Norm [93] um  $-2,6\pm 1,5$  SD und nach 4 Jahren  $-0,5\pm 1,1$  SD, was einer Differenz von  $+2,2\pm 1,4$  SD unter Therapie entspricht (Tabelle 58, Abbildung 57). Diese Annäherung an die Norm während der 4 Jahre ist hoch signifikant ( $< 0,001$ [97]). In den ersten 3 Monaten der Therapie wurde eine Zunahme der IGFBP-3-Serumkonzentration um  $+1,7$  SD festgestellt, entsprechend 77% der Zunahme während des gesamten Beobachtungszeitraumes (Abbildung 57).

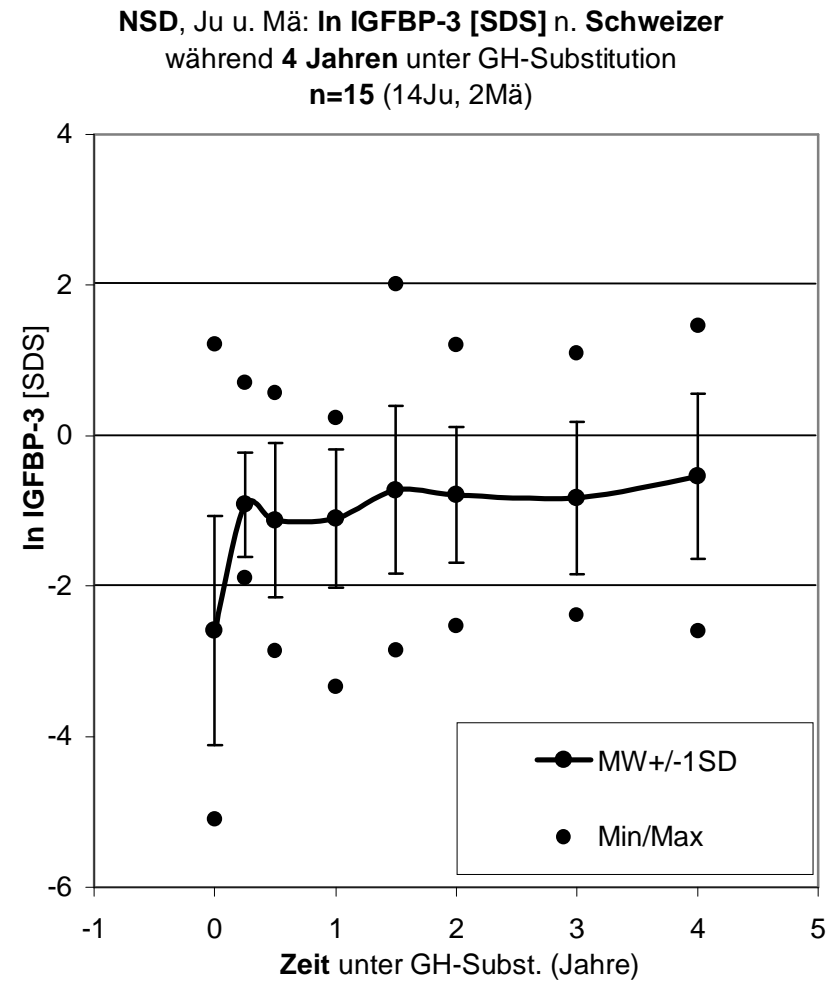
Die Ausgangswerte zu Therapiebeginn unterscheiden sich zwischen den beiden Diagnosen signifikant, die Zunahme während des Beobachtungszeitraumes und die Werte nach 4 Jahren GH-Therapie nicht ( $p_{\text{ThB}}=0,02$ ;  $p_{4\text{Jahre}}>0,05$ ;  $p_{0-4}>0,05$ [97]).

IGFBP-3 [SDS][93] unter 4J. GH-Th(SD)	iGHD						NSD					
	n = 61						n = 15					
Zeitpunkt	0	1	2	3	4	Diff.	0	1	2	3	4	Diff.
Mittelwert	-4,0	-1,7	-1,4	-1,2	-0,9	<b>+3,1</b>	-2,6	-1,1	-0,8	-0,8	-0,5	<b>+2,2</b>
Median	-3,9	-1,4	-1,3	-1,0	-0,6	<b>+2,9</b>	-2,3	-1,1	-0,9	-1,1	-0,8	<b>+2,3</b>
Minimum	-12	-6,6	-6,8	-7,0	-4,8	-2,5	-5,1	-3,3	-2,5	-2,4	-2,6	-0,1
Maximum	1,7	0,7	1,4	1,8	1,4	+11	1,2	0,2	1,2	1,1	1,5	+4,4
SD	2,7	1,6	1,5	1,5	1,2	2,5	1,5	0,9	0,9	1,0	1,1	1,4

**Tabelle 58: IGFBP-3 [SDS] n. Schweizer [93] (4 Jahre)**



**Abbildung 56: IGFBP-3 [SDS] n. Schweizer [93] (iGHD, 4 Jahre)**



**Abbildung 57: IGFBP-3 [SDS] n. Schweizer [93] (NSD; 4 Jahre)**

### 3.1.21 Alkalische Phosphatase

Gegenüber den Normperzentilkurven nach Lockitch und Halstead [94] liegen beide Gruppen im Mittelwert bereits zu Therapiebeginn oberhalb der 50. Perzentile (iGHD: +0,5+/-1,5 SD, NSD: +0,8+/-1,9 SD)(Tabelle 59, Abbildung 58, Abbildung 59).

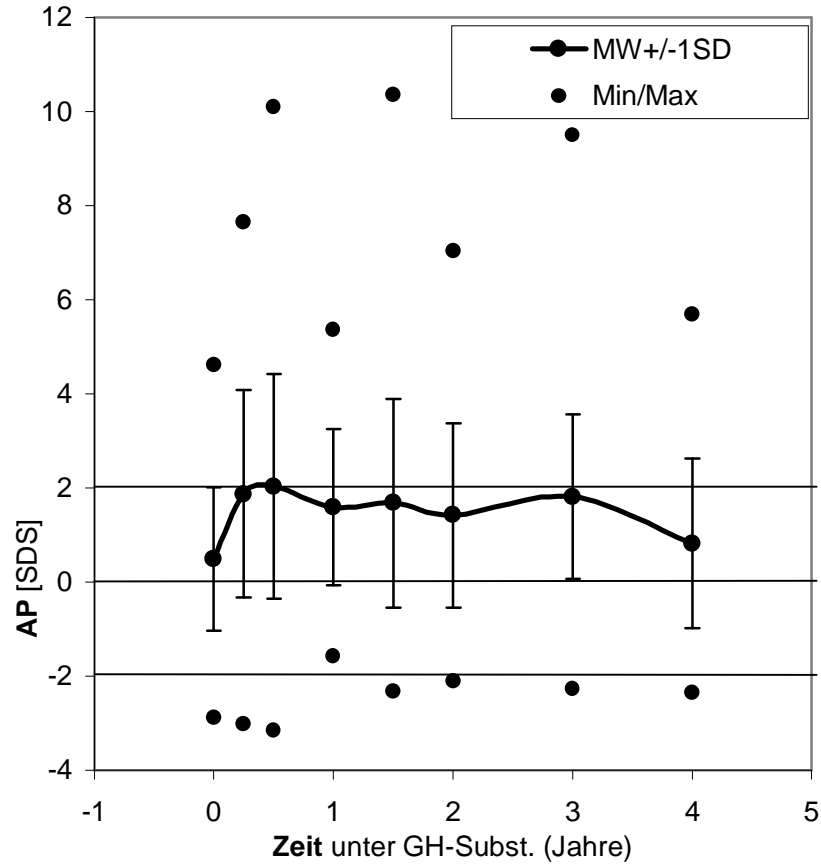
Im Kollektiv der iGHD-Patienten wurde die höchste AP-Serumkonzentration (MW: +2,0+/-2,4 SD) beim Untersuchungstermin 6 Monate nach Therapiebeginn festgestellt (Tabelle 59, Abbildung 58). Die 6 Monate nach Therapiebeginn gemessenen Werte unterscheiden sich hoch signifikant von den zu Therapiebeginn gemessenen ( $p < 0,001$ [97]). Die Werte zu Therapiebeginn (MW: +0,5+/-1,5 SD) unterscheiden sich nicht signifikant ( $p > 0,05$ [97]) von den nach 4 Jahren gemessenen (MW: +0,8+/-1,8 SD)(Tabelle 59, Abbildung 58).

Im Kollektiv der NSD-Patienten wurde die maximale AP-Konzentration (MW: +2,1+/-2,2 SD) beim Untersuchungstermin 12 Monate nach Therapiebeginn festgestellt (Tabelle 59, Abbildung 59). Die zu diesem Zeitpunkt gemessenen AP-Konzentrationen unterschieden sich hoch signifikant von den zu Therapiebeginn gemessenen ( $p < 0,001$ [97]). Die zu Therapiebeginn festgestellten Werte (MW: +0,8+/-1,9 SD) unterschieden sich nicht signifikant ( $p > 0,05$ [97]) von denen, die nach 4 Jahren gemessen wurden (MW: +1,2+/-1,5 SD)(Tabelle 59, Abbildung 59).

AP [SDS] [94] unt. 4J. GH-Th(SD)	iGHD						NSD					
	n						n					
n	63						16					
Zeitpunkt	0	1	2	3	4	Diff.	0	1	2	3	4	Diff.
Mittelwert	0,5	1,6	1,4	1,8	0,8	<b>+0,3</b>	0,8	2,1	1,5	1,0	1,2	<b>+0,4</b>
Median	0,5	1,3	1,2	0,9	0,6	<b>0,0</b>	0,6	1,3	1,3	1,6	1,1	<b>+1,3</b>
Minimum	-2,9	-1,6	-2,1	-2,3	-2,3	-4,5	-2,5	-0,9	-1,7	-1,4	-1,7	-2,5
Maximum	4,6	5,4	7,0	9,5	5,7	+6,2	5,4	6,7	5,0	3,2	3,6	+1,9
SD	1,5	1,7	2,0	5,7	1,8	1,9	1,9	2,2	1,7	1,6	1,5	1,6

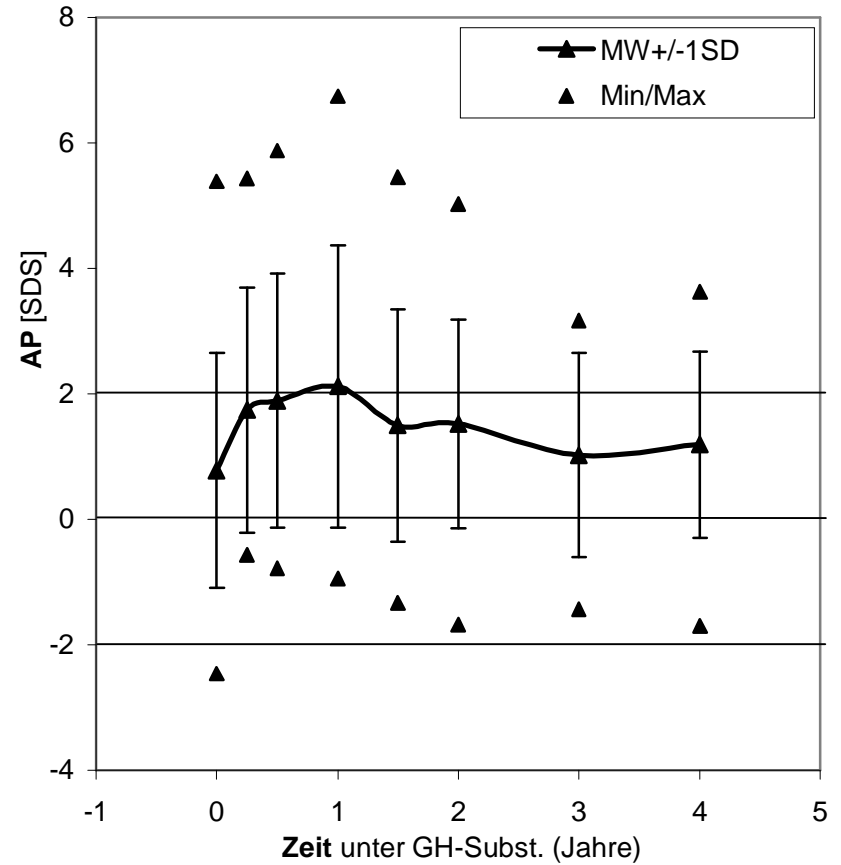
**Tabelle 59:** AP [SDS] n. Lockitch/Halstead [94] (*4 Jahre*)

**iGHD, Ju u. Mä: AP [SDS] n. Lockitch/Halstead**  
 während **4 Jahren** unter GH-Substitution  
**n=63** (39Ju, 24Mä)



**Abbildung 58: AP [SDS] n. Lockitch/Halstead [94] (iGHD, 4 Jahre)**

**NSD, Ju u. Mä: AP [SDS] n. Lockitch/Halstead**  
 während **4 Jahren** unter GH-Substitution  
**n=15** (14Ju, 2Mä)



**Abbildung 59: AP [SDS] n. Lockitch/Halstead [94] (NSD, 4 Jahre)**

## **KORRELATIONEN DER GEMESSENEN PARAMETER**

### **3.1.22 Entwicklung der Körpergröße, IGF-I-, IGFBP-3- und AP-Serumkonzentration**

#### **3.1.22.1 1-Jahres-Kollektiv**

Es wurden im zeitlichen Verlauf folgende Größen dargestellt: Körpergröße nach Prader [2], IGF-I-Serumkonzentration nach Schweizer [93], IGFBP-3-Serumkonzentration nach Schweizer [93] sowie die AP-Serumkonzentration nach Lockitch/Halstead [94](Abbildung 60, Abbildung 61). Der graphischen Darstellung liegen die gemessenen Mittelwerte aus den entsprechenden Kapiteln zu Grunde (3.1.8: Tabelle 33, Tabelle 35; 3.1.12: Tabelle 45, Tabelle 46; 3.1.13: Tabelle 47, Tabelle 48; 3.1.14: Tabelle 49, Tabelle 50).

##### **3.1.22.1.1 iGHD**

Die Körpergröße nach Prader [2] zeigt während des ersten Jahres unter GH-Therapie eine gleichmäßige Zunahme von  $-3,7\pm 1,3$  SD um  $+0,9\pm 0,7$  SD auf  $-2,8\pm 1,1$  SD (Tabelle 33, Abbildung 60). Die IGF-I-, die IGFBP-3- und die AP-Serumkonzentration zeigen innerhalb der ersten 3 Monate den größten Anstieg im Beobachtungszeitraum (IGF-I:  $+2,1$  SD, IGFBP-3:  $+1,7$  SD, AP:  $+1,4$  SD) im Vergleich zu den jeweiligen Normwerten [93, 94](Tabelle 33, Tabelle 45, Tabelle 47, Tabelle 49, Abbildung 60). Die Retardierung gegenüber der Norm zu Therapiebeginn beträgt  $-3,7\pm 1,3$  SD für die Körpergröße,  $-4,9\pm 2,5$  SD für IGF-I und  $-3,6\pm 2,5$  SD für IGFBP-3, die AP-Konzentration liegt mit  $+0,5\pm 1,5$  SD deutlich höher (Tabelle 45, Tabelle 47, Tabelle 49, Abbildung 60). Die IGF-I- und die IGFBP-3-Serumkonzentration zeigen über den gesamten Beobachtungszeitraum einen ähnlichen Verlauf auf leicht unterschiedlichem Niveau und entwickeln sich im Zeitraum von 6-12 Monate nach Therapiebeginn weitgehend parallel zur Körpergröße (Abbildung 60). Die AP-Serumkonzentration zeigt nach dem Maximum zum Zeitpunkt 6 Monate nach Therapiebeginn einen Abfall (Abbildung 60). Folgende Parameter zeigen über den Beobachtungszeitraum eine signifikante Korrelation: Körpergröße n. Prader [2]/IGF-I [93]( $p<0,001$ ;  $R^2=0,08$ ),



Körpergröße n. Prader [2]/IGFBP-3 [93]( $p < 0,001$ ;  $R^2 = 0,14$ ), Körpergröße n. Prader [2]/AP [94]( $p = 0,003$ ;  $R^2 = 0,03$ ) und IGFBP-3 [93]/IGF-I [93]( $p < 0,001$ ;  $R^2 = 0,55$ ).

### **3.1.22.1.2 NSD**

In der Gruppe NSD verhalten sich die untersuchten Parameter zueinander vergleichbar wie in der Gruppe iGHD (Abbildung 60, Abbildung 61): Die Körpergröße steigt über den Beobachtungszeitraum kontinuierlich an (von  $-3,0 \pm 0,7$  SD auf  $-2,3 \pm 0,7$  SD  $\rightarrow$   $+0,7 \pm 0,3$  SD) (Tabelle 35, Abbildung 61). Innerhalb der ersten 3 Monate ist bei folgenden Parametern der größte Anstieg festzustellen in der Reihenfolge: IGF-I ( $+1,9$  SD), IGFBP-3 ( $+1,2$  SD) und AP ( $+0,7$  SD) (Abbildung 61). Die Retardierung gegenüber der Norm zu Therapiebeginn beträgt  $-3,5 \pm 1,7$  SD bei IGF-I (Tabelle 46),  $-3,0 \pm 0,7$  SD für die Körpergröße (Tabelle 35) und  $-2,4 \pm 1,4$  SD für IGFBP-3 (Tabelle 48), die AP-Konzentration liegt bei  $+1,1 \pm 1,7$  SD (Tabelle 50); somit liegen die Meßwerte aller Parameter zu Therapiebeginn über denen der iGHD-Patienten (3.1.22.1.1, Abbildung 60, Abbildung 61). Zwischen den folgenden Parametern wurde während des Beobachtungszeitraumes folgende Korrelation festgestellt: Körpergröße n. Prader [2]/IGF-I [93]( $p = 0,03$ ;  $R^2 = 0,04$ ), Körpergröße n. Prader [2]/IGFBP-3 [93]( $p = 0,02$ ;  $R^2 = 0,05$ ), Körpergröße n. Prader [2]/AP [94]( $p > 0,05$ ;  $R^2 = 0,00$ ) und IGFBP-3 [93]/IGF-I [93]( $p < 0,001$ ;  $R^2 = 0,42$ ).

### **3.1.22.2 4-Jahres-Kollektiv**

Es wurden graphisch dargestellt während des Beobachtungszeitraumes von 4 Jahren: Körpergröße nach Prader [2], IGF-I-Serumkonzentration nach Schweizer [93], IGFBP-3-Serumkonzentration nach Schweizer [93] sowie die AP-Serumkonzentration nach Lockitch/Halstead [94] (Abbildung 62, Abbildung 63). Der graphischen Darstellung liegen die gemessenen Mittelwerte aus den entsprechenden Kapiteln zu Grunde (3.1.15: Tabelle 51, Tabelle 53; 3.1.19: Tabelle 57; 3.1.20: Tabelle 58; 3.1.21: Tabelle 59).

#### **3.1.22.2.1 iGHD**

Für das erste Jahr des 4-Jahres-Kollektivs gilt das für das 1-Jahres-Kollektiv Gesagte (3.1.22.1.1). Die Körpergröße steigt im ersten Jahr mit  $+1,0$  SD am stärksten an, im 2. Jahr der GH-Therapie um  $+0,5$  und in den darauf folgenden um  $+0,4$  bzw.  $+0,3$  SD (Tabelle 51, Abbildung 62). Die IGF-I-Serumkonzentration nähert sich der Norm [93]

im ersten Jahr um +3,0 SD, im 2. um +0,9 SD und steigt damit deutlich stärker als die Körpergröße, im 3. und 4. Jahr entwickelt sich die IGF-I-Serumkonzentration mit +0,3 SD und +0,3 SD parallel zur Körpergröße (Tabelle 57, Abbildung 62). Ähnliches gilt für IGFBP-3, wobei sich die Serumkonzentration nach +2,2 SD im ersten Jahr bereits ab dem 2. mit +0,4 SD, +0,2 SD im 3. und +0,3 SD im 4. weitgehend parallel zur Körpergröße entwickelt (Tabelle 58, Abbildung 62). Ab dem 3. Jahr wurden für die IGF-I- und die IGFBP-3-Serumkonzentration praktisch dieselben SDS-Werte [93] gemessen (Tabelle 57, Tabelle 58, Abbildung 62). Die AP-Serumkonzentration zeigt während des Beobachtungszeitraumes einen uneinheitlichen Verlauf und ist mit keinem der übrigen Parameter korreliert: Die Differenz nach 4 Jahren beträgt gegenüber dem Therapiebeginn +0,3 SD nach Lockitch/Halstead [94](Tabelle 59, Abbildung 62).

Innerhalb des Kollektivs iGHD wurde ein sehr signifikanter Unterschied ( $p=0,005$ [97]) festgestellt zwischen der zu Therapiebeginn gemessenen IGF-I-Serumkonzentration nach Schweizer [93](MW:  $-3,0\pm 1,9$  SD) und der IGFBP-3-Serumkonzentration ebenfalls nach Schweizer [93](MW:  $-4,0\pm 2,7$  SD)(3.1.19, Tabelle 57, Tabelle 58). Nach 4 Jahren unterscheiden sich die entsprechenden Werte für IGF-I (MW:  $-0,5\pm 1,5$  SD) und für IGFBP-3 (MW:  $-0,9\pm 1,2$  SD) nicht signifikant ( $p>0,05$ [97]; 3.1.19, Tabelle 57, Tabelle 58).

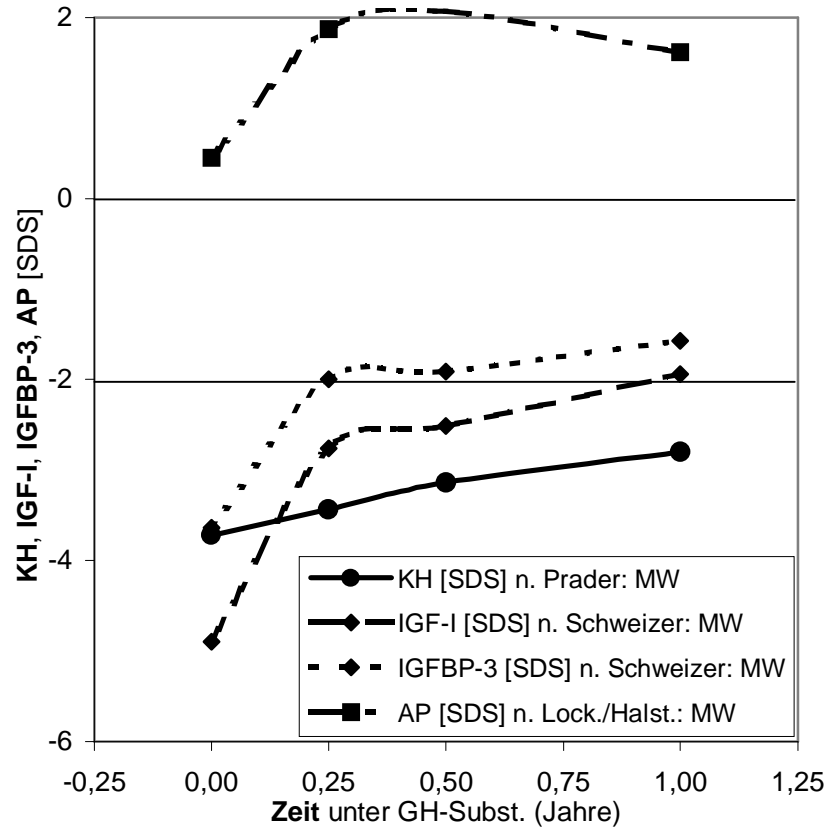
### **3.1.22.2.2 NSD**

Für die NSD-Patienten gilt für das erste Jahr entsprechendes wie für das 1-Jahres-Kollektiv (3.1.22.2.2). Die Körpergröße nähert sich während der 4 Jahre mit +0,7 SD, +0,4 SD, +0,2 SD und +0,2 SD der Norm [2] langsamer an als im iGHD-Kollektiv (Tabelle 51, Abbildung 62, Abbildung 63). Während des ersten Jahres zeigen die IGF-I- und die IGFBP-3-Serumkonzentration eine parallele Entwicklung, ab dem Untersuchungszeitpunkt 1,5 Jahre nach Therapiebeginn wurden fast identische SDS-Werte festgestellt (Tabelle 57, Tabelle 58, Abbildung 63). Die AP-Serumkonzentration zeigt nach einem starken Anstieg zu Beginn des Beobachtungszeitraumes einen uneinheitlichen Verlauf und liegt nach 4 Jahren GH-Therapie um +0,4 SD über dem Ausgangswert zu Therapiebeginn (Tabelle 59, Abbildung 63).

Auch innerhalb des Kollektivs NSD wurden zu Therapiebeginn signifikant unterschiedliche Werte ( $p=0,025$ [97]) für IGF-I (MW:  $-2,4\pm 0,9$  SD) und IGFBP-3

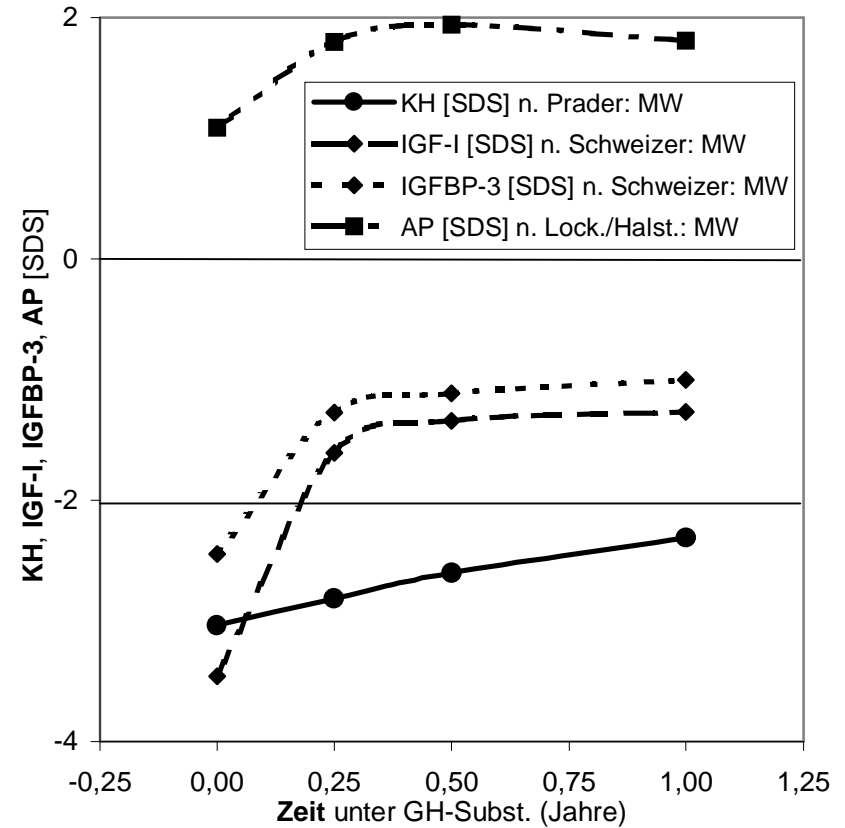
(MW:  $-2,6 \pm 1,5$  SD) festgestellt, nach 4 Jahren waren die Unterschiede zwischen IGF-I (MW:  $0,0 \pm 1,7$  SD) und IGFBP-3 (MW:  $-0,5 \pm 1,1$  SD) nicht signifikant ( $p > 0,05$  [97]) (3.1.19, Tabelle 57, Tabelle 58).

**iGHD, Ju u. Mä: KH [SDS] n. Prader, IGF-I [SDS],  
IGFBP-3 [SDS] n. Schweizer u. AP [SDS] n. L./H.  
während des 1. Jahres unter GH-Therapie  
n=84 (56 Ju, 28 Mä)(IGFBP-3: 79[53/26])**

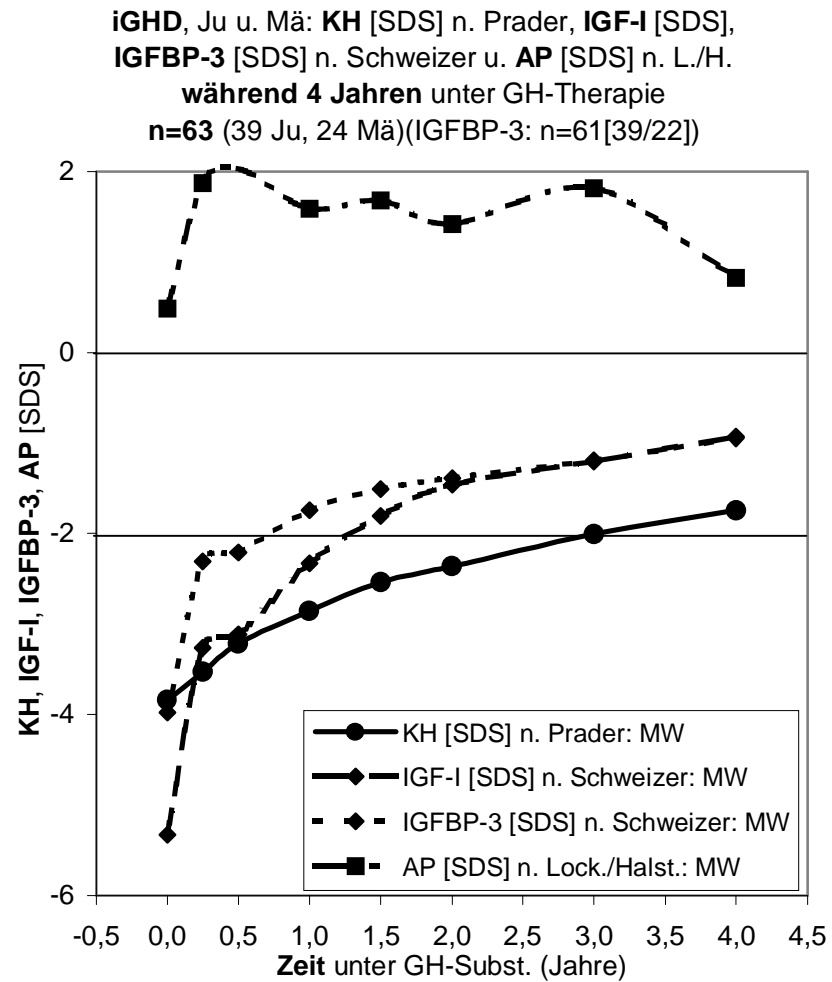


**Abbildung 60: Körpergröße n. Prader [2], IGF-I/IGFBP-3 n. Schweizer [93], AP n. Lockitch/H.[94][SDS] (iGHD, 1 Jahr)**

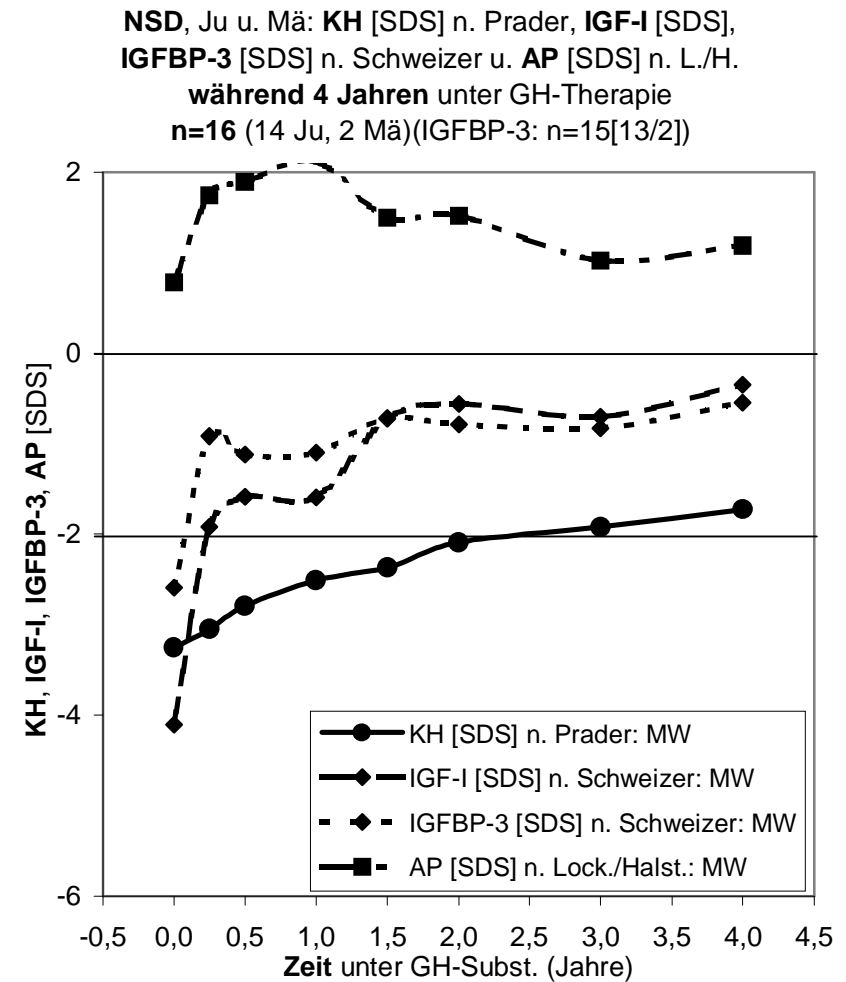
**NSD, Ju u. Mä: KH [SDS] n. Prader, IGF-I [SDS],  
IGFBP-3 [SDS] n. Schweizer u. AP [SDS] n. L./H.  
während des 1. Jahres unter GH-Therapie  
n=32 (29 Ju, 3 Mä)(IGFBP-3: 31[28/3])**



**Abbildung 61: Körpergröße n. Prader [2], IGF-I/IGFBP-3 n. Schweizer [93], AP n. Lockitch/H.[94][SDS] (NSD, 1 Jahr)**



**Abbildung 62: Körpergröße n. Prader [2], IGF-I/IGFBP-3 n. Schweizer [93], AP n. Lockitch/H.[94][SDS] (iGHD, 4 Jahre)**



**Abbildung 63: Körpergröße n. Prader [2], IGF-I/IGFBP-3 n. Schweizer [93], AP n. Lockitch/H.[94][SDS] (NSD, 4 Jahre)**

### **3.1.23 Korrelation zwischen der IGF-I-, IGFBP-3- und AP-Serumkonzentration zu Therapiebeginn und dem Wachstum während des ersten Jahres**

Es wurde am 1-Jahres-Kollektiv für beide Diagnosen getrennt untersucht, wie die IGF-I-, die IGFBP-3- und die AP-Serumkonzentration zu Therapiebeginn mit dem Wachstum während des ersten Jahres korreliert sind (3.1.23.1, 3.1.23.2).

#### **3.1.23.1 Korrelation zwischen der IGF-I-, IGFBP-3- und AP-Serumkonzentration zu Therapiebeginn und dem Wachstum ( $\Delta$ SDS n. Prader [93]) während des ersten Jahres**

Die o.g. zu Therapiebeginn gemessenen Parameter wurden in Relation gesetzt zur Körpergrößen-Differenz ( $\Delta$  SDS) n. Prader [2], die nach einem Jahr GH-Therapie gegenüber dem Therapiebeginn festgestellt wurde (Abbildung 64, Abbildung 65, Abbildung 66).

Im iGHD-Kollektiv wurde eine hoch signifikante negative Korrelation ( $p < 0,001$ [97]) festgestellt zwischen der IGF-I-Serumkonzentration (SDS) n. Schweizer [93] zu Therapiebeginn und  $\Delta$  SDS der Körpergröße n. Prader [2] während des ersten Jahres unter GH-Therapie ( $m_{IGF-I} = -0,10$ ;  $R^2_{IGF-I} = 0,14$ )(Abbildung 64). Entsprechend ergab sich für die IGFBP-3-Serumkonzentration [93] eine sehr signifikante negative Korrelation ( $p = 0,002$ [97];  $m_{IGFBP-3} = -0,09$ ;  $R^2_{IGFBP-3} = 0,12$ )(Abbildung 65). Die AP-Serumkonzentration [94] zu Therapiebeginn und  $\Delta$  SDS der Körpergröße [2] zeigen keinen signifikanten Zusammenhang ( $p > 0,05$ [97])( $m_{AP} = -0,01$ ;  $R^2_{AP} = 0,00$ )(Abbildung 66).

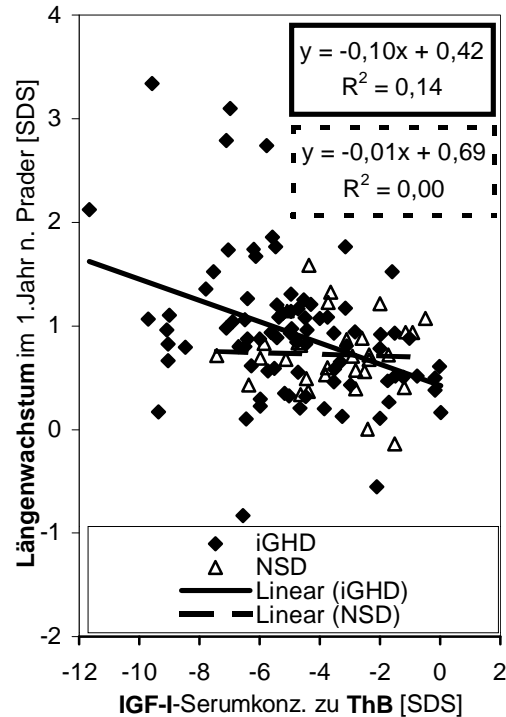
Die NSD-Patienten zeigen bei keiner der untersuchten Korrelationen einen signifikanten Zusammenhang mit dem Wachstum während des ersten Jahres (*IGF-I*[93]:  $p_{IGF-I} > 0,05$ [97];  $m_{IGF-I} = -0,01$ ;  $R^2_{IGF-I} = 0,00$ ; *IGFBP-3*[93]:  $p_{IGFBP-3} > 0,05$ [97];  $m_{IGFBP-3} = 0,04$ ;  $R^2_{IGFBP-3} = 0,03$ ; *AP*[94]:  $p_{AP} > 0,05$ [97];  $m_{AP} = -0,01$ ;  $R^2_{AP} = 0,00$ )(Abbildung 64, Abbildung 65, Abbildung 66).

### 3.1.23.2 Korrelation zwischen der IGF-I-, IGFBP-3- und AP-Serumkonzentration zu Therapiebeginn und der Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) während des ersten Jahres

Die o.g. zu Therapiebeginn gemessenen Parameter wurden in Relation gesetzt zur absoluten Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) die nach einem Jahr GH-Therapie gegenüber dem Therapiebeginn gemessen wurde (Abbildung 67, Abbildung 68, Abbildung 69).

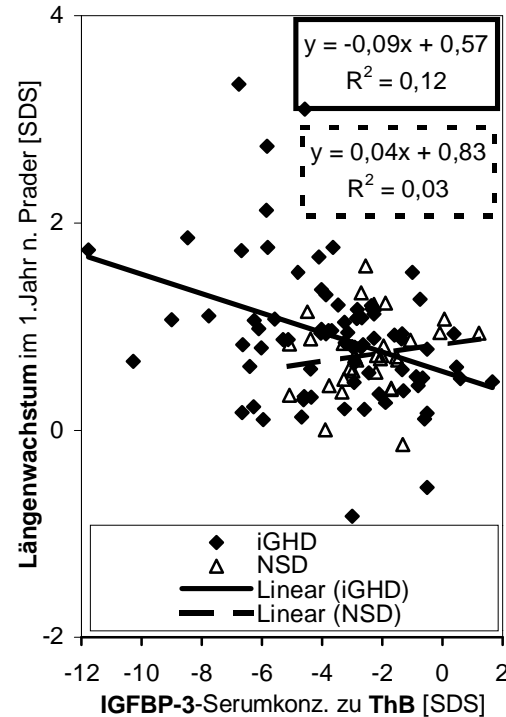
Bei den iGHD-Patienten wurde eine signifikante, negative Korrelation ( $p=0,013[97]$ ) festgestellt zwischen der zu Therapiebeginn gemessenen IGF-I-Serumkonzentration [93] und der absoluten Wachstumsgeschwindigkeit während des ersten Jahres unter GH-Therapie ( $m_{IGF-I}=-0,28$ ;  $R^2_{IGF-I}=0,07$ )(Abbildung 67). Die IGFBP-3-Serumkonzentration [93] der iGHD-Patienten zu Therapiebeginn ist mit der Wachstumsgeschwindigkeit hoch signifikant negativ korreliert ( $p<0,001[97]$ ;  $m_{IGFBP-3}=-0,30$ ;  $R^2_{IGFBP-3}=0,08$ )(Abbildung 68). Zwischen der Wachstumsgeschwindigkeit und der AP-Serumkonzentration [94] konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ( $p>0,05[97]$ ;  $m_{AP}=0,19$ ;  $R^2_{AP}=0,01$ )(Abbildung 69). Die NSD-Patienten zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den korrelierten Parametern (*IGF-I*[93]:  $p_{IGF-I}>0,05[97]$ ;  $m_{IGF-I}=0,02$ ;  $R^2_{IGF-I}=0,00$ ; *IGFBP-3*[93]:  $p_{IGFBP-3}>0,05[97]$ ;  $m_{IGFBP-3}=0,23$ ;  $R^2_{IGFBP-3}=0,05$ ; *AP*[94]:  $p_{AP}>0,05[97]$ ;  $m_{AP}=0,26$ ;  $R^2_{AP}=0,09$ )(Abbildung 67, Abbildung 68, Abbildung 69).

**iGHD, NSD: Korrelation** zwischen  
**Längenwachstum im 1. Jahr n. Pr.**  
[SDS] und der **IGF-I-Serumkonz. n.**  
Schweizer [SDS] **zu ThB**  
iGHD: n=84, NSD: n=32



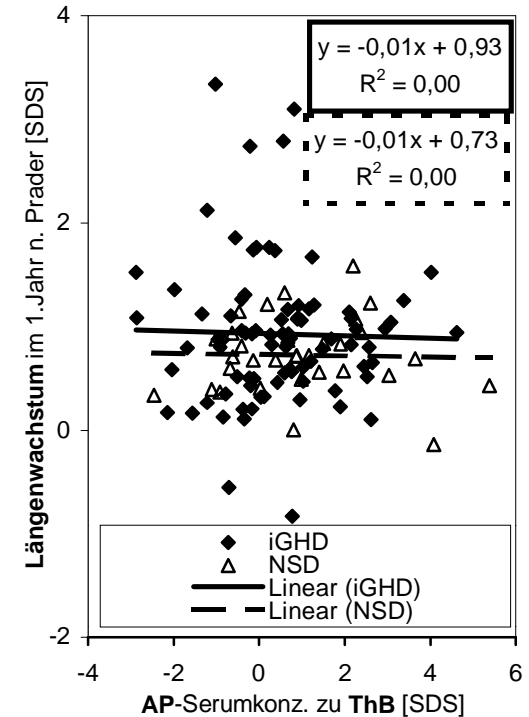
**Abbildung 64: Korrelation zw. IGF-I-Serumkonz. [SDS] zu Th-B n. Schweizer [93] und Längenwachstum im 1. Jahr [SDS] n. Prader [2]**

**iGHD, NSD: Korrelation** zwischen  
**Längenwachstum im 1. Jahr n. Pr.**  
[SDS] und der **IGFBP-3-Serumkonz.**  
n. Schweizer [SDS] **zu ThB**  
iGHD: n=79, NSD: n=31



**Abbildung 65: Korrelation zw. IGFBP-3-Serumkonz. [SDS] zu Th-B n. Schweizer [93] und Längenwachstum im 1. Jahr [SDS] n. Prader [2]**

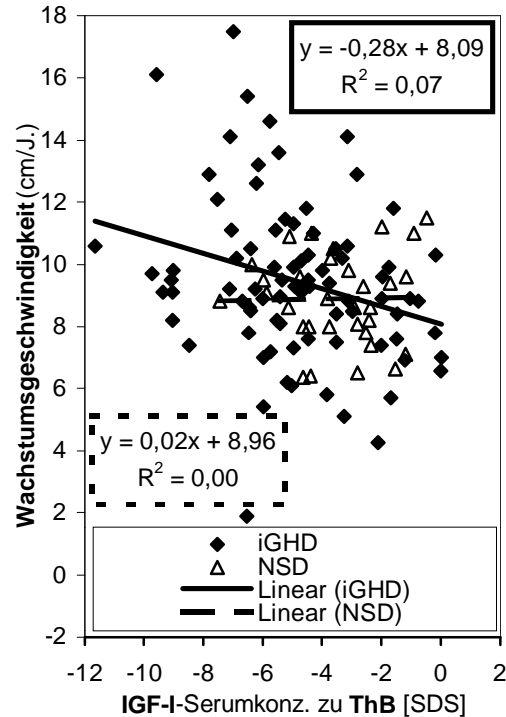
**iGHD, NSD: Korrelation** zwischen  
**Längenwachstum im 1. Jahr n. Pr.**  
[SDS] und der **AP-Serumkonz. n.**  
Lockitch/Halstead [SDS] **zu ThB**  
iGHD: n=84, NSD: n=32



**Abbildung 66: Korrelation zw. AP-Serumkonz. [SDS] zu Th-B n. Lockitch/Halstead [94] und Längenwachstum im 1. Jahr [SDS] n. Prader [2]**

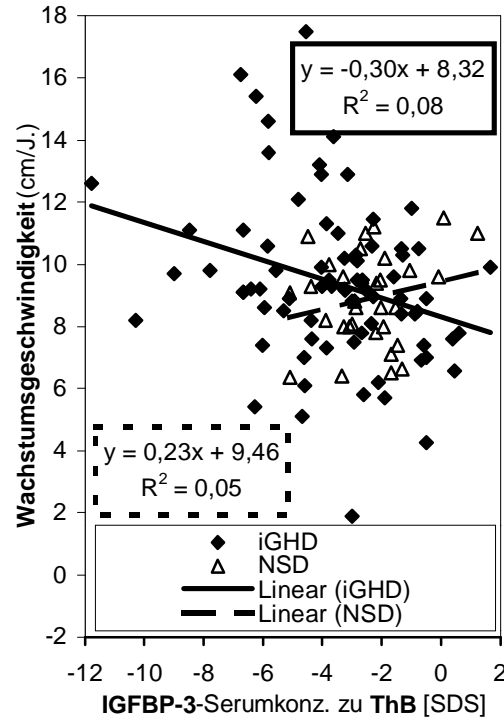


**iGHD, NSD: Korrelation zwischen Wachstumsgeschwindigkeit im 1. Jahr und der IGF-I-Serumkonz. n. Schweizer [SDS] zu ThB**  
iGHD: n=84, NSD: n=32



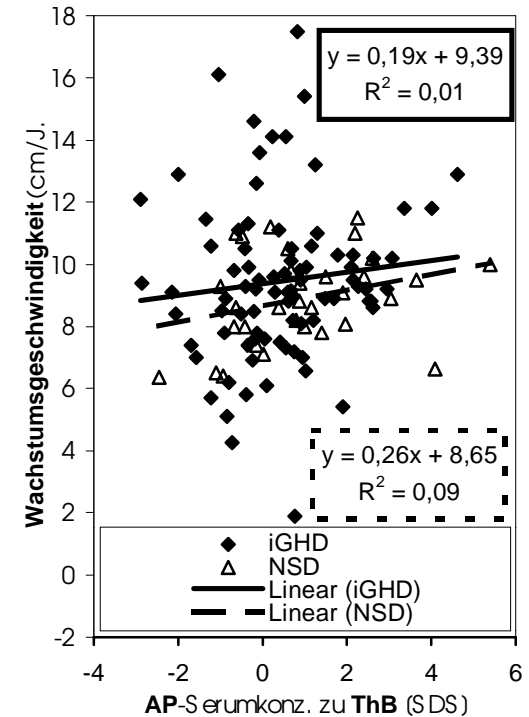
**Abbildung 67: Korrelation zw. IGF-I-Serumkonz. [SDS] zu Th-B n. Schweizer [93] und der absoluten Wachstumsgeschwindigkeit im 1. Jahr**

**iGHD, NSD: Korrelation zwischen Wachstumsgeschwindigkeit im 1. Jahr und der IGFBP-3-Serumkonz. n. Schweizer [SDS] zu ThB**  
iGHD: n=79, NSD: n=31



**Abbildung 68: Korrelation zw. IGFBP-3-Serumkonz. [SDS] zu Th-B n. Schweizer [93] und der absoluten Wachstumsgeschwindigkeit im 1. Jahr**

**iGHD, NSD: Korrelation zwischen Wachstumsgeschwindigkeit im 1. Jahr und der AP-Serumkonz. n. Lockitch/Halstead [SDS] zu ThB**  
iGHD: n=84, NSD: n=32

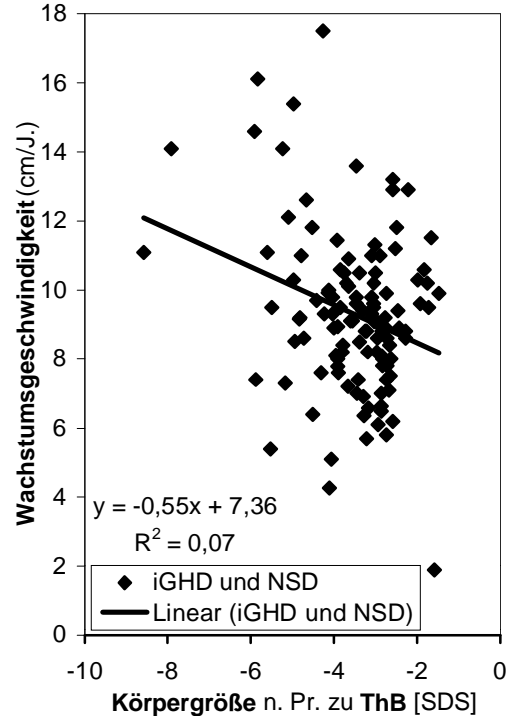


**Abbildung 69: Korrelation zw. AP-Serumkonz. [SDS] zu Th-B n. Lockitch/Halstead [94] und der absoluten Wachstumsgeschwindigkeit im 1. Jahr**

### **3.1.24 Korrelation zwischen der Körpergröße zu Therapiebeginn und dem Wachstum während des ersten Jahres unter GH-Therapie**

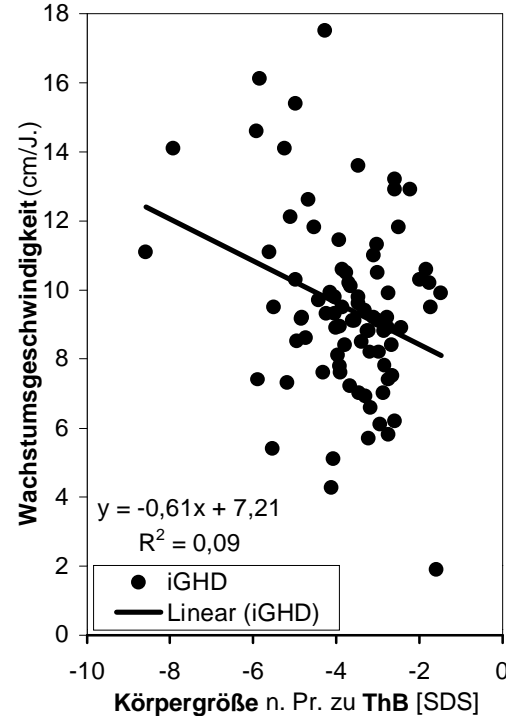
Es wurden folgende Parameter des 1-Jahres-Kollektivs [2.1.2] korreliert: Körpergröße zu Therapiebeginn nach Prader [2](x-Achse)(3.1.1, Tabelle 33, Tabelle 35) gegen das absolute Längenwachstum (cm/Jahr) während des ersten Jahres unter GH-Therapie (y-Achse)(3.1.8, Tabelle 51, Tabelle 52)(Abbildung 70, Abbildung 71, Abbildung 72). Zwischen diesen Parametern besteht eine sehr signifikante Korrelation ( $p=0,003$ [97];  $m_{\text{ges}}=-0,55$ ;  $R^2_{\text{ges}}=0,03$ )(Abbildung 70). Differenziert nach Diagnosen ergibt sich für die iGHD-Patienten eine sehr signifikante Korrelation ( $p=0,007$ [97]) zwischen der Körpergröße nach Prader [2] zu Therapiebeginn und der Wachstumsgeschwindigkeit während des ersten Jahres unter GH-Therapie ( $m_{\text{iGHD}}=-0,61$ ;  $R^2_{\text{iGHD}}=0,09$ )(Abbildung 71). Die NSD-Patienten zeigen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den untersuchten Parametern ( $p>0,05$ [97];  $m_{\text{NSD}}=0,19$ ;  $R^2_{\text{NSD}}=0,01$ )(Abbildung 72).

**iGHD u. NSD: Korrelation zwischen Wachstumsgeschwindigkeit im 1. Jahr und der Körpergröße zu Therapiebeginn n. Prader**  
iGHD: n=84, NSD: n=32



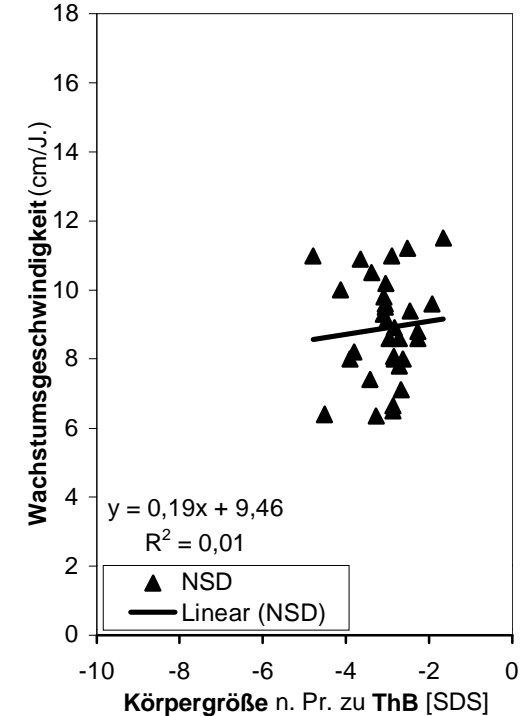
**Abbildung 70: Korrelation zw. Körpergröße [SDS] n. Prader [2] zu Th-B und der absoluten Wachstumsgeschwindigkeit im 1. Jahr (iGHD, NSD)**

**iGHD: Korrelation zwischen Wachstumsgeschwindigkeit im 1. Jahr und der Körpergröße zu Therapiebeginn n. Prader**  
iGHD: n=84



**Abbildung 71: Korrelation zw. Körpergröße [SDS] n. Prader [2] zu Th-B und der absoluten Wachstumsgeschwindigkeit im 1. Jahr (iGHD)**

**NSD: Korrelation zwischen Wachstumsgeschwindigkeit im 1. Jahr und der Körpergröße zu Therapiebeginn n. Prader**  
NSD: n=32



**Abbildung 72: Korrelation zw. Körpergröße [SDS] n. Prader [2] zu Th-B und der absoluten Wachstumsgeschwindigkeit im 1. Jahr (NSD)**

## **4 DISKUSSION**

### **DIAGNOSTIK**

Im Rahmen der Diagnostik wurde bei allen Patienten vor Therapiebeginn die IGF-I- und IGFBP-3-Serumspiegel bestimmt (2.1.9.1) sowie mindestens 2 GH-Standard-Stimulationstests (Insulin/Arginin) durchgeführt (2.1.9.2.1: Tabelle 21, Tabelle 22). Des weiteren wurde bei 82 der 116 Patienten (71%) ein nächtliches GH-Spontansekretionsprofil erhoben (2.1.9.3: Tabelle 23, Tabelle 24). Die meisten Patienten wurden mit bildgebender Verfahren auf morphologische Auffälligkeiten der Hypothalamus-/Hypophysenregion untersucht (2.1.8) mittels Sella-Zielaufnahme (66/116→57%)(2.1.8.1, Tabelle 18), Computertomographie (40/116→34%)(2.1.8.2, Tabelle 19) und Magnetresonanztomographie (76/116→66%)(2.1.8.3, Tabelle 20).

Die Aussagekraft der prätherapeutisch bestimmten IGF-I- und IGFBP-3-Serumkonzentration für die Diagnostik eines GH-Mangelsyndroms ist umstritten: Teilweise werden sie als ausreichend für eine wirtschaftliche Diagnose eines GHD empfohlen [98, 99], teilweise nur mit Einschränkungen [100, 101, 102, 103]. Auch wird ihre Bedeutung als Parameter gesehen, deren pathologische Erniedrigung die Indikation für die traditionelle GH-Diagnostik mittels GH-Provokationstests darstellt [66, 67, 68, 104, 105]. So wurde hier verfahren (2.1.9).

Es dienen folgende orientierende Grenzwerte für die Einteilung der Diagnosen: Die Diagnose iGHD wurde gestellt bei einem Meßwert von <10ngGH/ml in den GH-Standard-Stimulationstests, die Diagnose NSD bei einem Meßwert von >10ngGH/ml in den GH-Standard-Stimulationstests in Verbindung mit einem Mittelwert des nächtlichen GH-Spontansekretionsprofils von <3,5ngGH/ml (Tabelle 25). Die durchgeführte Diagnostik im allgemeinen und die verwendeten Grenzwerte im besonderen entsprechen den heute üblichen Standards für die Diagnostik des Kleinwuchses [66, 68, 104, 105]. Die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen anderer Autoren ist in dieser Hinsicht gegeben.

### **DISKUSSION DER VERWENDETEN NORMWERTE**

Die verwendeten Normwerte sind kritisch zu überprüfen auf ihre Eignung für das untersuchte Patientenkollektiv. Für eine bestmögliche Vergleichbarkeit der

verschiedenen Parameter wäre es wünschenswert, daß die Normkurven für alle untersuchten Parameter am gleichen Kollektiv gesunder Probanden erhoben wurden. Für die hier untersuchten Parameter stehen keine Normkurven zur Verfügung, die diesen Anforderungen genügen.

#### **4.1.1 Normkurven für die auxologischen Parameter:**

##### **Körpergröße/-gewicht, Geburtslänge/-gewicht**

Es wurden parallel die von Prader [2] und die von Tanner/Whitehouse [3, 4] angegebenen Normkurven für Körpergröße und Körpergewicht verwendet. Die von Prader angegebenen Normwerte für Körpergröße und Körpergewicht [2] sind für das hier untersuchte Kollektiv geeigneter als die von Tanner/Whitehouse [3, 4] angegebenen: Erstere wurden an mitteleuropäischen Probanden (Zürich, Schweiz) 1977 erhoben, denen von Tanner/Whitehouse 1965 ermittelten liegt ein Kollektiv von britischen Probanden zu Grunde [3, 4]. Die von Prader angegebenen Normwerte, insbesondere für die Körpergröße, liegen deutlich über den von Tanner/Whitehouse angegebenen (Abbildung 6, Abbildung 8, Abbildung 13, Abbildung 15). Die Differenz zwischen diesen Normwerten ist zu verstehen als die Summe aus geographischen Unterschieden und säkularer Akzelleration. Zeitlich und geographisch entsprechen die Normwerte nach Prader also eher dem untersuchten Patientengut. Da aber in der internationalen Literatur die Normwerte nach Tanner/Whitehouse [3, 4] häufig als Referenz verwendet werden, wurden die untersuchten Patienten sowohl in Relation gesetzt zu den Normwerten nach Prader [2] als auch nach Tanner/Whitehouse [3, 4].

Da sowohl Prader als auch Tanner/Whitehouse die Normwerte für die Körpergröße und das Körpergewicht am selben Kollektiv untersuchten, ist es möglich, die untersuchten Werte für Körperhöhe und Körpergewicht in Relation zueinander zu setzen. Dies gilt uneingeschränkt für die longitudinalen Untersuchungen während der GH-Therapie.

Die gemessenen Geburtslänge bzw. das Geburtsgewicht wurde in Relation gesetzt zu den von Niklasson et al. [62] angegebenen Normwerten. Diesen Normwerten liegen Untersuchungen im Zeitraum von 1977 bis 1988 an schwedischen Kindern zu Grunde, die Werte sind korreliert mit dem Gestationsalter. Die verwendeten Normwerte für Geburtsgewicht/Geburtslänge [62] einerseits und Körpergröße/Körpergewicht [2, 3, 4] andererseits wurden also nicht am selben Kollektiv erhoben. Dies ist zu bedenken bei

der Interpretation der entsprechenden Korrelationen (Abbildung 9, Abbildung 10, Abbildung 16, Abbildung 17).

Für alle Patienten wurden die selben Normkurven für die o.g. auxologischen Parameter verwendet. Für die von ethnisch nicht mitteleuropäischen Eltern abstammenden Patienten wären Normwachstumskurven der entsprechenden Population im Einzelfall geeigneter. Im Interesse einer besseren Übersicht und Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurde darauf verzichtet. Im übrigen entspricht der Anteil und die Herkunft der ethnisch nicht mitteleuropäischen Patienten im von Prader untersuchten Kollektiv [2] in etwa dem hier untersuchten.

#### **4.1.2 Normwerte für IGF-I und IGFBP-3**

Die von Schweizer et al. Angegebenen Normwerte für IGF-I und IGFBP-3 [93] wurden im Zeitraum von 19XX bis 1999 an der Universitäts-Kinderklinik Tübingen an XXX gesunden Probanden erhoben. Diese Normwerte erfüllen also die Forderungen nach Aktualität und einem vergleichbaren Probanden-Kollektiv sowie nach übereinstimmenden laborchemischen Verfahren in idealer Weise. Die zusätzliche Verwendung anderer Normkurven [106, 107] für IGF-I und IGFBP-3 schien in Anbetracht der vorliegenden geeigneten Normkurven nicht angezeigt. Bei der Interpretation der Korrelation zwischen den SDS-Werten von IGF-I bzw. IGFBP-3 und den SDS-Werten anderer Parameter ist zu bedenken, daß die zu Grunde liegenden Normkurven an jeweils unterschiedlichen Kollektiven erhoben wurden (Abbildung 60, Abbildung 61, Abbildung 62, Abbildung 63).

#### **4.1.3 Normwerte für Alkalische Phosphatase**

Die Meßwerte der Patienten hinsichtlich der Alkalischen Phosphatase wurden in Verhältnis gesetzt zu den von Lockitch und Halstead 1984 angegebenen Normwerten [94] und wurden mit einem ähnlichen Meßverfahren bestimmt. Diese beziehen sich auf gesunde englische Probanden. Die Meßwerte der Patienten in Standard Deviation Scores ausgedrückt (Abbildung 44, Abbildung 45, Abbildung 58, Abbildung 59) erscheinen gegenüber den absoluten Meßwerten hoch (Abbildung 28, Abbildung 29): Die unter Zuhilfenahme dieser Normwerte errechneten SDS-Werte liegen im Verlauf der Therapie im Mittelwert zwischen +/-0 und +2 SD (Abbildung 44, Abbildung 45,

Abbildung 58, Abbildung 59). Die o.g. Normwerte [94] wurden gewählt, da keine geeigneteren zur Verfügung stehen. Auch wenn die SDS-Werte vermutlich zu hoch sind, läßt sich anhand der mit ihnen errechneten Abbildungen doch der Verlauf der Serumkonzentration der Alkalischen Phosphatase während der GH-Therapie beschreiben (Abbildung 44, Abbildung 45, Abbildung 58, Abbildung 59, Abbildung 60, Abbildung 61, Abbildung 62, Abbildung 63).

## **VERGLEICH DER ERGEBNISSE MIT DENEN ANDEREN**

### **AUTOREN**

Die eigenen Daten werden im Folgenden mit denen ähnlicher Studien verglichen [108, 113, 114]. Es existieren Verlaufskontrollen mit ähnlichem Studiendesign, die neben den auxologischen Parametern auch IGF-I und IGFBP-3 während der GH-Substitution bei vergleichbaren Patientenkollektiven untersuchen [108, 113, 114]. Es steht aber noch keine vergleichbare Studie zur Verfügung, die die Alkalische Phosphatase untersucht.

#### **4.1.4 Schwedisches Kollektiv (Umea) [108]**

*Studie:* Die an der University of Umea (Schweden) im Department of Pediatrics erstellten Daten beziehen sich auf 193 gesunde, bei Therapiebeginn präpubertäre Patienten im Alter von 3-15 Jahren (30 Mädchen, 163 Jungen), die in der o.g. Abteilung wegen Kleinwuchses mit Wachstumshormon in einer Dosierung von ca. 0,1 IU/kg/d mindestens ein Jahr behandelt wurden [108]. Bei 117 Patienten wurde die Diagnose iGHD gestellt, bei 76 Patienten die Diagnose idiopathischer Kleinwuchs (ISS). Dementsprechend wurden große Unterschiede hinsichtlich der stimulierten GH-Sekretion im Arginin- und Insulin-Stimulationstest gemessen. Bei allen Patienten waren folgende Organe hinsichtlich der Funktion unauffällig: Schilddrüse, Leber und Nieren. Chronische Erkrankungen und dysmorphe Stigmata wurden nicht festgestellt. Kein Patient hatte ein Geburtsgewicht oder eine Geburtslänge kleiner als  $-2,5$  SDS nach Niklasson [62]. Für das schwedische Kollektiv wurden für die Berechnung der SDS für die Körpergröße die Normwerte nach Karlberg verwendet [109, 110]. Als Physiologische Referenzkurven für IGF-I und IGFBP-3 wurden – entsprechend dem Vorgehen in Tübingen – in der o.g. Abteilung an gesunden Probanden erhobene Daten verwendet [111].

*Vergleichbarkeit:* Für das Tübinger Kollektiv wurden die SDS-Werte für die Körpergröße gemäß den Normkurven nach Prader [2] errechnet. Es werden die Daten der in Umea untersuchten Patienten mit dem Tübinger Kollektiv, bestehend aus den iGHD- und den NSD-Patienten (1.Jahr) verglichen (Tabelle 60). Es wurden die folgenden identischen Untersuchungszeitpunkte berücksichtigt: Therapiebeginn, nach 3 und nach 12 Monaten GH-Therapie (Tabelle 60, Tabelle 61, Tabelle 62). Die verglichenen Parameter sind Körpergröße (Tabelle 60), IGF-I (Tabelle 61) und IGFBP-3 (Tabelle 62). Das in Umea untersuchte Kollektiv und das in Tübingen untersuchte haben den gleichen Untersuchungszeitraum und die gleichen untersuchten Parameter (Tabelle 60, Tabelle 61, Tabelle 62). Die Anzahl der untersuchten Patienten und das Geschlechterverhältnis sind vergleichbar, ebenso das Alter zu Therapiebeginn (Tabelle 60) sowie die laborchemischen Verfahren (RIA) zur Bestimmung der Serumkonzentrationen von IGF-I und IGFBP-3 [112]. Die applizierten Dosen rGH unterscheiden sich nur geringfügig (Tabelle 30). Die SDS-Werte für die untersuchten Parameter wurden jeweils in Relation zu geeigneten Normwerten berechnet [2, 93, 109, 110, 111]. Vor allem die Diagnosen schränken die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen ein: Während bei allen Patienten des Tübinger Kollektivs in verschiedenen Tests mit bestimmten Cutoff-Werten (Tabelle 25) eine pathologisch erniedrigte GH-Sekretion festgestellt wurde (iGHD und NSD), gehören dem Kollektiv von Umea auch 76 Patienten an, bei denen kein GH-Mangel festgestellt wurde (ISS)(Tabelle 60). Die in Umea untersuchten Patienten wurden mit dem Tübinger Kollektiv, bestehend aus iGHD- und NSD-Patienten verglichen, weil die NSD-Patienten in der Regel eine weniger ausgeprägte Retardierung der untersuchten Parameter zeigen, wie auch die im Kollektiv "Umea" enthaltenen Patienten mit der Diagnose ISS. Es wurde bei der Mehrzahl der Patienten in beiden untersuchten Gruppen die Diagnose iGHD gestellt: bei ca. 61% des Kollektivs "Umea" und bei ca. 72% des Kollektivs "Tübingen".

*Ergebnisse:* Alle drei hier betrachteten Parameter (Körpergröße, IGF-I und IGFBP-3) waren im Tübinger Kollektiv jeweils wesentlich stärker gegenüber der jeweiligen Norm [2, 93] retardiert als im schwedischen Vergleichskollektiv [109, 110, 111](Tabelle 60, Tabelle 61, Tabelle 62). Das schwedische Kollektiv zeigt hinsichtlich der Parameter IGF-I und IGFBP-3 eine geringere Streuung als das Tübinger (Tabelle 61, Tabelle 62). Beides hängt vermutlich mit den gestellten Diagnosen zusammen (Tabelle 60), kann



aber teilweise auch durch die Normwerte [2, 93, 109, 110, 111] bedingt sein. Dennoch lassen sich folgende Gemeinsamkeiten erkennen: Durch die GH-Therapie kann die Körpergröße im ersten Jahr unter Therapie in beiden Kollektiven mit +0,80 SD (Umea) und +0,91 SD (Tübingen) günstig beeinflusst werden (Tabelle 60). Der größere Anstieg der Tübinger Patienten könnte mit deren geringerem Alter in Zusammenhang stehen (Tabelle 60). Hinsichtlich der IGF-I- und der IGFBP-3-Serumkonzentration zeigen die Tübinger Patienten im Mittelwert einen noch deutlicheren Anstieg gegenüber den jeweiligen Normwerten [93] als das Vergleichskollektiv aus Umea [111](Tabelle 61, Tabelle 62). Dies könnte mit den deutlich niedrigeren Ausgangswerten der Tübinger Kinder zu Therapiebeginn zusammenhängen (Tabelle 61, Tabelle 62). Insbesondere in den ersten drei Monaten konnte in beiden Gruppen ein deutlicher Anstieg von IGF-I und IGFBP-3 festgestellt werden (Tabelle 61, Tabelle 62).

<b>Kollektive, Körpergröße</b>		
Daten erhoben in	<b>Umea</b>	<b>Tübingen</b>
Diagnose(n)	iGHD, ISS	iGHD, NSD
n, gesamt	193	116
iGHD / NSD / ISS	117 / 0 / 76	84 / 32 / 0
Jungen/Mädchen, absolut (Prozent)	163/30 (85/15)	85/31 (73/27)
Beobachtungszeitr. unter GH-Th. (Jahre)	1	1
Alter zu ThB: Mittelwert (Min/Max)(Jahre)	8,9 (2,8/14,7)	6,8 (1,0-19,0)
<b>Körpergröße [SDS] [109, 110 bzw. 2]</b>		
• zu Therapiebeginn: Mittelwert SD (Min/Max)	<b>-2,74</b> 0,7 (-6,0/-1,1)	<b>-3,68</b> 1,3 (-8,6/-0,2)
• nach 12 Mo. Unter GH-Ther.: Mittelwert SD (Min/Max)	<b>-1,94</b> 0,7 (0,7/-4,5)	<b>-2,77</b> 1,1 (-6,8/0,3)
• Mittelwerte: Differenz (12 Mo. – ThB)	<b>+0,80</b>	<b>+0,91</b>

**Tabelle 60:** Vergleich Umea – Tübingen (*Kollektive, Körpergröße*)

<b>IGF-I-Serumkonz. [SDS] [93 bzw. 111]</b>	<b>Umea</b>	<b>Tübingen</b>
• zu Therapiebeginn: Mittelwert; Median SD (Min/Max)	<b>-1,44</b> ; -1,26 1,2 (-5,2/1,9) (n=193)	<b>-4,50</b> ; -4,59 2,4 (-11,7/0,0) (n=116)

• nach 3 Mo. GH-Ther.: MW; Median SD (Min/Max)	<b>0,18</b> ; 0,26 1,0 (-3,3/2,8) (n=142)	<b>-2,44</b> ; -2,04 2,2 (-11,6/1,9) (n=116)
• nach 12 Mo. GH-Ther.: MW; Median SD (Min/Max)	<b>0,40</b> ; 0,48 1,2 (-2,8/3,2) (n=161)	<b>-1,76</b> ; -1,48 2,1 (-8,5/2,5) (n=116)
• MW: Differenz (12Monate – ThB)	<b>+1,84</b>	<b>+2,74</b>

**Tabelle 61:** Vergleich Umea – Tübingen (*IGF-I*)

<b>IGFBP-3-Serumkonz. [SDS] [93 bzw. 111]</b>	<b>Umea</b>	<b>Tübingen</b>
• zu Therapiebeginn: Mittelwert; Median SD (Min/Max)	<b>-1,05</b> ; <b>-0,88</b> 1,2 (-4,8/2,3) (n=193)	<b>-3,30</b> ; -2,96 2,3 (-11,8/1,7) (n=110)
• nach 3 Mo. GH-Ther.: MW; Median SD (Min/Max)	<b>0,16</b> ; 0,21 1,0 (-3,0/2,7) (n=142)	<b>-1,79</b> ; -1,66 1,8 (-10,4/1,5) (n=110)
• nach 12 Mo. GH-Ther.: MW; Median SD (Min/Max)	<b>0,31</b> ; 0,23 1,1 (-2,9/3,2) (n=160)	<b>-1,41</b> ; -1,22 1,5 (-6,6/3,9) (n=110)
• MW: Differenz (12Monate – ThB)	<b>+1,36</b>	<b>+1,89</b>

**Tabelle 62:** Vergleich Umea – Tübingen (*IGFBP-3*)

#### **4.1.5 National Cooperative Growth Study, substudy VI (USA) [113]**

*Studie:* Die National Cooperative Growth Study, substudy VI bezieht sich auf Daten, die an insgesamt 6447 kleinwüchsigen Kindern in mehreren Kliniken bis einschließlich 01.01.1996 erhoben wurden. 274 Patienten wurden mit rGH behandelt; die Diagnosen waren GHD (62%), ISS (25%) und "anderen Diagnosen" (13%)(Tabelle 63, Tabelle 64). Für diese 274 Patienten liegen IGF-I-Meßwerte als SDS-Mittelwerte und IGFBP-3-Meßwerte als SDS-Mittelwerte (geringfügig kleineres Kollektiv) zu Therapiebeginn und nach circa einem Jahr unter GH-Therapie vor. Als IGF-I- und IGFBP-3-Normwerte

wurden die Daten verwendet, die im Rahmen der National Cooperative Growth Study erhoben wurden [113].

*Vergleichbarkeit:* Die Angaben für Alter, Knochenalter, Körpergröße, BMI, Geschlecht, Pubertätsstadium und GH-Stimulationstest liegen nur für das Gesamtkollektiv (n=6447) vor, von denen die mit rGH behandelten Patienten (n=274) nur einen Teil darstellen (Tabelle 63, Tabelle 64). Die o.g. Angaben beziehen sich also nicht auf das hinsichtlich der IGF-I- und IGFBP-3-Meßwerte betrachtete Kollektiv, mögen aber als Anhaltspunkt dienen. Dem beschriebenen Kollektiv wurden alle Tübinger iGHD- und NSD-Patienten gegenübergestellt, die ein Jahr mit rGH therapiert wurden (Tabelle 64). Die Vergleichbarkeit wird dadurch eingeschränkt, dass für die therapierten Patienten keine Angaben hinsichtlich Alter, Geschlecht usw. bestehen, durch die unterschiedlichen Verhältnisse der beiden Gruppen hinsichtlich der Diagnosen (Tabelle 64) und auch durch die nicht bekannten Kriterien, mit denen diese gestellt wurden (Tabelle 64). Es wurde bei der Mehrzahl der Patienten beider Gruppen ein Wachstumshormonmangel diagnostiziert (NCGS: 62%, Tübingen: 72%)(Tabelle 64).

*Ergebnis:* Es fällt die große Differenz der IGF-I- und IGFBP-3-SDS-Mittelwerte im Verhältnis zu den jeweiligen Normwerten zu Therapiebeginn auf (Tabelle 64). Die Ursachen können vielfältig sein, eine Erörterung ist in Anbetracht einiger fehlender Angaben bezüglich des Kollektivs NCGS nicht möglich. Es fällt auf, daß in beiden Gruppen IGF-I und IGFBP-3 positiv durch die Therapie beeinflusst werden (Tabelle 64). Es ist auffallend, daß die Anstiege hinsichtlich dieser Parameter in SDS zu den jeweiligen Normwerten nach einem Jahr Therapie fast gleich sind (Tabelle 64).

<b>National Cooperative Growth Study, substudy VI</b>		
	<b>n</b>	<b>Prozent</b>
Verhältnis Jungen/Mädchen	6447	67,5 / 32,5
Pubertätsstadium: präpubertär/pubertär	5966	76,2 / 23,8
Diagnose: ISS	6447	77
		<b>MW+/-SD</b>
Alter	6447	10,1 +/-4,0
Knochenalter	4663	8,0 +/-3,8
Körperhöhe [SDS]	6237	-2,5 +/-1,1
BMI [SDS]	6124	-0,5 +/-1,4
IGF-I [SDS] zu Beginn des Beobachtungszeitr.	6444	-1,7 +/-1,7
IGFBP-3 [SDS] zu Beg. d. Beobachtungszeitr.	6446	-1,0 +/-1,6
		<b>Median</b>
GH-Stimulationstest (GH-Max: ng/ml)	6447	7,5

**Tabelle 63: NCGS substudy VI**

<b>National Cooperative Growth Study, substudy VI: behandelte Patienten</b>		
	<b>NCGS</b>	<b>Tübingen</b>
n	274	116
Diagnosen	GHD, ISS, andere	iGHD, NSD
Verhältnis der o.g. Diagnosen (%)	<b>62 / 25 / 13</b>	<b>72 / 28</b>
<b>IGF-I [SDS]</b>		
• zu Therapiebeginn (Mittelwert +/-SD)	<b>-2,1 +/-1,8</b>	<b>-4,5 +/-2,4</b>
• nach ca. 1 Jahr (Mittelwert +/-SD)	<b>0,4 +/-1,4</b>	<b>-1,8 +/-2,1</b>
• Differenz:1Jahr – Therapiebeg. (Mittelwert)	<b>+2,5</b>	<b>+2,7</b>
<b>IGFBP-3 [SDS]</b>		
• zu Therapiebeginn (Mittelwert +/-SD)	<b>-1,4 +/-1,7</b>	<b>-3,3 +/-2,3</b>
• nach ca. 1 Jahr (Mittelwert +/-SD)	<b>0,6 +/-1,4</b>	<b>-1,4 +/-1,5</b>
• Differenz:1Jahr – Therapiebeg. (Mittelwert)	<b>+2,0</b>	<b>+1,9</b>

**Tabelle 64: Vergleich NCGS substudy VI – Tübingen**

#### **4.1.6 Französisches Kollektiv (Toulouse) [114]**

*Studie:* Im Zeitraum von 1980 bis 1994 wurden am Centre Hospitaliere Universitaire Purpan in Toulouse im Service de Pédiatrie Endocrinologie 131 Patienten (79 Jungen, 52 Mädchen) mit den Diagnosen idiopathischer GHD (n=121) und organischer GHD (n=10) mit wöchentlich 0,4-0,6 IU/kg rGH behandelt [114]. Die Patienten waren zu Beginn der Behandlung 12,9+/-2,8Jahre alt und die Behandlung dauerte im Mittel 3,6+/-2Jahre (Tabelle 65). Die Diagnose wurde mit Hilfe von GH-Stimulationstests und GH-Spontansekretionsprofilen gestellt. Es wurde die absolute Körpergröße zu Beginn und zum Ende der Therapie gemessen und in SD Scores umgerechnet (eine Angabe zu den hierbei verwendeten Normkurven gibt es nicht). Ebenso wurden zum Ende der Therapie die IGF-I-Plasmaspiegel bei 119 Patienten gemessen (Tabelle 65).

*Vergleichbarkeit:* Die vergleichbaren Verfahren hinsichtlich der Diagnostik und die im Mittelwert ähnliche Behandlungsdauer sowie die vergleichbare substituierte Dosis rGH je kg Körpergewicht lassen einen kritischen Vergleich der Ergebnisse mit dem hier über 4 Jahre untersuchten Kollektiv mit der Diagnose iGHD gerechtfertigt erscheinen. Allein das mittlere Alter der Patienten zu Therapiebeginn unterscheidet sich beträchtlich (Tabelle 65). Es muß angenommen werden, daß bei dem zu Therapiebeginn angegebenen Durchschnittsalter von 12,9 Jahren die Pubertät bei einem Großteil der in Toulouse untersuchten Patienten bereits eingetreten war.

*Ergebnisse:* Die Körpergröße kann bei beiden Kollektiven durch die GH-Substitution im Beobachtungszeitraum positiv beeinflusst werden (Tabelle 65). Es fällt die Differenz hinsichtlich der IGF-I-Serumkonzentration zum Ende des Beobachtungszeitraumes auf: Sie beträgt 358ng/ml bei dem überwiegend pubertären Kollektiv "Toulouse" gegenüber 171ng/ml der Tübinger Patienten (Tabelle 65). Aber auch im Verhältnis zu den Normwerten nach Schweizer [93] ergibt sich noch eine Differenz von +0,9 SDS (Toulouse) zu -0,5 SDS (Tübingen)(Tabelle 65). Bei der Interpretation der IGF-I-Serumkonzentration ist allerdings zu beachten, daß der SDS-Wert für das Kollektiv Toulouse lediglich aus dem Mittelwert für die IGF-I-Konzentration und dem mittleren Alter berechnet werden konnte. Ebenso kommen unterschiedliche laborchemische Verfahren als weitere Ursache für Abweichungen in Betracht.

<b>Vergleich: Toulouse/Tübingen</b>		
Daten erhoben in	<b>Toulouse</b>	<b>Tübingen</b>
Diagnose(n)	iGHD, organ. GHD	iGHD
n (gesamt; iGHD/orgGHD)	131 (121/10)	63 (63/0)
Jungen/Mädchen, absolut (Prozent)	79/52 (60/40)	39/24 (62/38)
Beobachtungszeitraum unter GH-Ther. (Jahre)	3,6 +/-2,0	4,0
Alter zu Therapiebeginn, MW (Jahre)	12,9	5,8
<b>Körperhöhe [SDS]</b>		
• zu Therapiebeginn (MW)	<b>-2,7</b>	<b>-2,5</b>
• zum Ende des Beobachtungszeitr. (MW)	<b>-1,5</b>	<b>-1,1</b>
• Mittelwerte: Differenz	<b>+1,2</b>	<b>+1,4</b>
<b>IGF-I-Konz. Zu Ende des Beobachtungszeitr.</b>		
• absolut (ng/ml)	358	171
• relativ (SDS) (n. Schweizer[93])	+0,9	-0,5

**Tabelle 65:** Vergleich Toulouse – Tübingen

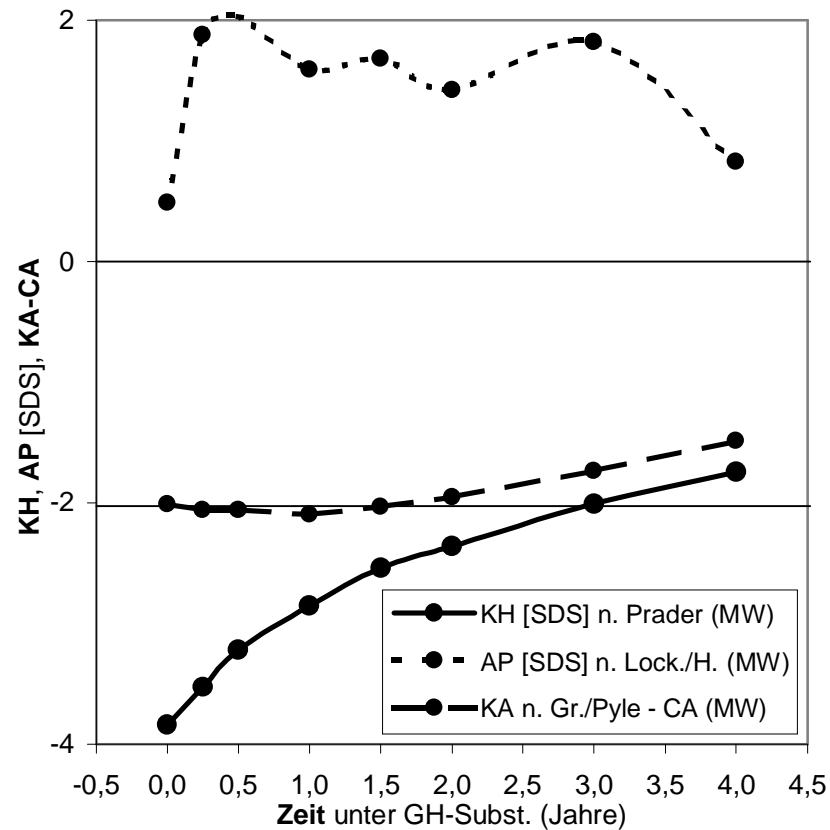
## **ALKALISCHE PHOSPHATASE**

Da keine Studie vorlag, die die Alkalische Phosphatase unter GH-Therapie bei einem vergleichbaren Kollektiv untersucht, wurde die AP-Serumkonzentration der über 4 Jahre untersuchten Patienten mit der Körpergröße und der Differenz zwischen Knochenalter und chronologischem Alter desselben Kollektivs korreliert (Abbildung 73, Abbildung 74, Abbildung 75, Abbildung 76). Die Parameter Körpergröße nach Prader [2](3.1.15, Tabelle 51, Abbildung 46, Abbildung 47), Alkalische Phosphatase nach Lockitch/Halstead [94](3.1.21, Tabelle 59, Abbildung 58, Abbildung 59) und die Differenz aus Knochenalter nach Greulich/Pyle [92] und chronologischem Alter (3.1.18, Tabelle 43, Tabelle 44, Abbildung 52, Abbildung 53) wurden in derselben Abbildung dargestellt (Abbildung 73, Abbildung 75). Es fällt auf, daß eine leichte Abschwächung der Wachstumskurve mit einer deutlichen Abfall der AP-Serumkonzentration einher geht und umgekehrt eine ansteigende Wachstumskurve des jeweiligen Kollektivs mit einer ansteigenden AP-Serumkonzentration (Abbildung 73, Abbildung 75). Es ergab

sich jedoch im Zeitraum von 0,25 bis 4 Jahren unter GH-Therapie keine signifikante Korrelation zwischen der Änderung der Körpergröße (SDS) n. Prader [2] und der Änderung der AP-Serumkonzentration (SDS) n. Lockitch/Halstead [94] ( $p_{iGHD} < 0,05$ ;  $p_{NSD} < 0,05$ ). Bei einer entsprechenden Untersuchung [97] der Parameter "Änderung der Differenz aus Knochenalter nach Greulich/Pyle [92] und chronologischem Alter" und "AP-Serumkonzentration (SDS) n. Lockitch/Halstead [94]" wurde im Zeitraum 0,25 bis 4 Jahre nach Therapiebeginn ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang festgestellt ( $p_{iGHD} < 0,05$ ;  $p_{NSD} < 0,05$ [97]).

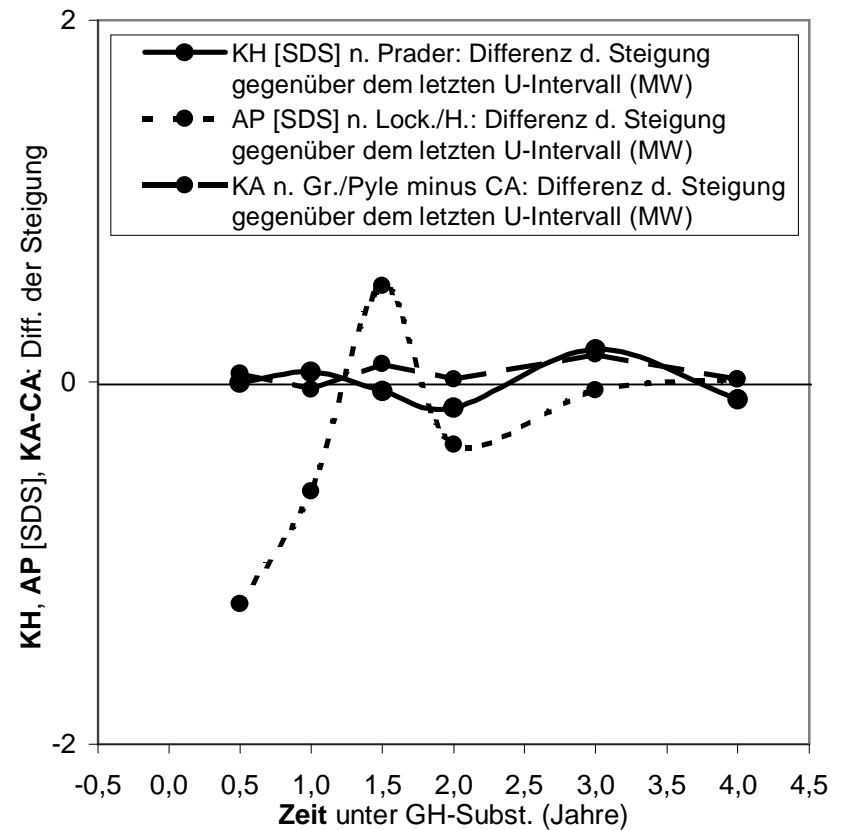
Zur übersichtlicheren Darstellung wurde die Änderung der Steigung der Kurven der untersuchten Parameter gegen die Zeit dargestellt (Abbildung 74, Abbildung 76). Es wurde jeweils die Steigung der Kurve zwischen zwei Untersuchungsterminen bestimmt. Von der Steigung der Kurve im nachfolgenden Intervall wurde die Steigung im vorhergehenden subtrahiert. Der Anstieg einer Kurve in Abbildung 74 und Abbildung 76 zeigt also an, daß sich die Annäherung an die jeweilige Norm [2, 94, 92] beschleunigt, ein negativer Wert gibt an, daß sich die Annäherung an die Norm gegenüber dem letzten Untersuchungsintervall verlangsamt. In dieser Darstellung kann ein Zusammenhang zwischen der Änderung der Steigung der Körpergröße und der Änderung der Steigung der AP-Serumkonzentration bzw. entsprechend zwischen BA-CA und AP vermutet werden. Im Zeitraum von 0,5 bis 4 Jahren unter GH-Therapie ließ sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang nachweisen ( $KH/AP$ :  $p_{iGHD} < 0,05$ ;  $p_{NSD} < 0,05$ ;  $BA-CA/AP$ :  $p_{iGHD} < 0,05$ ;  $p_{NSD} < 0,05$ [97])(Abbildung 74, Abbildung 76).

**iGHD, Ju u. Mä: KH [SDS] n. Prader, AP [SDS] n. L./H. u. KA-CA während 4 Jahren unter GH-Ther.**  
**n=63 (39 Ju, 24 Mä)**



**Abbildung 73: AP [SDS] n. Lockitch/H. [94], KH [SDS] n. Prader [2] und KA-CA n. Gr./Pyle [92] (iGHD, 1 Jahr)**

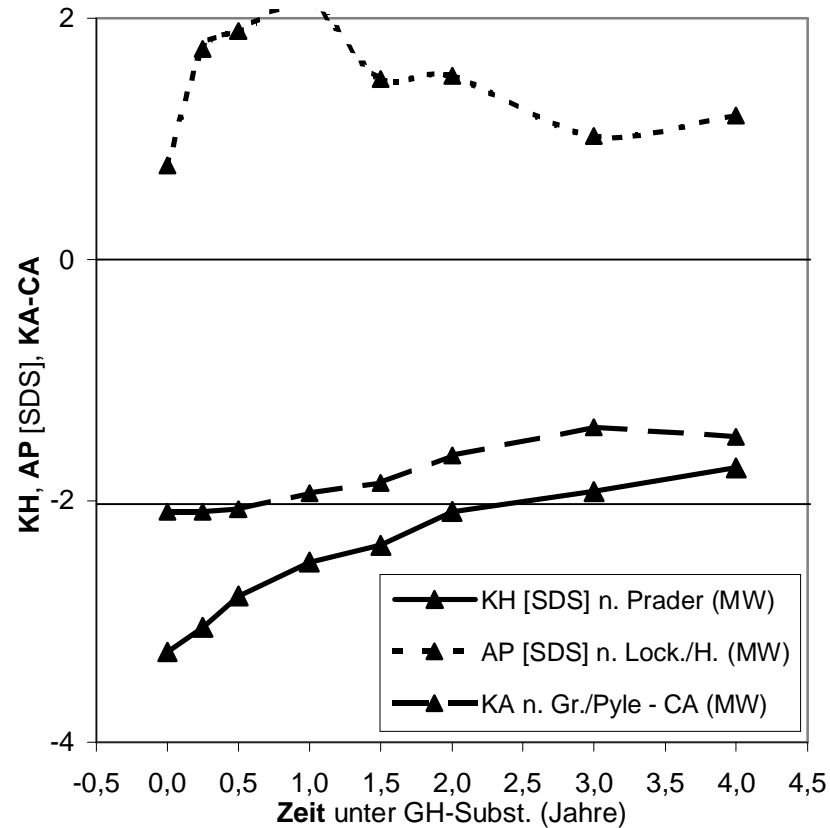
**iGHD, Ju u. Mä: Diff. der Steigung gegenüber dem letzten Untersuchungsintervall d. KH [SDS] n. Pr., AP [SDS] n. L./H. u. CA-KA während 4 J. GH-Th.**  
**n=63 (39 Ju, 24 Mä)**



**Abbildung 74: Steigung d. AP [SDS] n. Lockitch/H. [94], KH [SDS] n. Prader [2] u. KA-CA n. Gr./Pyle [92] (iGHD, 1 Jahr)**

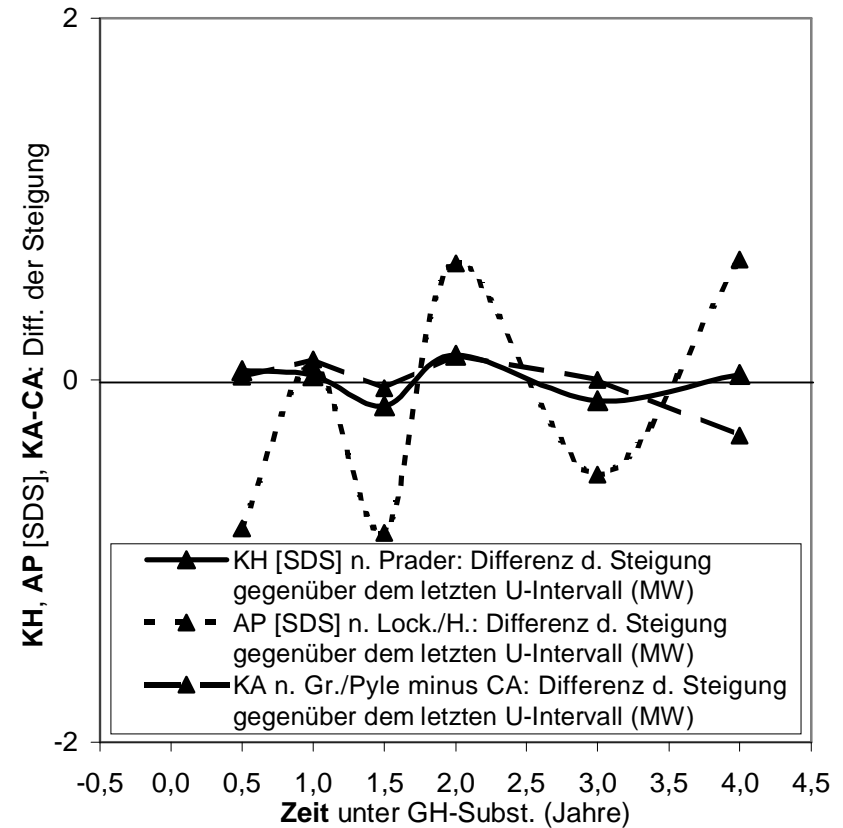


**NSD, Ju u. Mä: KH [SDS] n. Prader, AP [SDS] n. L./H. u. KA-CA während 4 Jahren** unter GH-Ther.  
**n=16** (14 Ju, 2 Mä)



**Abbildung 75:** AP [SDS] n. Lockitch/H. [94], KH [SDS] n. Prader [2] und KA-CA n. Gr./Pyle [92] (NSD, 1 Jahr)

**NSD, Ju u. Mä: Diff. der Steigung** gegenüber dem letzten Untersuchungsintervall d. KH [SDS] n. Pr., AP [SDS] n. L./H. u. CA-KA während 4 J. GH-Th.  
**n=16** (14 Ju, 2 Mä)



**Abbildung 76:** Steigung d. AP [SDS] n. Lockitch/H. [94], KH [SDS] n. Prader [2] u. KA-CA n. Gr./Pyle [92] (NSD, 1 Jahr)

## SCHLUSSFOLGERUNG

Es konnte gezeigt werden, daß von den beiden Gruppen iGHD und NSD (diagnostische Kriterien: 0) zu **Therapiebeginn** die iGHD-Patienten für die folgenden der untersuchten Parameter [2.1.14.1] signifikant niedrigere Werte als die NSD-Patienten aufweisen: Körpergröße n. Prader [2] bzw. Tanner/Whitehouse [4], IGF-I- und IGFBP-3-Serumkonzentration n. Schweizer [93] ( $p_{KH(Pr)} < 0,001$ ;  $p_{KH(Ta/Wh)} < 0,001$ ;  $p_{IGF-I} < 0,001$ ;  $p_{IGFBP-3} = 0,0025$  [97]). Für iGHD-Patienten besteht eine signifikante, positive Korrelation zwischen dem Geburtsgewicht [SDS] nach Niklasson [62] und der Körpergröße [SDS] zu Therapiebeginn nach Prader [2] bzw. Tanner/Whitehouse [4] ( $p_{Pr} = 0,04$ ;  $p_{Ta/Wh} = 0,009$  [97]).

Während des **ersten Jahres** steigen unter GH-Therapie bei beiden Diagnosen die Parameter Körpergröße und Körpergewicht n. Prader [2] bzw. Tanner/Whitehouse [3, 4], IGF-I und IGFBP-3 n. Schweizer [93] und AP n. Lockitch/Halstead [94] signifikant an (*iGHD u. NSD (0-1J.)*:  $p_{KH(Pr)} < 0,001$ ;  $p_{KH(Ta/Wh)} < 0,001$ ;  $p_{KG(Pr)} < 0,001$ ;  $p_{KG(Ta/Wh)} < 0,001$ ;  $p_{IGF-I} < 0,001$ ;  $p_{IGFBP-3} < 0,001$ ; *iGHD (0-1J.)*:  $p_{AP} < 0,001$ ; *NSD (0-1J.)*:  $p_{AP} = 0,02$  [97]). iGHD-Patienten zeigen nach einem Jahr GH-Therapie eine signifikante Retardierung des Knochenalters n. Greulich/Pyle gegenüber dem chronologischen Alter ( $p_{KA-CA} = 0,04$  [97]). Während des ersten Jahres unter GH-Therapie unterscheiden sich die beiden Diagnosen nur hinsichtlich des Aufhohlwachstums n. Prader [2] signifikant: iGHD-Patienten wachsen schneller ( $p_{Pr} = 0,04$ ;  $p_{Ta/Wh} > 0,05$  [97]).

Auch während **4 Jahren** unterscheiden sich die iGHD-Patienten nur durch ein signifikant schnelleres Aufhohlwachstum bei geringeren Ausgangswerten von den NSD-Patienten ( $p_{Pr} = 0,03$ ;  $p_{Ta/Wh} = 0,03$  [97]). Der Body-Mass-Index n. Cole [91], die Retardierung des Knochenalters n. Greulich/Pyle [92] gegenüber dem chronologischen Alter sowie die SDS-Werte für IGF-I und IGFBP-3 n. Schweizer [93] nähern sich während des Beobachtungszeitraumes signifikant der Norm an (*iGHD (0-4J.)*:  $p_{BMI} = 0,045$ ;  $p_{CA-BA} < 0,001$ ;  $p_{IGF-I} < 0,001$ ;  $p_{IGFBP-3} < 0,001$ ; *NSD (0-4J.)*:  $p_{BMI} = 0,009$ ;  $p_{CA-BA} = 0,006$ ;  $p_{IGF-I} < 0,001$ ;  $p_{IGFBP-3} < 0,001$  [97]).

Während des ersten Jahres besteht bei beiden Diagnosen eine signifikante **Korrelation** zwischen der Körpergröße n. Prader [2] und IGF-I bzw. IGFBP-3 n. Schweizer [93] (*iGHD*:  $p_{KH/IGF-I} < 0,001$ ;  $p_{KH/IGFBP-3} < 0,001$ ; *NSD*:  $p_{KH/IGF-I} = 0,03$ ;  $p_{KH/IGFBP-3} = 0,02$  [97]), ebenso zwischen IGF-I und IGFBP-3 (*iGHD*:  $p_{IGF-I/IGFBP-3} < 0,001$ ; *NSD*:

$p_{IGF-I/IGFBP3} < 0,001$  [97]). Es konnte gezeigt werden, daß nur bei der Diagnose iGHD niedrige SDS-Werte zu Therapiebeginn für die Körpergröße [2], für IGF-I [93] und IGFBP-3 [93] mit einem beschleunigten Aufholwachstum (SDS n. Prader [2]) während des ersten Jahres signifikant korreliert sind (*iGHD*:  $p_{KH} = 0,007$ ;  $p_{IGF-I} < 0,001$ ;  $p_{IGFBP-3} = 0,002$ ;  $p_{AP} > 0,05$ ; *NSD*:  $p_{KH} > 0,05$ ;  $p_{IGF-I} > 0,05$ ;  $p_{IGFBP-3} > 0,05$ ;  $p_{AP} > 0,05$  [97]). Vergleiche mit den Ergebnissen anderer Autoren [108, 113, 114] sprechen für die Validität der eigenen Ergebnisse [4.1.4, 4.1.5, 4.1.6].

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde ein Kollektiv (n=116) von überwiegend präpubertären Kindern (108 zu Therapiebeginn) mit den Diagnosen idiopathischer Wachstumshormonmangel (iGHD) und Neurosekretorische Dysfunktion (NSD) untersucht, das an der Universitäts-Kinderklinik Tübingen, Sektion Pädiatrische Endokrinologie über einen Zeitraum von einem (iGHD: n=84; NSD: n=31) bzw. vier Jahren (iGHD: n=63; NSD: n=16) mit ca. 0,6 IU rekombinantem menschlichem Wachstumshormon pro kg Körpergewicht und Woche behandelt wurde. Die Diagnose iGHD wurde gestellt bei einer mittleren nächtlichen Spontansekretion von  $<3,5\text{ng/ml}$  GH in Verbindung mit  $<10\text{ng/ml}$  GH in zwei GH-Stimulationstests mit Arginin oder Insulin. Die Diagnose NSD entsprechend bei  $<3,5\text{ng/ml}$  bzw.  $>10\text{ng/ml}$  GH. Bei der 1-Jahres-Gruppe wurden zu den Zeitpunkten 0, 0,25, 0,5 und 1 Jahr nach Therapiebeginn, bei der 4-Jahres-Gruppe zusätzlich nach 1,5, 2, 3 und 4 Jahren folgende Parameter untersucht: Körpergröße/ -gewicht n. Prader, Body-Mass-Index n. Cole, Knochenalter n. Greulich/Pyle, Insulin-Like-Growth-Factor I (IGF-I) n. Schweizer und das zugehörige Bindungsprotein IGFBP-3 n. Schweizer sowie die Alkalische Phosphatase (AP) n. Lockitch/Halstead.

Die Körpergröße war bei beiden Diagnosen zu Therapiebeginn deutlich erniedrigt ( $MW_{iGHD}=-3,7\pm 1,3$  SD;  $MW_{NSD}=-3,0\pm 0,7$  SD). Die iGHD-Patienten zeigen zu Therapiebeginn signifikant niedrigere Werte ( $p<0,001$ ) für die Körpergröße, die IGF-I- und die IGFBP-3-Serumkonzentration.

Während des ersten Jahres konnte bei beiden Diagnosen ein signifikanter Anstieg der Parameter Körpergröße, -gewicht, IGF-I, IGFBP-3 und AP festgestellt werden ( $p<0,001$  außer  $p_{AP(NSD)}=0,02$ ). Das iGHD-Kollektiv wächst schneller als das Kollektiv NSD während des Beobachtungszeitraumes 1 Jahr ( $p=0,04$ ) und während 4 Jahren ( $p=0,03$ ). Nach 1 Jahr liegen beide Diagnosen mit der Körpergröße noch unterhalb der 2. Standardabweichung, nach 4 Jahren darüber (1Jahr:  $MW_{iGHD}=-2,8\pm 1,1$  SD;  $MW_{NSD}=-2,3\pm 0,7$  SD; 4Jahre:  $MW_{iGHD}=-1,7\pm 1,1$  SD;  $MW_{NSD}=-1,7\pm 1,1$  SD).

Nur in der Gruppe iGHD besteht eine signifikante Korrelation zwischen einem beschleunigten Aufholwachstums während des ersten Jahres und erniedrigten Werten zu Therapiebeginn für die Körpergröße ( $p=0,007$ ), IGF-I ( $p<0,001$ ) und IGFBP-3 ( $p=0,002$ ).

Die Größe des Kollektivs (außer NSD über 4 Jahre: n=16) und die geeigneten Normwerte (außer AP n. Lockitch/Halstead), sprechen mit den entsprechenden Einschränkungen für die Validität der Ergebnisse. Vergleichbare Studien [GHD-Kollektiv, Umea, Schweden (1997); National Cooperative Growth Study, substudy VI, USA (1997); GHD-Kollektiv, Toulouse, Frankreich (1997)] bestätigen die eigenen Ergebnisse bezüglich Körpergröße/-gewicht, IGF-I und IGFBP-3.

# ANHANG

## ABKÜRZUNGEN

Abb.	Abbildung
ACTH	Corticotropin (adrenokorticotropes Hormon)
AS	Aminosäure
BEL	Beckenendlage
BMI	Body Mass Index
CA	chronologisches Alter
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CT	Computertomographie/Computertomogramm
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
EEG	Elektroenzephalographie/Elektroenzephalogramm
FSH	Follikel stimulierendes Hormon (Follicle-stimulating Hormone)
GA	Gestationsalter
ges.	gesamt
GG	Geburtsgewicht
GH	Wachstumshormon (Growth Hormone)
GHPB	Wachstumshormon-Bindungsprotein (Growth Hormone Binding Protein)
GHD	Wachstumshormonmangel (Growth Hormone Deficiency)
GHRIF	Growth Hormone Releasing Inhibiting Factor
GL	Geburtslänge
GRF	Growth Hormone Releasing Factor
hGH	menschliches Wachstumshormon (human Growth Hormone)
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
HVL	Hypophysen-Vorderlappen
HWZ	Halbwertszeit
IGF	Insulin ähnlicher Wachstumsfaktor (Insulin-like Growth Factor)
IGF-I	Insulin-like Growth Factor I
IGF-II	Insulin-like Growth Factor II
IGFBP	Insulin-like Growth Factor binding Proteine
IGFBP-3	Insulin-like Growth Factor binding Proteine 3
iGHD	idiopathischer Wachstumshormonmangel (idiopathic Growth Hormone Deficiency)
isolGHD	isolierter Wachstumshormonmangel (isolated GHD)
ISS	idiopathischer Kleinwuchs (idiopathic short stature)
IUGR	intrauterine Wachstumsretardierung (intrauterine Growth Retardation)
Ju	Junge(n)
KA	Knochenalter
KG	Körpergewicht
KH	Körpergröße/Körperhöhe
LH	Luteinisierungshormon (Luteinizing Hormone)
m	männlich
m	Steigung (einer Geraden)

Mä	Mädchen
Max	Maximum
Min	Minimum
mind.	mindestens
MNR	Magnetresonanztomographie/Magnetresonanztomogramm (Magnetic Nuclear Spin Resonance Tomography)
n	Grundgesamtheit, Anzahl
n.	nach
NaCl	Natriumchlorid
NCGS	National Cooperative Growth Study, substudy VI [113]
NNR	Nebennierenrinde
NSD	Neurosekretorische Dysfunktion
o.p.B.	ohne pathologischen Befund
p	Korrelationskoeffizient
Pr	Prader [2]
PRL	Prolaktin
rGH	rekombinantes Wachstumshormon (recombinant Growth Hormone)
RIA	Radioimmunoassay
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SDS	Standard Deviation Score
STH	somatotropes Hormon, Somatotropin
T <sub>4</sub>	Thyroxin (Tetraiodthyronin)
Ta/Wh	Tanner/Whitehouse [3, 4]
Tab	Tabelle
Th-B	Therapiebeginn
TSH	Thyreotropin (Thyroid Stimulating Hormone)
w	weiblich
ZG	Zielgröße
ZNS	zentrales Nervensystem

## LITERATURVERZEICHNIS

---

- <sup>1</sup> Ranke MB (2000) Wachstumsstörungen. In: Harnack, Koletzko (Hrsg.) Kinderheilkunde XI, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg: S2-14
- <sup>2</sup> Prader A, Budliger H (1977) Körpermaße, Wachstumsgeschwindigkeit und Knochenalter gesunder Kinder in den ersten zwölf Jahren (longitudinale Wachstumsstudie Zürich). *Helvet Paediatr Acta (Suppl)* 37: 1-44
- <sup>3</sup> Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M (1966) Standards from Birth to Maturity for Height, Weight, Height Velocity and Weight Velocity: British Children 1965. *Arch Dis Childh* 41: 454-471
- <sup>4</sup> Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M (1966) Standards from Birth to Maturity for Height, Weight, Height Velocity and Weight Velocity: British Children 1965. *Arch Dis Childh* 41: 613-635
- <sup>5</sup> Stolecke H: Pathophysiologie und Klinik des gestörten Längenwachstums. In: Stolecke (Hrsg.) *Endokrinologie des Kinder- und Jugendalters III*, Springer, 317-345
- <sup>6</sup> Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M (1994) Utah growth study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr* 125: 29-35
- <sup>7</sup> Andler W, Stolecke H, Kohns U (1978) Thyroid function in children with growth hormone deficiency, either idiopathic or caused by diseases of central nervous system. *Eur J Pediatr* 128: 273-278
- <sup>8</sup> Craft NH, Underwood LE, Van Wyk JJ (1980) High incidence of perinatal insult in children with idiopathic hypopituitarism. *J Pediatr* 96: 397-401
- <sup>9</sup> Zetkin M, Schaldach H (1999) *Lexikon der Medizin*. Ullstein Medical, Wiesbaden. 16. Aufl.: 1492
- <sup>10</sup> Bercu BB, Diamond FB (1986) A determinant of stature: regulation of growth hormone secretion. *Adv Pediatr* 33: 331-380
- <sup>11</sup> Bercu BB, Shulman D, Root AW, Spiliotis BE (1986) Growth hormone (GH) provocative testing frequently does not reflect endogenous GH secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 63: 709-716
- <sup>12</sup> Shulman DI, Bercu BB (1987) Evaluation of growth hormone secretion: provocative testing vs endogenous 24-hour growth hormone profile. *Acta Paediatr Scand* 337: 61-71
- <sup>13</sup> Spiliotis BE (1994) Neurosecretory dysfunction - a name or a disorder? In: Ranke MB, Stolecke H (Hrsg) *Diagnostik des Wachstumshormon-Mangels - aktuelle methodische und klinische Aspekte*. Dokument + Bild, Ankum-Kettenkamp, 99-106
- <sup>14</sup> Spiliotis BE, August GP, Hung W, Sonis W, Mendelson W, Bercu BB (1984) Growth hormone neurosecretory dysfunction. A treatable cause of short stature. *JAMA* 251: 2223-2230



- 
- <sup>15</sup> Zadik Z, Kowarski A (1989) Incidence of neurosecretory dysfunction among children aged 8-14 years in Rehovot, Israel. *Acta Paediatr Scand* 349: 77-80
- <sup>16</sup> Styne MD (1994) Growth. In: Grennspan FS, Baxter JD Lange Medical Book, Basic and clinical Endocrinology, 4<sup>th</sup> ed., Prentice-Hall international Inc. 74-77, 128-157
- <sup>17</sup> Murad F (1993) Hormones and hormon antagonists. In: Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 8<sup>th</sup> ed, 15: 1332-43
- <sup>18</sup> Laursen T, Susgaard S, Jensen FS, Joergensen JO, Christiansen JS (1994) Absorption kinetics of two highly concentrated preparations of growth hormone: 12IU/ml compared to 56IU/ml. *Pharmacol Toxicol* 74: 54-57
- <sup>19</sup> Hartmann ML, Verldhuis JD, Thorner MO (1993) Normal control of growth hormone secretion. *Horm Res* 40: 37-47
- <sup>20</sup> Betherat J, Bluet-Pajot MT, Epelbaum J (1995) Neuroendocrine regulation of growth hormone. *Eur J Endocrinol* 132: 12-24
- <sup>21</sup> Frohman LA (1988) The role of hypothalamic hormones in the control of growth hormone secretion and of growth. Review paper *Acta Paediatr Scand (suppl)* 325: 85-89
- <sup>22</sup> Baumann G, Shaw M, Buchanan TA (1989) In vivo kinetics of a covalent growth hormone binding protein complex. *Metabolism* 38 (4): 330-33
- <sup>23</sup> Baumann G, Mercado M (1993) Growth hormone binding proteins in plasma. *Nutrition* 9 (6): 546-53
- <sup>24</sup> Postel-Vinay MC, Fontoura M (1991) Regulation of growth hormone binding proteins in human plasma. Review Paper *Acta Paediatr Scand (suppl)* 379: 79-82
- <sup>25</sup> Ohlsson C, Isgaard J Törnell J, Nilsson A, Isaksson OGP, Lindahl A (1993) Endocrine regulation of longitudinal bone growth. Review Paper *Acta Paediatr (suppl)* 391: 33-40
- <sup>26</sup> Wüster C (1995) Growth hormone, insuline-like growth factors and bone metabolism. Review, *Endocrinol Metabol* 2: 3-12
- <sup>27</sup> Ranke MB (1986) Clinical experience with autentic recombinant human growth hormone. *Acta Paediatr Scand (suppl)* 325: 90-92
- <sup>28</sup> Ranke MB (1995) Growth hormone therapy in children: when to stop? *Horm Res* 43: 122-25
- <sup>29</sup> Bougnères PF (1993) Growth hormone effects on carbohydrate an lipid metabolism in childhood. *Horm Res* 40: 31-33
- <sup>30</sup> Hindmarsh PC, Stanhope R, Preece MA, Brook CGD (1990) Frequency of administration of growth hormone - an important factor in determining growth response to exogenous growth hormone. *Horm Res* 33 (4): 83-89
- <sup>31</sup> Joergensen JOL, Moeller N, Lauritzen T, Alberti KGMM, Oerskov H, Christiansen JS (1990) Evening versus morning injections of growth hormone (GH) in GH-deficient

---

patients: effects on 24-hour patterns of circulating hormones and metabolites. *J Clin Endocrinol Metabol* 70 (1): 207-14

<sup>32</sup> Beshyah SA, Anyaoku V, Nithyananthan R, Sharp P, Jahnston DG (1991) The effect of subcutaneous injection sites on absorption of human growth hormone: abdomen versus thigh. *Clin Endocrinol* 35: 409-12

<sup>33</sup> Ranke MB (1993) Effects of growth hormone on the metabolism of lipids and water and their potential in causing adverse events during growth hormone treatment. *Horm Res* 39: 104-6

<sup>34</sup> Baxter RC (1991) Insulin Like Growth Factor (IGF) Binding Proteins: The Role of Serum IGF-BPs in Regulating IGF Availability. Review Paper *Acta Paediatr Scand* (suppl) 372: 107-114

<sup>35</sup> Baxter RC (1994) Insulin Like Growth Factor Binding Proteins in the Human Circulation: a Review. *Horm Res* 42: 140-144

<sup>36</sup> Froesch ER, Zenobi PD, Hussain M (1994) Metabolic and therapeutic Effects of Insulin Like Growth Factor I. *Horm Res* 42: 66-71

<sup>37</sup> Sherwin RS, Borg WP, Boulware SD (1994) Metabolic Effects of Insuline-like Growth Factor I in Normal Humans. *Horm Res* 41(2): 97-102

<sup>38</sup> Blum WF (1993) Insuline-like Growth Factor Binding Protein 3: Entwicklung eines Radioimmunoassays und Untersuchungen zur klinischen Bedeutung. Habilitationsschrift Tübingen

<sup>39</sup> Furlanetto RW (1990) Insuline-like Growth Factor Measurements in the Evaluation of Growth Hormone Sekretion. *Horm Res* 33(suppl 4): 25-30

<sup>40</sup> Underwood LE, Thissen JP, Ketelslegers JM, Clemmons DR (1994) Hormonal and nutritional Regulation of IGF-I and its Binding Proteins. *Horm Res* 42: 145-151

<sup>41</sup> Blum WF (1993) Insulinähnliche Wachstumsfaktoren und ihre Bindungsproteine. In: Ranke MB: Endokrinologische Funktionsdiagnostik im Kindes- und Jugendalter. Ju.J.-Verlag Mannheim: 116-133

<sup>42</sup> Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Hall K (1987) Spontaneous Secretion of Growth Hormone and Serum Levels of Insuline-like Growth Factor I and Somatomedin Binding Protein in Children of different Growth Rates. In Isaksson O: Growth Hormone: Basic and clinical Aspects. Elsevier Science Publishers B.V.: 136-75

<sup>43</sup> Arany E, Afford S, Strain AJ, Winwood PJ, Arthur MJP, Hill DJ (1994) Differential Cellular Synthesis of Insuline Like Growth Factor Binding Protein 1 (IGFBP1) and IGFBP-3 within Human Liver. *J Clin Endocrinol Metabol* 79 (6): 1871-1876

<sup>44</sup> Smith WJ, Nam TJ, Underwood LE, Busby WH, Celnick A, Clemmons DR (1993) Use of Insuline Like Growth Factor Binding Proteine 2 (IGFBP-2), IGFBP-3 and IGF-I for Assessing Growth Hormone Status in Short Children. *J Clin Endocrinol Metabol* 77 (5): 1294-1299

- 
- <sup>45</sup> Hasegawa J, Hasegawa T, Aso T, Kotoh S, Nose O, Ohyama J, Araki K, Tanaka T, Saiso S, Yoyoka S, Nishi Y, Miyamoto S, Sasaki N, Kurimoto F, Stene M, Tsuchiya Y (1994) Clinical Utility of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3 in the Evaluation and Treatment of short Children with suspected Growth Hormone Deficiency. *Eur J Endocrinol* 131: 27-32
- <sup>46</sup> Blum WF, Ranke MB (1990) Use of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3 for the Evaluation for Growth Disorders. *Horm Res* 33 (4): 31-37
- <sup>47</sup> Argente J; Barrios V, Pozo J, Munoz MT, Hervas F, Stene M, Hernandez M (1993) Normative Data for Insulin-Like Growth Factors (IGFs), IGF-Binding Proteins and Growth Hormon Binding Proteins in a Healthy Spanish Pediatric Population: Age- and Sex-related Changes. *J Clin Endocrinol Metabol* 77 (6): 1522-1528
- <sup>48</sup> Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K, Gauggel E, Zeisel HJ, Bierich JR (1990) A specific Radioimmunoassay for the Growth Hormone (GH) dependent Somatomedin-Binding Protein: ist Use for Diagnosis of GH-Deficiency. *J Clin Endocrinol Metabol* 70 (5): 1292-1289
- <sup>49</sup> Isaksson OGP, Lindahl A, Nilsson A, Isgaard J (1988) Action of Growth Hormone: Current Views. Review Paper *Acta Paediatr Scand* (suppl) 343: 12-18
- <sup>50</sup> Cascieri MA, Bayne ML (1994) Analysis of the Interaction of Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I)-Analogues with the IGF-I-Receptor and IGF Binding Proteins. *Horm Res* 41 (2): 80-86
- <sup>51</sup> Inzucchi SE, Robbins RJ (1994) Effects of Growth Hormon on Human Bone Biology, Clinical Review 61. *J Clin Endocrinol Metabol* 79 (3): 691-694
- <sup>52</sup> Stanhope R, Ackland F, Hamill G, Clayton J, Jones J, Preece MA (1989) Physiological Growth Hormone Secretion and Response to Growth Hormone Treatment in Children with Short Stature and Intrauterine Growth Retardation. *Acta Paediatr Scand* (supl) 349: 47-52
- <sup>53</sup> Gluckman PD, Douglas RG, Ambler GR, Breier BH, Hodkinson SC, Koea JB, Shaw JH (1991) The endocrine Role of Insuline-Like Growth Factor I. Review Paper *Acta Paediatr Scand* (suppl) 372: 97-105
- <sup>54</sup> Harant I, Beauville M, Crampes F, Riviere D, Tauber MT, Tauber JP, Garrigues M (1994) Response of Fat Cells to Growth Hormone (GH): Effect of Long-Term Treatment with recombinant human GH in GH-deficient Adults. *J Clin Endocrinol Metabol* 78 (6): 1392-1395
- <sup>55</sup> Mehls O, Tönshoff B, Kovacs G, Mayer C, Scurec J, Oh J (1993) Interaction between Glucocorticoids and Growth Hormone. Review Paper *Acta Paediatr Scand* (suppl) 388: 77-82
- <sup>56</sup> Sherwin RS, Borg WP, Boulware SD (1994) Metabolic Effects of Insulin-Like Growth Factor I in normal Humans. *Horm Res* 41 (2): 97-102

- 
- <sup>57</sup> Wyk van J, Trippel SB (1987) Endocrine, paracrine and autocrine Effects of the Somatomedins/Insulin-Like Growth Factors. In: Isaksson O: Growth Hormone – Basic and clinical Aspects. Elsevier Science Publishers BV: 337-335
- <sup>58</sup> Zetkin M, Schaldach H (1999) Lexikon der Medizin. Ullstein Medical, Wiesbaden. 16. Aufl.: 1559-1560
- <sup>59</sup> Wollmann HA, Schönau E, Blum WF, Meyer F, Kruse K, Ranke MB (1995) Dose-dependent Responses in Insulin Like Growth Factors, Insulin Like Growth Factor Binding Protein 3 and Parameters of Bone Metabolism to Growth Hormone Therapy in young Adults with Growth Hormone Deficiency. *Horm Res* 43: 249-256
- <sup>60</sup> Zachmann M, Prader A, Kind HP, Häflinger H, Budliger H (1974) Testicular Volume during Adolescence. *Helv Paediatr Acta* 29: 61
- <sup>61</sup> Tanner JM (1963) Regulation of Growth in Size in Mammals. *Nature (Lond.)* 199: 845
- <sup>62</sup> Niklasson A, Ericson A, Fryer JG, Karlberg J, Lawrence C, Karlberg P (1991) An Update of Swedish Reference Standards for Weight, Length and Head Circumference at Birth for given gestational Age (1977-1988). *Acta Paediatr Scand* 80: 756-762
- <sup>63</sup> Hosemann, H (1952) Normale und abnorme Schwangerschaftsdauer. In: Seitz L, Amreich I (Hrsg.) *Biologie und Pathologie des Weibes*, Urban&Schwarzenberg, München, 2. Auflage, Bd.7
- <sup>64</sup> Quabbe HJ, Müller OA, Oelkers W, Willig RP (1993) Hypothalamus und Hypophyse. In: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (Hrsg) *Rationelle Diagnostik in der Endokrinologie*, Georg ThiemeVerlag Stuttgart, New York, 1-41
- <sup>65</sup> Nagel BHP, Palmbach M, Petersen D, Ranke MB (1997) Magnetic resonance images of 91 children with different causes of short stature: pituitary size reflects growth hormone secretion. *Eur J Pediatr* 156: 758-763
- <sup>66</sup> Blum WF (1994) Review. Die Bedeutung von IGF-I, IGF-II und IGFBP-3 für die Diagnostik des Wachstumshormonmangels. In: Ranke MB, Stolecke H (Hrsg) *Diagnostik des Wachstumshormonmangels - aktuelle methodische und klinische Aspekte*. Dokument + Bild, Ankum-Kettenkamp, 197-233
- <sup>67</sup> Cianfarani S, Boemi S, Spagnoli A et al. (1995) Is IGF binding protein-3 assessment helpful for the diagnosis of GH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43: 34-47
- <sup>68</sup> Hasegawa Y, Hasegawa T, Aso T et al. (1994) Clinical utility of insulin-like growth factor binding protein-3 in the evaluation and treatment of short children with expected growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)* 131: 27-32
- <sup>69</sup> Savage MO, Blum WF, Ranke MB et al. (1993) Clinical features and endocrine status in patients with growth hormone insensitivity (Laron syndrome). *J Clin Endocrinol Metab* 77: 1465-1471

- 
- <sup>70</sup> Rosenfeld RG, Albetsson-Wikland K, Cassorla F et al. (1995) Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 1532-1540
- <sup>71</sup> Schönberg D (1994) Methodische Probleme bei der Messung von Wachstumshormon. In: Ranke MB, Stolecke H (Hrsg) Diagnostik des Wachstumshormon-Mangels - aktuelle methodische und klinische Aspekte. Dokument + Bild, Ankum-Kettenkamp, 3-19
- <sup>72</sup> Stahnke N, Jenke I (1994) Vergleich der GH-Bestimmungen mittels kommerzieller Methoden. In: Ranke MB, Stolecke H (Hrsg) Diagnostik des Wachstumshormon-Mangels - aktuelle methodische und klinische Aspekte. Dokument + Bild, Ankum - Kettenkamp, 21-31
- <sup>73</sup> Ranke MB, Haber P (1993) Wachstumshormonstimulationstests. In: Ranke MB, Endokrinologische Funktionsdiagnostik im Kindes- und Jugendalter, J&J-Verlag Mannheim, 71-86
- <sup>74</sup> Donaldson DL, Pan F, Hollowell JG, Stevenson JL, Gifford R, Moore WV (1991) Reliability of stimulated and spontaneous growth hormone (GH) levels for identifying the child with low GH secretion. *J Clin Endocrinol Metabol*, 72(3), 647-652
- <sup>75</sup> Albetsson-Wikland K, Rosberg S (1993) Methoden zur Evaluierung der Spontansekretion von Wachstumshormon In: Ranke MB, Endokrinologische Funktionsdiagnostik im Kindes- und Jugendalter, J&J-Verlag Mannheim, 87-111
- <sup>76</sup> Cacciari E, Tassoni P, Cicognani A, Pirazzoli P, Salardi S, Baslamo A, Cassio A, Zucchini S, Colli C Tassinari D, Tani G, Gualandi S (1994) Value and limits of pharmacological and physiological tests to diagnose growth hormone (GH) deficiency and predict therapy response: first and second retesting during replacement therapy of patients defined as GH deficient. *J Clin Endocrinol Metabol* 79: 1663-1669
- <sup>77</sup> Pozo J, Argente J, Barrios V, González-Parra S, Munoz MT, Hernández H (1994) Growth hormone secretion in children with normal variants of short stature. *Horm Res* 41: 185-192
- <sup>78</sup> Martha PM, Gorman KM et al. (1992) Endogenous growth hormone secretion and clearance rates in normal boys as determined by deconvolution analysis: relationship to age, pubertal status and body mass. *J Clin Endocrinol Metab* 74: 336-344
- <sup>79</sup> Abdenur JE, Solans CV, Smith MM, Carman C, Pugliese MT, Lifshitz F (1994) Body composition and spontaneous growth hormone secretion in normal short stature children. *J Clin Endocrinol Metab* 78: 277-282
- <sup>80</sup> Blum WF, Albetsson-Wikland K, Rosberg S, Ranke MB (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: 1610-1611
- <sup>81</sup> Hauffa BP, (1994) Untersuchungen zur Wertigkeit der Wachstumshormonspontanssekretionsanalyse in der Diagnostik des partiellen

- <sup>82</sup> Iranmanesh A, Grisso B, Veldhuis JD (1994) Low basal and persistent pulsatile growth hormone secretion are revealed in normal and hyposomatotropic men studied with a new ultrasensitive chemiluminescence assay. *J Clin Endocrinol Metab* 78: 526-535
- <sup>83</sup> Martín-Hernández T, Gálvez MD, Cuadro AT, Herrera-Justiniano E (1996) Growth hormone secretion in normal prepubertal children: importance of relations between endogenous secretion, pulsatility and body and body mass. *Clin Endocrinol (Oxf)* 44: 327-334
- <sup>84</sup> Nunez SB, Municchi G, Barnes KM, Rose SR (1996) Insuline-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 concentrations compared to stimulated and night growth hormone in the evaluation of short children - a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1927-1932
- <sup>85</sup> Phillip M, Chalew SA, Kowarski AA, Stene MA (1993) Plasma IGFBP-3 and its relationship with quantitative growth hormone secretion in short children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 39: 427-432
- <sup>86</sup> Rogol AD, Breen TJ, Attie KM (1996) National Cooperative Growth Study substudy 2: do growth hormone levels from serial sampling add important diagnostic information. *J Pediatr* 128: 42-46
- <sup>87</sup> Van Cauter E, Plat L (1996) Physiology of growth hormone secretion during sleep. *J Pediatr* 128: 32-37
- <sup>88</sup> Weill J, Duhamel A, Dherbomez M, Beuscart R, Ponte C (1992) Pulsatility of growth hormone secretion and its relation to growth. *Horm Res* 38: 134-139
- <sup>89</sup> Sizonenko PC (1987) Normal sexual maturation. *Pediatrician* 14(4):191-201
- <sup>90</sup> Tanner JM, Whitehouse RH (1976) Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child*. 51(3):170-9
- <sup>91</sup> Cole TJ, Freeman JV, Preece MA (1995) Body mass index reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 73(1): 25-9
- <sup>92</sup> Greulich WW, Pyle SI (1959) *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist*. Stanford University Press, Stanford
- <sup>93</sup> MB Ranke, R Schweizer, MW Elmlinger, K Weber, G Binder, CP Schwarze, HA Wollmann (2001) Essential but limited role of IGF-I, IGFBP-2 and -3 in diagnostics of short stature. *Horm Res*: in Druck
- <sup>94</sup> Lockitch G, Pudek MR, Halstead AC (1984) Isolated elevation of serum alkaline phosphatase. *J Pediatr* 105(5): 773-5
- <sup>95</sup> Harms V (1992) *Biomathematik, Statistik und Dokumentation*. 6. Aufl., Harms Verlag Kiel: S

- 
- <sup>96</sup> Werner (1992) *Biomathematik und Medizinische Statistik*. Urban&Schwarzenberg, 2. Aufl.: S
- <sup>97</sup> Microsoft® Excel '97™, Version SR-1
- <sup>98</sup> Hasegawa Y, Hasegawa T, Anzo M, Aso T, Tsuchiya Y (1996) Clinical utility of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 levels in the diagnosis of GH deficiency (GHD) during childhood. *Endocr J* 43 (Suppl): 1-4
- <sup>99</sup> Juul A, Skakkebaek NE (1997) Prediction of the outcome of growth hormone provocative testing in short children by measurement of serum levels of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3. *J Pediatr* 130(2): 197-204
- <sup>100</sup> Juul A, Kastrup KW, Pedersen SA, Skakkebaek NE (1997) Growth hormone (GH) provocative retesting of 108 young adults with childhood-onset GH deficiency and the diagnostic value of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3. *J Clin Endocrinol Metab* 82(4):1195-201.
- <sup>101</sup> Codner E, Mericq V, Ugarte F, Iniguez G, Espinoza M, Avila A, Salazar T, Cassorla F, Garcia H (1997) Usefulness of the measurement of insulin-like growth factor (IGF-I) and IGF-1 binding protein-3 (IGFBP-3) for the diagnosis of growth hormone (GH) deficiency in children. *Rev Med Chil* 127(7): 807-13
- <sup>102</sup> Sriprapradang A, Mahachoklertwattana P, Choubtum L, Preeyasombat C (1997) Insulin-like growth factor-I (IGF-I) screening for the diagnosis of growth hormone (GH) deficiency. *J Med Assoc Thai* 80(1): 51-5
- <sup>103</sup> Karachaliou F, Stamoyannou L, Maravelias K, Bartsocas CS, Koutselinis A (1996) Serum levels of IGFBP-3: usefulness in diagnosis of GH deficiency and relationship to measurements of GH secretion in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 9(2):169-74
- <sup>104</sup> Tillmann V, Buckler JM, Kibirige MS, Price DA, Shalet SM, Wales JK, Addison MG, Gill MS, Whatmore AJ, Clayton PE (1997) Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 82(2): 531-5.
- <sup>105</sup> Attie KM, Julius JR, Stoppani C, Rundle AC (1997) National Cooperative Growth Study substudy VI: the clinical utility of growth-hormone-binding protein, insulin-like growth factor I, and insulin-like growth factor-binding protein 3 measurements. *J Pediatr* 131(1 Pt 2): 56-60
- <sup>106</sup> Wacharasindhu S, Chaichanwatanakul K, Likitmaskul S, Angsusingha K, Punnakanta L, Tuchinda C (1998) Serum IGF-I and IGFBP-3 levels for normal Thai children and their usefulness in clinical practice. *J Med Assoc Thai* 81(6):423-31
- <sup>107</sup> Kawai N, Kanzaki S, Takano-Watou S, Tada C, Yamanaka Y, Miyata T, Oka M, Seino Y (1999) Serum free insulin-like growth factor I (IGF-I), total IGF-I, and IGF-binding protein-3 concentrations in normal children and children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 84(1): 82-9

- 
- <sup>108</sup> Kristrom B, Jansson C, Rosberg S, Albertsson-Wikland K (1997) Growth response to growth hormone (GH) treatment relates to serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in short children with various GH secretion capacities. Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (9): 2889-98
- <sup>109</sup> Karlberg J (1989) On the construction of the infant-childhood-puberty standard. *Acta Paediatr Scand* 356 (Suppl): 26-37
- <sup>110</sup> Karlberg P Taranger J, Engström I, Lichtenstein H, Svennberg-R... (1976) The somatic development of children in a Swedish urban community. *Acta Paediatr Scand* 258(Suppl): 7-76
- <sup>111</sup> Jansson C, Andersson E, Rosberg S, Albertsson-Wikland K (1989) Protocoll of Int Congr of Endocrinol 1996: 3-49
- <sup>112</sup> Blum WF, Breier BH (1994) Radioimmunoassays for IGFs and IGFBPs. *Regul* 4: 11-19
- <sup>113</sup> Attie KM, Julius JR, Stoppani C, Rundle AC (1997) National Cooperative Growth Study substudy VI: the clinical utility of growth-hormone-binding protein, insulin-like growth factor I, and insulin-like growth factor-binding protein 3 measurements. *Journal of Pediatrics* 131 (2): 56-60
- <sup>114</sup> Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P (1997) Growth Hormone (GH) Retesting and Auxological Data in 131 GH-Deficient Patients after Completion of Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 352-6



---

## **DANKSAGUNG**

Für die Überlassung des Themas und die stets freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung bedanke ich mich bei Professor Dr. M. B. Ranke. Dr. Roland Schweizer, wissenschaftlicher Mitarbeiter der Sektion Pädiatrische Endokrinologie, hatte durch seinen kompetenten Rat und konstruktive Kritik wesentlichen Anteil am Gelingen der Arbeit.

---

## **LEBENS LAUF**

### **◆ PERSÖNLICHE DATEN**

Name: Roland Rist  
Geburtsdaten: 13.07.1972 in Tübingen

### **◆ SCHULBILDUNG**

1979 – 1983 Gottlieb-Rühle Grundschule, Mössingen  
1983 – 1992 Quenstedt-Gymnasium, Mössingen

### **◆ ZIVILDienst**

1992 – 1993 Privat-Klinik für Chirurgie u. Unfallchirurgie Dr. B. Eissler, Mössingen

### **◆ STUDIUM**

1993 – 1998 Studium der Zahnheilkunde an der Eberhardt-Karls-Universität, Tübingen  
1999 Zahnärztliche Prüfung  
1999 Approbation als Zahnarzt

### **◆ FAMULATUREN / PRAKTIKA**

1994 - 1999 Aushilfstätigkeit (Krankenpflege, Intensivpflege, OP) im Kreiskrankenhaus Reutlingen und in der Abteilung für MKG-Chirurgie am Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität Tübingen  
1998 Famulatur an der Zahnklinik der Universität Bologna  
2000 Famulatur an der Zahnklinik der Universität von Fort-de-France, Martinique

### **◆ BERUFSTÄTIGKEIT**

2000-2001 Assistenz Zahnarzt in der Praxis Dr. Heinrich Stumpf, Reutlingen  
2002 Assistenz Zahnarzt in der AOK-Zahnklinik, Reutlingen  
2002 angestellter Zahnarzt in der zahnärztlichen Privatpraxis Dr. E. P. Drescher, Stuttgart/Bad Cannstatt