

Aus der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik
(Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Gastroenterologie,
Nephrologie, Rheumatologie)

**Prospektive Studie zu Erfassung des natürlichen
Wachstumsverlaufs und der Lebensqualität von
Jungen mit konstitutioneller Verzögerung von
Wachstum und Pubertät**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Lehrian, Theresa Johanna**

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Binder

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Jumperzt-von Schwartzenberg

Tag der Disputation: 12.07.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
Abbildungsverzeichnis.....	iii
Tabellenverzeichnis.....	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Einführung.....	1
1.1 Das Wachstum des Kindes	1
1.1.1 Verlauf des natürlichen Wachstums	1
1.1.2 Überwachung des kindlichen Wachstums	6
1.2 Pubertät.....	13
1.3 Konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertät	15
1.3.1 Das charakteristische Wachstum bei KEV.....	17
1.3.2 Genetik der KEV	22
1.3.3 Energiestoffwechsel bei KEV.....	24
1.3.4 Der Einfluss von Hormonen bei KEV	24
1.4 Wachstumsstörungen und die Abgrenzung zu KEV.....	25
1.4.1 Charakteristisches Wachstum bei Wachstumshormonmangel	25
1.4.2 Charakteristisches Wachstum bei familiärem Kleinwuchs	27
1.4.3 Charakteristisches Wachstum bei hypogonadotropem Hypogonadismus.....	28
1.4.4 Praktisches Vorgehen.....	29
1.4.5 Therapie der KEV	31
1.5 Grundlagen zur Lebensqualität	32
2 Fragestellung	35
2.1 Ziele der Gesamtstudie	35
2.2 Hintergrund Teilziel Wachstumsgeschwindigkeit	36
2.3 Hintergrund Teilziel Lebensqualität	36
3 Probanden, Material & Methoden.....	37
3.1 Datenerhebung	37
3.1.1 Probanden	37
3.1.2 Einschlusskriterien.....	37
3.1.3 Ausschlusskriterien.....	38
3.1.4 Rekrutierung	38
3.1.5 Fallzahl	38
3.1.6 Retrospektive Datenerhebung	39
3.1.7 Prospektive Datenerhebung	40
3.1.8 Datenschutz.....	40
3.1.9 Freigabe durch die Ethik-Kommission	40
3.2 Messverfahren.....	41

3.2.1	Körperdaten	41
3.2.2	Lebensqualität	42
3.3	Auswertung	43
3.3.1	Wachstumsgeschwindigkeit.....	43
3.3.2	Lebensqualität	43
3.3.3	Erläuterung Box Plot.....	45
3.3.4	Erläuterung Summenlinie	46
4	Ergebnisse	47
4.1	Allgemein	47
4.2	Die präpubertäre Wachstumsgeschwindigkeit	48
4.3	Die Lebensqualität.....	53
4.3.1	Die Körperlichen Dimensionen	53
4.3.2	Die Psychischen Dimensionen	62
5	Diskussion.....	70
5.1	Zusammenfassung der Studienergebnisse	70
5.2	Die Wachstumsgeschwindigkeit.....	71
5.2.1	Allgemeines	71
5.2.2	Vergleiche zur Literatur.....	71
5.3	Die Lebensqualität.....	80
5.3.1	Allgemeines	80
5.3.2	Direkte Vergleiche zur Literatur	80
5.3.3	Indirekte Vergleiche zur Literatur	88
5.4	Schlussfolgerung und Ausblick	93
5.5	Stärken und Schwächen der Studie	95
6	Zusammenfassung.....	98
7	Literaturverzeichnis	100
8	Anhang.....	107
8.1	Brief an potentielle Probanden zur Studienteilnahme.....	107
8.2	Nachfrage zur Studienteilnahme bei ausbleibender Antwort.....	109
9	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	110
10	Veröffentlichungen	111
11	Danksagung	112

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Darstellung der Wachstumshormon-IGF-I-Achse, relevanter Gene und Einflussfaktoren welche auf das menschliche Wachstum regulierend wirken nach Binder und Wölfle (2020)....	1
Abbildung 2	ICP Modell von Karlberg (1989)	6
Abbildung 3	Perzentilenkurven für Größe und Gewicht (World Health Organization 2011).....	7
Abbildung 4	Perzentilenkurve für den BMI (World Health Organization 2011)	9
Abbildung 5	Perzentilenkurven zur Wachstumsgeschwindigkeit (World Health Organization 2011).....	10
Abbildung 6	Darstellung der Tannerstadien: Brustentwicklung, Pubesbehaarung, Penis- und Skrotumentwicklung und Hodenentwicklung als Volumen [ml] und Größe [mm] (Binder und Wölfle 2020)	13
Abbildung 7	Darstellung des Wachstumsverlaufes eines Patienten mit KEV, der befristet mit Oxandrolon (Ox) behandelt wurde (Papadimitriou et al. 1991).	17
Abbildung 8	Darstellung des Körperhöhenwachstums in den ersten fünf Lebensjahren von 54 Jungen mit KEV nach Reinehr et al. (2019a).....	18
Abbildung 9	Darstellung der Wachstumsgeschwindigkeit in den ersten fünf Lebensjahren von 54 Jungen mit KEV (Reinehr et al. 2019a)...	18
Abbildung 10	Endgrößenvorhersage nach Reinehr et al. (2019b) (in Grafik: BR) im Vergleich zu Bayley und Pinneau (1952) (in Grafik: BP).	19
Abbildung 11	Wachstumsverlauf von 85 Jungen mit KEV aus der Studie von Du Caju et al. (2000) [durchgezogene Linien] im Vergleich zur altersentsprechenden Referenzgruppe (Freeman et al. 1995) [gestrichelte Linien] jeweils als 10-, 50- und 90-Perzentile.....	20
Abbildung 12	Wachstumsgeschwindigkeit für Jungen (± 2 SD) (Rikken und Wit 1992)	21
Abbildung 13	Stammbaum einer Familie in der KEV aufgrund eines späten pubertären Wachstumsschubes angenommen wurde (Wehkalampi et al. 2008).	22
Abbildung 14	Stammbaumanalysen bei KEV (Sedlmeyer und Palmert 2002)	23
Abbildung 15	Flussdiagramm zur Diagnostik bei Wachstumsstörungen aus der S2-Leitlinie, in dieser sind die Empfehlungen aufgelistet (DGKED 2014).....	26
Abbildung 16	Wachstumsgeschwindigkeiten \pm SD nach Rikken und Wit (1992).....	30
Abbildung 17	Erläuterung Box-Plot-Schema	45
Abbildung 18	Schema einer Summenlinie.....	46
Abbildung 19	Gesamtübersicht aller statistischer Parametern der Auswertung der Wachstumsgeschwindigkeit	49

Abbildung 20	Wachstumsgeschwindigkeit zu den vier ausgesuchten Altersstufen	49
Abbildung 21	Maximum, Arithmetisches Mittel und Minimum der Wachstumsgeschwindigkeit	50
Abbildung 22	Darstellung der Perzentilen der Wachstumsgeschwindigkeit	51
Abbildung 23	Das Arithmetische Mittel und die erste Standardabweichung der Wachstumsgeschwindigkeit, das 16. Perzentil.....	52
Abbildung 24	Auswertung der Subskala körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU).....	54
Abbildung 25	Auswertung der Subskala körperliche Rollenfunktion (KÖRO)..	55
Abbildung 26	Auswertung der Subskala Schmerz (SCHM).....	57
Abbildung 27	Auswertung der Subskala Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES).....	59
Abbildung 28	Auswertung der körperlichen Summenskala (KSK).....	61
Abbildung 29	Auswertung der Subskala Vitalität (VITA).....	63
Abbildung 30	Auswertung der Subskala soziale Funktionsfähigkeit (SOFU) ..	64
Abbildung 31	Auswertung der Subskala emotionale Rollenfunktion (EMRO) .	66
Abbildung 32	Auswertung der Subskala psychisches Wohlbefinden (PSYC) .	67
Abbildung 33	Auswertung der psychischen Summenskala (PSK)	68
Abbildung 34	Vergleich des Arithmetischen Mittels und des 16. Perzentils der Wachstumsgeschwindigkeit zu den Ergebnissen von Rikken und Wit (1992).....	72
Abbildung 35	Vergleich des Arithmetischen Mittels und des P 16 der Wachstumsgeschwindigkeit unserer Studie zum Median und dem kalkulierten P 16 von Tanner und Davies (1985) [späte Pubertät]	74
Abbildung 36	Vergleich der Medianwerte der Wachstumsgeschwindigkeit von Du Caju et al. (2000), mit Zusatz P16 als Theoriewert, mit den Studienergebnissen als Arithmetisches Mittel und dem 16. Perzentil.	77

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Dimensionen des SF-36-Fragebogens nach Morfeld et al. (2011).....	34
Tabelle 2	Übersicht der ermittelten Wachstumsgeschwindigkeit [cm/a] im Alter 13,4 bis 14,9 Jahre	48
Tabelle 3	Studienergebnisse und Vergleichswerte der deutschen Norm mit der Studie 2018.....	53
Tabelle 4	Studienergebnisse und Vergleichswerte der deutschen Norm mit der Studie 2018.....	62

Abkürzungsverzeichnis

AGES	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMRO	Emotionale Rollenfunktion
FGF	Fibroblast Growth Faktor
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GH	Growth Hormone
GHR	Growth Hormone Receptor
Ghrelin	Growth Hormone Release Inducing
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
GIANT	Genetic Investigation of ANthropometric Traits
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormone
GWAS	Genome-wide association studies
ICP	Infancy-Childhood-Puberty
IGF-I	Insulin-like Growth Faktor 1
IGFBP-III	Insulin-like Growth Faktor Binding Protein 3
KEV	Konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertät
KÖFU	Körperliche Funktionsfähigkeit
KÖRO	Körperliche Rollenfunktion
KSK	Körperliche Summenskala
LH	Luteinisierendes Hormon
N	Anzahl
PSK	Psychische Summenskala
PSYC	Psychisches Wohlbefinden
SCHM	Körperlicher Schmerz
SD	Standardabweichung
SDS	Standard Deviation Score
SF 36	Short Form 36 Fragebogen zum Gesundheitszustand
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SOFU	Soziale Funktionsfähigkeit
VITA	Vitalität

1 Einführung

1.1 Das Wachstum des Kindes

1.1.1 Verlauf des natürlichen Wachstums

Das menschliche Wachstum ist charakterisiert durch eine Volumenzunahme und eine Vermehrung der einzelnen Körperzellen.

Der komplexe Wachstumsprozess wird multifaktoriell gesteuert. Hierbei haben sowohl die Gene, die Hormone, die Ernährung aber auch viele weitere Umweltfaktoren eine wichtige Rolle inne (Binder und Wölfle 2020).

Das Ausmaß des Wachstums ist genetisch in einer für den Organismus als sinnvoll erscheinenden Körperhöhe determiniert. Verschiedene Signalwege (siehe Abbildung 1) sorgen dafür, dass die vorbestimmte Körperhöhe nicht unter- oder überschritten wird.

Das Wachstum jedes Einzelnen ist sehr individuell es gibt eine große natürliche Variationsbreite.

Auch zeitlich gesehen verläuft das Wachstum nicht regelmäßig. Es gibt verschiedene Phasen (siehe Abbildung 2) in denen es zu schnellerem oder langsamerem Wachstum kommt. Diese Phasen werden durch endogene Signalwege getriggert und ebenso durch exogene Faktoren wie die Umwelt und die Ernährung modelliert (Stolecke 1982; Binder und Wölfle 2020).

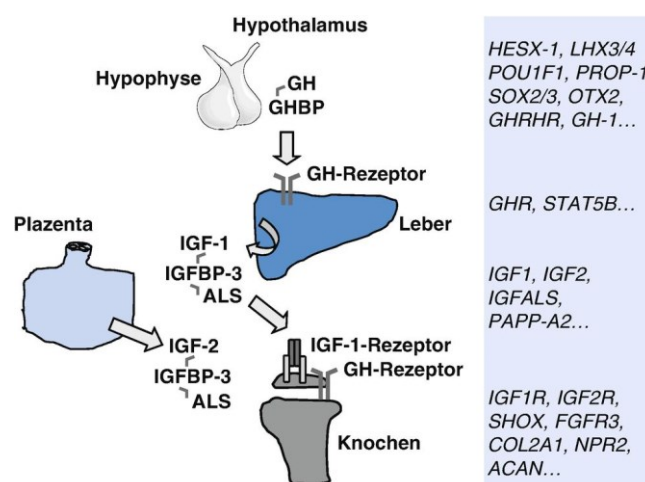


Abbildung 1 Darstellung der Wachstumshormon-IGF-I-Achse, relevanter Gene und Einflussfaktoren welche auf das menschliche Wachstum regulierend wirken nach Binder und Wölfle (2020).

1.1.1.1 Regulation durch Gene

Über 100 Gene sind an der Ausprägung des menschlichen Wachstums beteiligt. Dabei sind 75 bis 90 % des menschlichen Wachstums durch die Vererbung determiniert. Das polygene Modell bedeutet eine Beteiligung und Beeinflussung an der Ausprägung des phänotypischen Merkmals Wachstum durch viele verschiedene einzelne Gene. Das Zusammenspiel der Gene führt zur Erreichung der genetisch vorbestimmten Endgröße (Silventoinen et al. 2000; Pearson 1903). Die genome-wide association studies (GWAS) stellen Zusammenhänge zwischen Merkmalen des Erbgutes und phänotypischen Ausprägungen her. Es werden Assoziationen von vielen tausend Datensätzen in Bezug auf ein Merkmal hergestellt. Auch wenn ein Großteil der Gene zwischen zwei Individuen identisch ist, so gibt es kleine und umso bedeutendere Unterschiede. Diese werden Polymorphismen genannt. Häufig handelt es sich um Unterschiede in nur einem Basenpaar an einer bestimmten Stelle des Genoms, sogenannte „Single Nucleotide Polymorphism“ (SNP). Sehr kleine Unterschiede sind letztendlich entscheidend für die Erscheinung des Phänotyps, welcher durch einen Genotyp codiert wird. Diese Varianten werden in GWAS erforscht und dargestellt (Hirschhorn et al. 2001; Guo et al. 2018; Lettre et al. 2008; The International HapMap Consortium 2005).

Für das Merkmal Erwachsenenkörperhöhe sind bisher durch GWAS etwa 700 genetische Polymorphismen bekannt geworden. Es werden Orte auf der DNA mit einem Zusammenhang zur Ausprägung des Wachstums aufgezeigt. Genloci sind Orte auf der DNA, die ein ganz bestimmtes Merkmal codieren. Doch nicht nur Stellen in den codierenden Bereichen der DNA haben Einfluss auf das Körperhöhenwachstum, auch Bereiche zwischen einzelnen Genen sind maßgeblich für die Ausprägung eines Merkmals. Diese Zwischenbereiche sind lange, nicht kodierende Bereiche zwischen den Genloci, welche regulatorische Funktion haben und weit weg vom Gen lokalisiert sein können. Die SNPs aus den GWAS-Untersuchungen liegen fast alle außerhalb von Genen (Wood et al. 2014; Yengo et al. 2018; Rieger et al. 2018; Marouli et al. 2017).

1.1.1.2 Regulation durch Hormone

Hormone gelten als wichtigste endogene Faktoren mit Einfluss auf das Wachstum. An erster Stelle steht das Wachstumshormon (growth hormon, GH) mit seinem Wirkspektrum auf das menschliche Wachstum. Des Weiteren tragen die Schilddrüsenhormone, die Nebennierenrindenhormone und die Sexualhormone zum Wachstum bei. Sie interagieren und bilden ein komplexes System.

Der Insulin-like Growth Faktor-1 (IGF-1) spielt eine prominente Rolle in der Signalkaskade des Wachstums.

Im Gesamten wird das Zusammenspiel der verschiedenen Faktoren und Abfolgen als Wachstumshormon-IGF-1-Achse bezeichnet, siehe Abbildung 1. Diese endokrine Regulation des Wachstums läuft nach folgendem Muster ab: Vom Hypothalamus wird das Growth Hormon Releasing Hormon (GHRH) freigesetzt und aktiviert die Hypophyse. Diese produziert im Vorderlappen das Wachstumshormon und schüttet dieses pulsatil aus.

Regulierend auf die Ausschüttung und somit den Serumspiegel des Wachstumshormons senkend, wirkt das Inhibitions-Hormon Somatostatin. Neben GHRH wirkt auch das appetitsteigernde Ghrelin (Growth Hormone Release Inducing) auf die somatotropen, also die wachstumsfördernden Zellen der Hypophyse ein.

Das Wachstumshormon ist zu 80 % ein 22 kD großes Protein, nur ein etwa 20 prozentiger Anteil ist eine etwas kleinere Version des Proteins mit 20 kD Größe. Dieses entsteht durch alternatives Splicing und hat eine ähnliche biologische Aktivität wie das etwas größere Protein.

Ziel des Wachstumshormons sind diverse Gewebe des menschlichen Körpers. Bindet das Wachstumshormon an seinen Membranrezeptor (Growth Hormone Receptor, GHR) verändert sich dessen Konformation und löst verschiedene intrazelluläre Signalwege aus.

Einer der wichtigsten Signalwege ist der JAK2-STAT5b-Signalweg. Er aktiviert das IGF-System in der Leber. IGF-1 wirkt regulierend auf das Wachstumshormon. Die Transkriptionsrate des IGF-1-Gens steigt durch Bindung

des Wachstumshormons an seinen Rezeptor an. IGF-1 unterstützt und verstärkt die Wirkung des Wachstumshormons.

Für das Körperhöhenwachstum des Menschen ist die Wirkung des Wachstumshormons am Knochen entscheidend. Das Schlüsselement im Wachstumsprozess sind die Vorgänge in der Epiphysenfuge des Knochens. Hier fördert das Wachstumshormon, laut der dual-effector-Theorie, einerseits die Differenzierung und Vermehrung der Knorpelzellen, andererseits steigert es die IGF-1-Sensitivität der Zellen. Knorpelstammzellen aus der Ruhezone werden aktiviert, sie proliferieren, hypertrophieren und gehen schließlich in die Apoptose und verkalken. Knochen entsteht und das Längenwachstum schreitet fort.

Somit entstehen die für den Organismus vorbestimmte Länge, Breite und Stabilität des Knochens. Diese ist individuell und durch intrinsische Faktoren bestimmt (Stolecke 1982; Rosenfeld 2003; Binder und Wölfle 2020).

Leptin ist ein weiteres wachstumsbeeinflussendes Hormon. Dieses, primär in Adipozyten gebildete Hormon, wurde im Jahre 1994 in Mäusen entdeckt. Kodiert wird Leptin durch das „obese“-Gen (Zhang et al. 1994). Leptin nimmt Einfluss auf den Energieverbrauch, die Nahrungsaufnahme und reguliert den Kohlehydratstoffwechsel. Zudem greift es in die Signalwege des Knochenwachstums ein (Chicurel 2000; Zotter et al. 2005).

Im Hormonkreislauf zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Nebenniere hat Leptin eine entscheidende Rolle. Es hemmt die Ausschüttung von Corticotropin Releasing Hormon (CRH) aus dem Hypothalamus. Dadurch sinkt die Konzentration an Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) aus der Hypophyse und die Bildung von Glucocorticoiden in der Nebenniere wird verringert. Der anabole Stoffwechsel wird verringert.

In Analysen konnte ein Zusammenspiel zwischen der Leptinkonzentration und der Wachstumshormonsekretion nachgewiesen werden. Vermutet wird ein direkter Einfluss des Wachstumshormons auf die Sekretion von Leptin aus den Adipozyten. Entstehen Mutationen, die eine Leptin Rezeptor Insuffizienz nach sich ziehen, wird beobachtet, dass es vermehrt zu Adipositas, einer ausbleibenden Pubertät und verminderten Wachstumshormonspiegeln kommt (Ghizzoni et al. 2001).

Die drei Phasen des kindlichen Wachstums:

Im Infancy-Childhood-Puberty-Modell von Karlberg (1989), kurz ICP-Modell genannt, wird das kindliche Wachstum in drei Phasen beschrieben. In jeder Phase spielen unterschiedliche Faktoren eine bedeutende Rolle (siehe Abbildung 2).

1. Infancy-Komponente:

In den ersten drei Jahren des kindlichen Wachstums wird das fetale Wachstum in abnehmender Geschwindigkeit fortgesetzt. Die Wachstumsgeschwindigkeit in den ersten Monaten beträgt 20 cm/a. Sie sinkt bis zum ersten Geburtstag ab auf eine Wachstumsgeschwindigkeit von 10-12 cm/a. Das Wachstum orientiert sich dabei immer an seinem genetischen Potential, welches durch die Körperhöhen der Eltern definiert ist. Der Säugling und das Kleinkind wachsen sehr schnell. Im gleichen Maße wie der Fet sich in Abhängigkeit von der intrauterinen Versorgung entwickelt, spielt in den ersten drei Lebensjahren die Ernährung die größte Rolle für das Wachstum. Nur ein massiver Wachstumshormonmangel würde in dieser Phase das Wachstum beeinträchtigen.

2. Childhood-Komponente:

Die zweite Phase wird durch Wachstums- und Schilddrüsenhormon reguliert. Hier ist ein Plateau der Wachstumsgeschwindigkeit von 5-6 cm/a zu sehen. Im Alter zwischen drittem und neuntem Lebensjahr manifestieren sich das klinische Bilder eines Wachstumshormonmangels.

3. Puberty-Komponente:

Die dritte und letzte Phase des menschlichen Wachstums hat einen sehr variablen Zeitraum und -umfang. Das Wachstumshormon und die Sexualhormone bestimmen Beginn und Verlauf des Pubertätswachstums, welches mit dem Wachstumsspurt beginnt. Das stärkere und etwas später einsetzende pubertäre Wachstum der Jungen führt maßgeblich zum Größenunterschied zwischen Frauen und Männern, welcher etwa 13 cm beträgt (Karlberg 1989; Rosenfeld 2003; Binder und Wölfle 2020; Binder und Hauffa 2015).

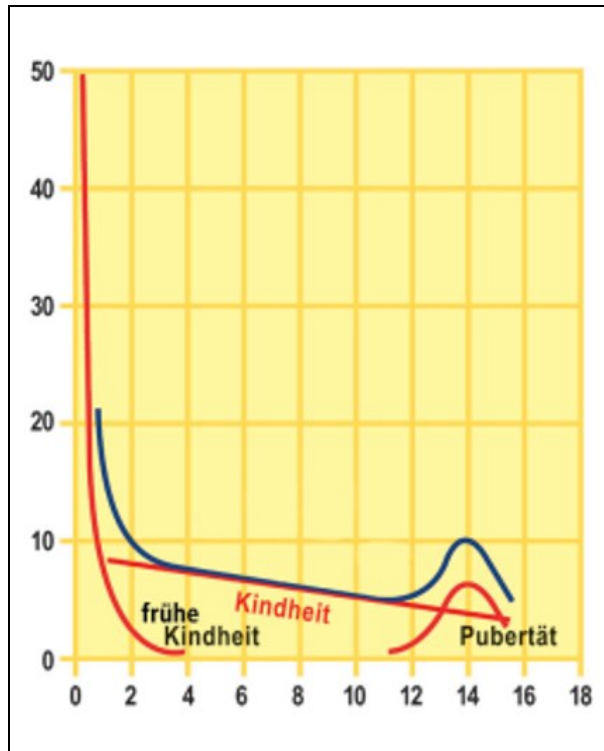


Abbildung 2 ICP Modell von Karlberg (1989)

1.1.2 Überwachung des kindlichen Wachstums

Die Untersuchung der kindlichen Körperhöhe/länge und des Körpergewichts spielt eine zentrale Rolle in jeder kinderärztlichen Vorstellung. Diese beiden Parameter bieten eine gute erste Einschätzung über den aktuellen körperlichen Zustand und die Entwicklung des Kindes. Ebenso können sie sehr gut über einen langen Zeitraum beobachtet, verglichen und bewertet werden.

Festgehalten werden die Werte der Körperhöhe und des -gewichts dabei in sogenannten Somatogrammen. Dies sind graphische Darstellungen der gemessenen Werte des Kindes. In der Praxis werden die Perzentilenkurven nach Prader et al. (1989) verwendet (siehe Abbildung 3). Die Körperhöhe kann durch die Darstellung in Perzentilenkurven auch mit den Daten der WHO als Referenzwerte verglichen werden (Onis 2006).

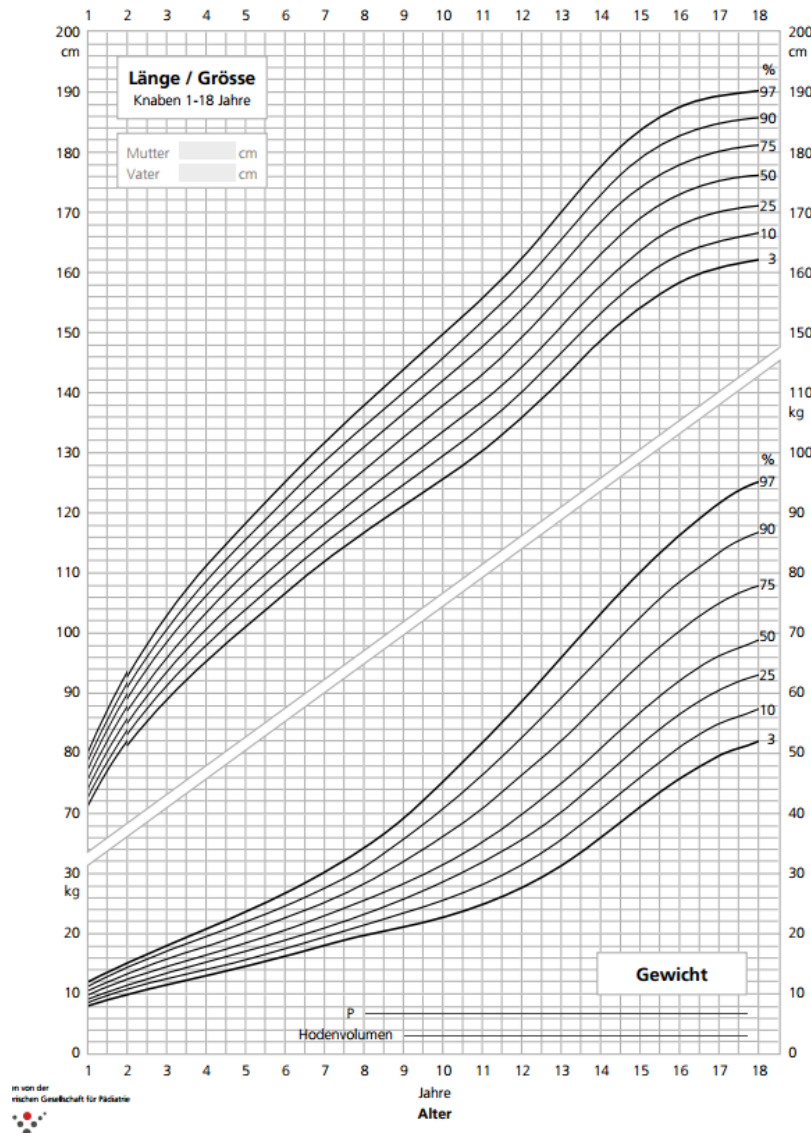


Abbildung 3 Perzentilenkurven für Grösse und Gewicht (World Health Organization 2011)

In den ersten zwei Lebensjahren kann es zu Abweichungen von der Perzentile kommen, auf welcher die Körpermaße des Kindes zum Geburtszeitpunkt lagen. Kleinere Sprünge zwischen Perzentilen werden als unkritisch angesehen, wenn sich die Körperlänge in Richtung des familiären Zielbereiches orientiert. Ab dem 2. Lebensjahr sollte ein Kind allerdings perzentilenparallel wachsen. Weicht danach das Körperhöhenwachstum eines Kindes von seiner Perzentilenkurve nach oben oder unten ab, muss mit weiterer Diagnostik nach der Ursache gesucht werden (Binder und Hauffa 2015; Binder und Wölfle 2020).

Die Wachstumskurven, die in der klinischen Praxis verwendet werden, sind auf ein normales Wachstum, zwischen der 3. bis 97. Perzentile, und einen rechtzeitigen Pubertätsbeginn ausgelegt. Sie wurden durch longitudinale und Querschnittsstudien an gesunden Kindern erhoben, die in der großen Mehrzahl zeitgerecht in die Pubertät eintraten. Sie haben keine Möglichkeit, Varianten des Wachstums und einen verspäteten Pubertätseintritt darzustellen bzw. zu tollerieren.

Körperhöhe und -gewicht können auch in Bezug zueinander gesetzt werden und eine mögliche Abweichung von der Norm aufzeigen. Diese Beziehung wird unter anderem im Body-Mass-Index (BMI) dargestellt. Der BMI errechnet sich nach: Körpergewicht [kg] dividiert durch die Körperhöhe zum Quadrat [m²]. Zur Einschätzung des errechneten Wertes werden die Perzentilenkurven von Kromeyer-Hauschild et al. (2001) verwendet (siehe Abbildung 4). Gemäß dem BMI werden Unter- und Übergewicht definiert. Er kann näherungsweise Aufschluss über den Ernährungszustand des Kindes geben (Binder und Hauffa 2015).

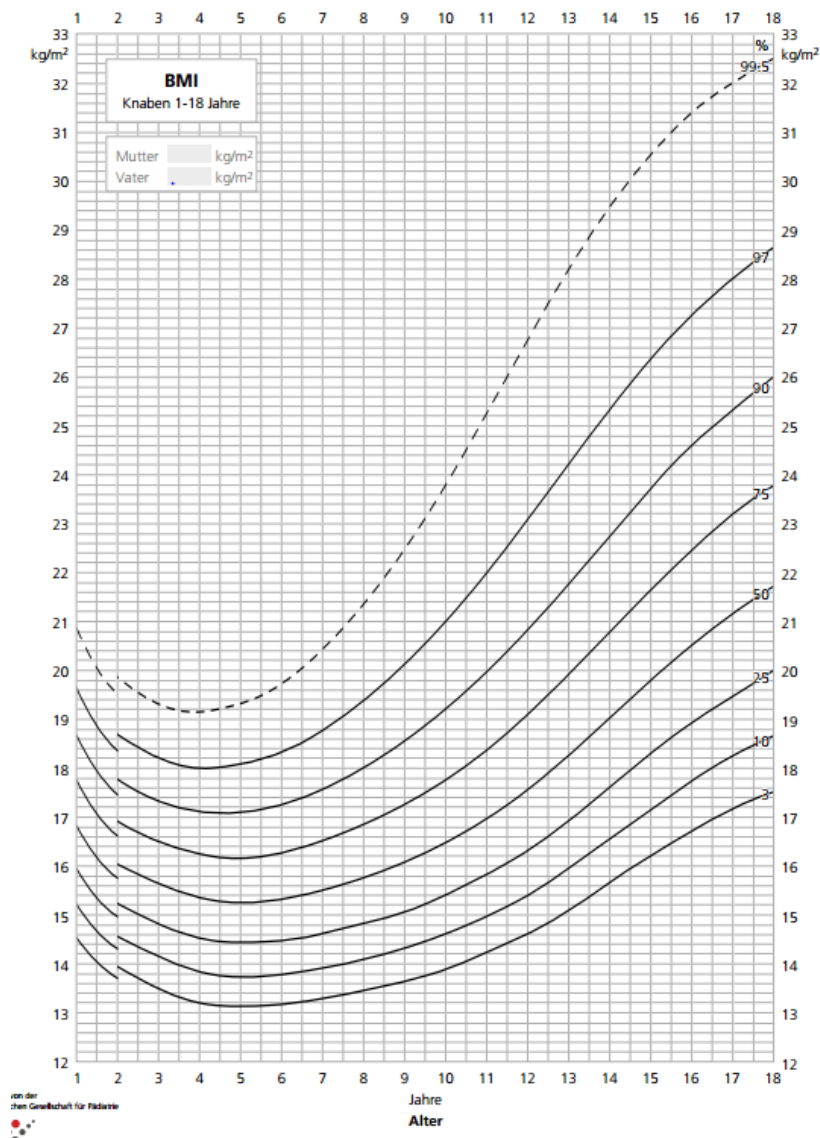


Abbildung 4 Perzentilenkurve für den BMI (World Health Organization 2011)

Ein weiterer wichtiger Wert zur Beurteilung des kindlichen Wachstums ist die Wachstumsgeschwindigkeit. Sie lässt sich aus dem Körperhöhenzuwachs pro Zeitintervall berechnen. Das Zeitintervall sollte sechs bis zwölf Monate betragen um eine aussagekräftige Beurteilung zu erzielen. Üblicherweise erfolgt die Angabe in der Einheit cm/Jahr. Zur besseren Anschaulichkeit und zur Einordnung innerhalb einer Referenzgruppe werden die Werte ebenfalls in Perzentilenkurven eingetragen (siehe Abbildung 5).

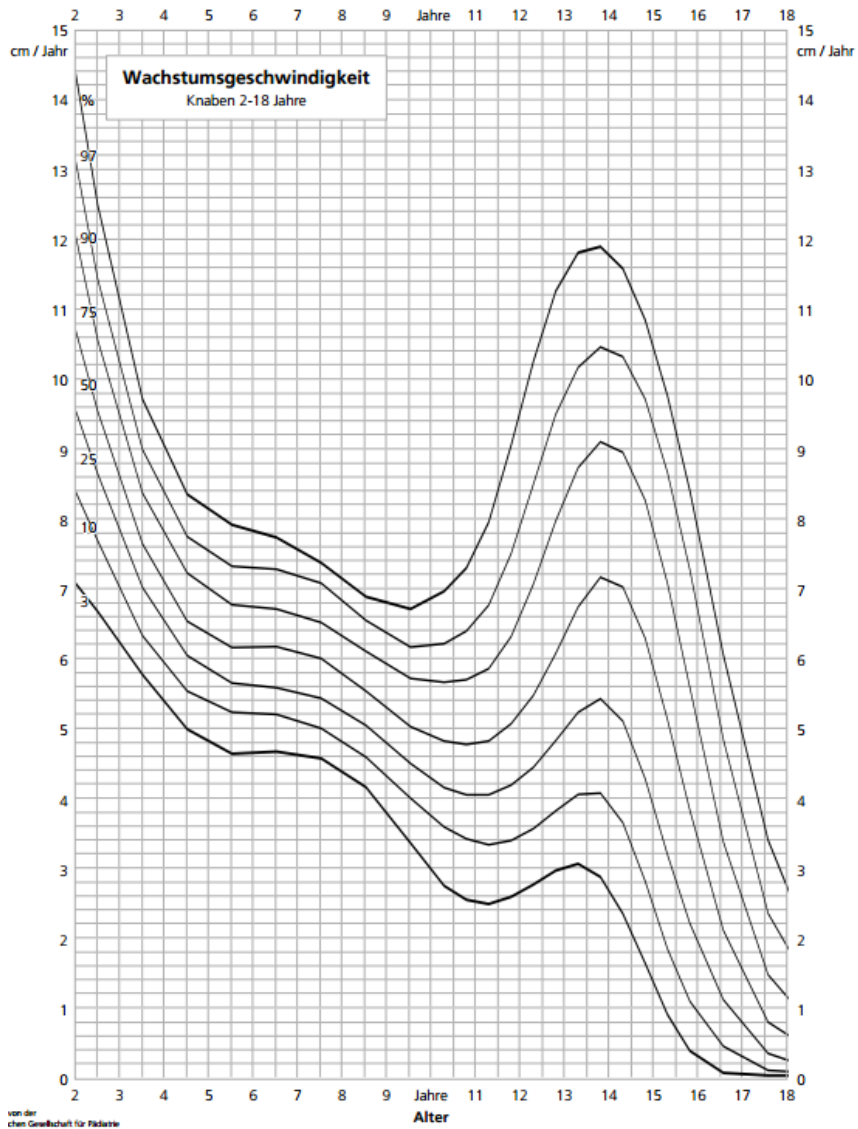


Abbildung 5 Perzentilenkurven zur Wachstumsgeschwindigkeit (World Health Organization 2011)

Eine Möglichkeit zur Vergleichbarkeit von individuellen Menschen mit einer Referenzpopulation bildet der Standard Deviation Score (SDS). SDS-Werte stehen in Bezug zu Referenzdaten und beinhalten neben dem Mittelwert auch die Standardabweichungen, wobei eine gleichverteilte Streuung vorausgesetzt wird.

Die Berechnung erfolgt nach:

$$SDS = \frac{(X_i - X_m)}{SD}$$

Mit X_i Messwert des Patienten
 X_m Mittelwert der Messwerte der Referenzgruppe
SD Standardabweichung der Messwerte der Referenzgruppe

SDS-Werte zwischen -1 und +1 beschreiben - eine Normalverteilung vorausgesetzt - Messwerte zwischen der 16. und 84. Perzentile.

Werte kleiner -1 und somit unterhalb der 16. Perzentile gelten bei der Wachstumsgeschwindigkeit als pathologisch und bedürfen einer weitergehenden Diagnostik (Binder und Hauffa 2015).

Zur Objektivierung der kindlichen Reifung wird das Knochenalter bestimmt. Dieses wird als Reifestadium des kindlichen Knochens angesehen. Ein Röntgenbild der linken Hand des Kindes wird mit dem Bildband nach Greulich und Pyle (1959) verglichen. Die Röntgenaufnahme wird dorsovolar angefertigt, die Finger werden gespreizt und die Ulna- und Radiusepiphyse müssen abgebildet werden.

Bei Kindern mit normalem Wachstum und mittlerer Körperhöhe entspricht die Knochenreifung dem kindlichen Alter: Chronologisches Alter (vom Tag der Geburt an gezählt) und Knochenalter stimmen überein. Bei vermindertem oder vermehrtem Wachstum scheren die Werte für chronologisches Alter und Knochenalter häufig auseinander. Kinder mit vermindertem Wachstum haben häufig ein retardiertes Knochenalter. Mit Hilfe des Knochenalters kann die zu erwartende Endgröße eines Kindes bestimmt werden. Hierfür wird in einer Tabelle nach Bayley und Pinneau (1952) der Prozentsatz des schon abgeschlossenen Wachstums vom Gesamtwachstum anhand von Knochenalter und Lebensalter abgelesen (Binder und Hauffa 2015).

Das kindliche Wachstum orientiert sich an seinem genetischen Potential, der familiären Zielgröße. Mit einer einfachen Rechenregel haben Tanner und Davies (1985) die familiäre Zielgröße beschrieben. Die mittlere Körperhöhe der Eltern wird bei Jungen mit 6,5 cm addiert und bei Mädchen um 6,5 cm subtrahiert.

Der familiäre Zielgrößenbereich ist ein Anhaltspunkt für die Vorhersage der späteren Endgröße des Kindes. Er lässt mit einer Spanne von +/- 8,5 cm gleichzeitig eine Kontrolle des Wachstumsverlaufs perzentilenparallel im Bereich der familiären Zielgröße zu (Tanner und Davies 1985).

1.2 Pubertät

Die Pubertät ist die Entwicklungsphase, in welcher das Kind eine Vielzahl von Veränderungen durchmacht und zum Erwachsenen heranreift. Das lateinische Wort Pubertas bedeutet Geschlechtsreife. Sowohl der Körper als auch die Psyche und das Verhalten verändern sich. Der Beginn, die Dauer und das Ende sind sehr variabel und bei jedem Menschen individuell reguliert. Abgeschlossen ist die Pubertät mit dem Ende des Wachstums und der vollständigen Geschlechtsreife.

Die Pubertätszeichen bei Mädchen sind die Brustentwicklung und die Pubesbehaarung. Bei den Jungen zählen zu den Pubertätszeichen die Hodenvergrößerung (in ml angegeben), die Pubesbehaarung und die Penis- und Skrotumentwicklung (siehe Abbildung 6).

Für beide Geschlechter sind ebenfalls Axillarbehaarung, Akne, Wachstumsschub, Ausbildung der geschlechtsspezifischen Körperform und Stimmungsschwankungen deutliche Pubertätszeichen (Marshall und Tanner 1970; Binder und Wölfle 2020).

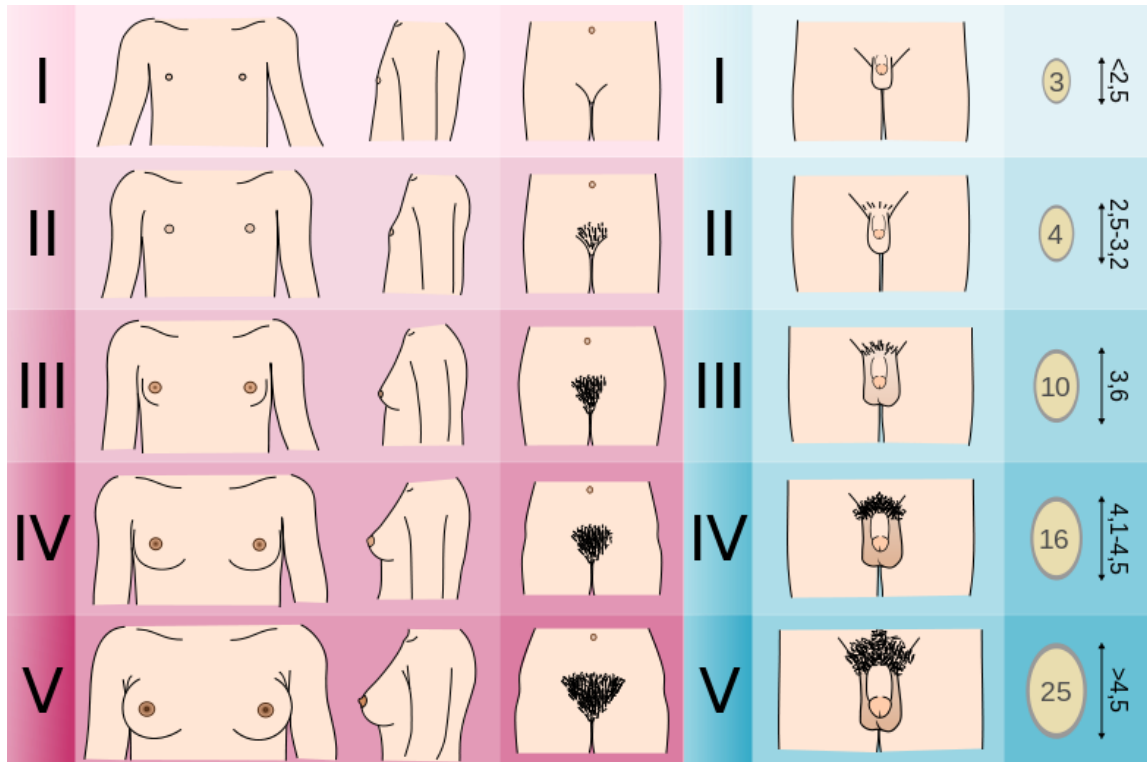


Abbildung 6 Darstellung der Tannerstadien: Brustentwicklung, Pubesbehaarung, Penis- und Skrotumentwicklung und Hodenentwicklung als Volumen [ml] und Größe [mm] (Binder und Wölfle 2020)

Vorangetrieben wird die Pubertät durch verschiedene bisher noch nicht vollständig erforschte Mechanismen. Das genetische Potential, die Hormone sowie metabolische Zustände und weitere unbekannte Umweltfaktoren werden vermutet. Zu einem bestimmten Zeitpunkt beginnt der Hypothalamus das Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) pulsatil zu sezernieren. Die Hypophyse wird stimuliert und schüttet pulsatil LH und FSH aus. Die steigende Konzentration der Gonadotropine führt zum Anstoß der Pubertätsentwicklung. Beim Jungen stimuliert LH die Bildung von Testosteron. Die anabole Wirkung von Testosteron führt zur Entwicklung eines männlichen Habitus und der Ausprägung der sekundären Geschlechtsmerkmale. FSH fördert die Spermatogenese in den Hoden, wodurch die Fortpflanzungsfähigkeit als Abschluss der Geschlechtsreife erreicht ist.

Beim Mädchen führen die erhöhten Gonadotropinspiegel zu einer vermehrten Östrogenproduktion. Dieses ist für die weibliche Körperentwicklung zur Frau verantwortlich. Mit der Menarche, erste Regelblutung einer Frau, entwickelt sich unter dem Hormoneinfluss im Laufe der Zeit ein regelmäßiger Menstruationszyklus und die Geschlechtsreife ist erreicht (Schmidt et al. 2000). Etwa 50-80% der Pubertätsentwicklung sind genetisch determiniert (Gajdos et al. 2010). Die wichtigsten Gene in diesem Zusammenhang sind die Pubertätsgene *KISS1* und *KISS1R*. Die Expression von Kisseptin führt zur GnRH-Erhöhung im Hypothalamus und in der Folge zur Sekretion von LH und FSH (Clarkson et al. 2008; Oakley et al. 2009).

Das Hormon Leptin erfüllt in der Steuerung zur Aktivierung der Pubertätsentwicklung eine entscheidende Rolle. Der Einfluss auf den Energiehaushalt und die Fortpflanzungsfähigkeit ist hier maßgeblich. Leptin trägt zum Anstoß des Signalweges zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Gonaden bei. Da die Leptinkonzentration im Blut in Zusammenhang mit dem Körperfettmasse steht, vermutet man an dieser Stelle einen entscheidenden Mechanismus zum Pubertätsstart. Erst wenn der kindliche Körper eine bestimmte Körperfettmasse erreicht hat, ist er bereit, den Entwicklungsschritt in die Pubertät zu vollziehen (Wauters et al. 2000).

1.3 Konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertät

Die konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertät (KEV) wurde in den 1950er Jahren erstmals durch Wilkins (1958) charakterisiert. Als Erstbeschreibung wurde sie unter dem Namen „delay in the onset of adolescent growth and development“ aufgeführt (Wilkins 1958). Nach Praders Definition von 1975 ist KEV eine Normvariante des kindlichen Wachstums und der Entwicklung mit verlangsamtem, jedoch harmonischen Voranschreiten von Körperhöhenwachstum, Knochenalter und Pubertät. Gesunde Kinder mit KEV brauchen für das gleiche Wachstum und die gleiche Entwicklung mehr Zeit. Die KEV hat eine gute Prognose. Sie zieht sich über die gesamte Wachstumsphase der Kindheit und Adoleszenz hin. Die Häufigkeit beträgt ca. drei Prozent aller Kinder und Jugendlichen.

Der verspätete Eintritt in die Pubertät gilt als diagnostisches Kriterium. Eine verspätete Pubertät bei Jungen besteht, wenn im Alter von 14 Jahren ein Hodenvolumen von ≤ 3 ml vorliegt. Bei Mädchen, wenn sich im Alter von 13 Jahren ein Brustwachstum im Tanner-Stadium B1 zeigt. Weitere Definitionskriterien sind das verzögerte Höhenwachstum, das retardierte Knochenalter und die verlängerte Wachstumsphase (Prader 1975).

In Studien wurde gezeigt, dass Kinder mit KEV häufig eine verminderte Knochendichte in Bezug auf ihr chronologisches Alter aufweisen. Im Verhältnis zum Reifealter ist die Dichte jedoch normwertig. Vermutungen, die eine erhöhte Anzahl an Knochenbrüchen bei diesen Kindern befürchteten, konnten nicht bestätigt werden (Finkelstein et al. 1992; Moreira-Andrés et al. 2000). Ein Ausbleiben der spontanen GH-Sekretion scheint nicht die Ursache der KEV zu sein. Für das chronologische Alter sind die Plasma-Konzentrationen der Geschlechtshormone zwar zu niedrig, in Bezug auf das Knochenalter passen die Werte allerdings wiederum (Bierich 1992; Prader 1975; Rosenfield 1990).

KEV ist ein häufiger Grund für die Vorstellung eines Kindes in der Wachstumssprechstunde. Das Bild der KEV manifestiert sich schon lange vor der Pubertät in Form von vermindertem Knochenalter und einer kleinen Körperhöhe im Kindesalter. KEV hat eine gute Prognose mit verspäteter aber normaler Pubertät und verzögertem Aufholwachstum in eine normale Erwachsenengröße im familiären Zielbereich. Bis zum Ende der Pubertät ist KEV immer eine Verdachtsdiagnose. Sie wird bestätigt durch den natürlichen Start der Pubertät und ein Voranschreiten der entsprechenden Entwicklung. Eine positive Familienanamnese ist typisch für KEV (Prader 1975).

1.3.1 Das charakteristische Wachstum bei KEV

Das charakteristische Wachstum der KEV haben Papadimitriou et al. (1991) exemplarisch dargestellt (siehe Abbildung 7). Zu sehen ist ein Wachstumsverlauf, der ab dem ersten Lebensjahr unterhalb der dritten Perzentile verläuft. Mit 11,1 Jahren wird eine Therapie mit dem Androgen Oxandrolon (Ox) begonnen. Daraufhin beginnt mit 11,5 Jahren ein Wachstumsspurt und ein Aufholwachstum ist zu erkennen. Mit 15 Jahren liegt die Körperhöhe über der dritten Perzentile. Die gestrichelte Linie unterhalb der dritten Perzentile stellt den Wachstumsverlauf dar, wie er ohne die Intervention von Papadimitriou et al. (1991) vermutet wurde.

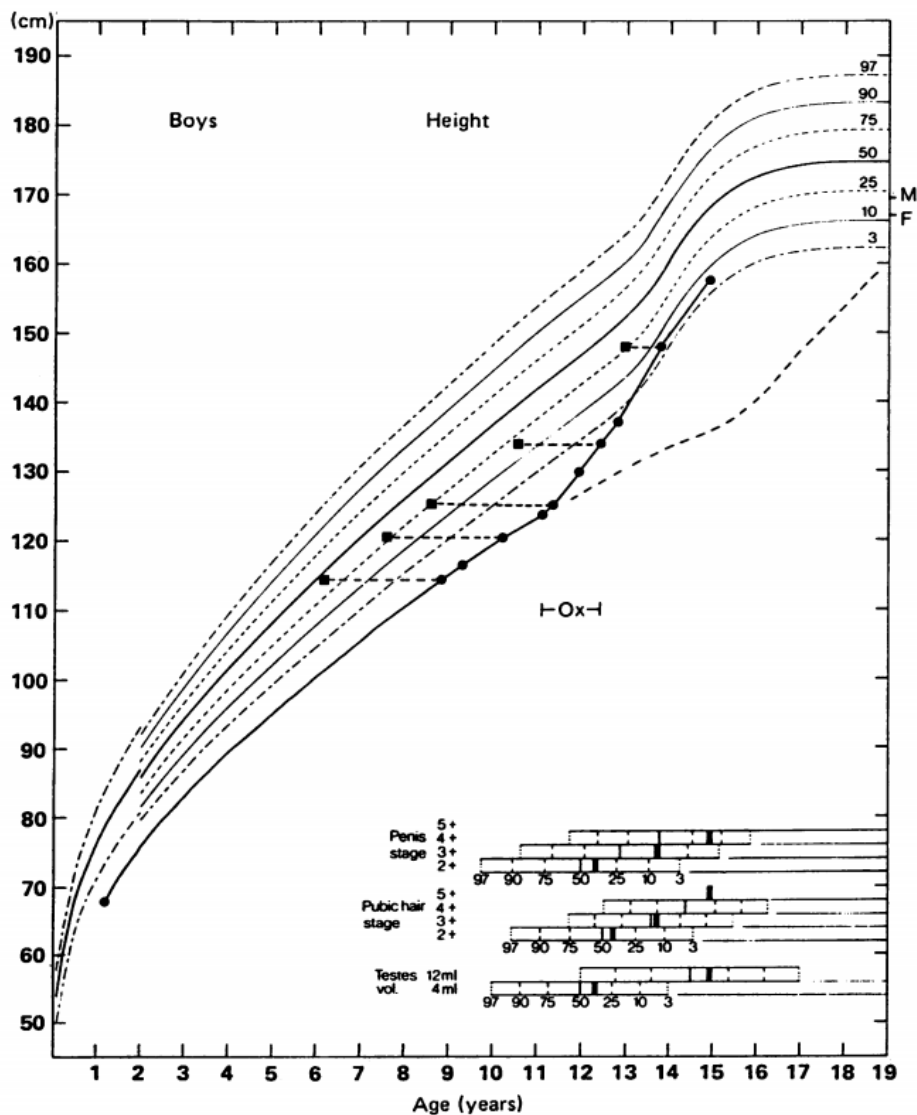


Abbildung 7 Darstellung des Wachstumsverlaufes eines Patienten mit KEV, der befristet mit Oxandrolon (Ox) behandelt wurde (Papadimitriou et al. 1991).

Das charakteristische Wachstum bei KEV zeigt sich bereits in der Kindheit. Reinehr et al. (2019a) zeigten mit ihrer Studie den Wachstumsverlauf bei Kindern mit KEV in den ersten 5 Lebensjahren. Bei Kindern mit KEV weichen das Körperhöhenwachstum, die Wachstumsgeschwindigkeit und die Körpergewichtszunahme bereits in den ersten zwei Lebensjahren von der Ausgangsperzentile ab (siehe Abbildung 8). Abbildung 9 zeigt die daraus resultierende typische Wachstumsgeschwindigkeit bei KEV.

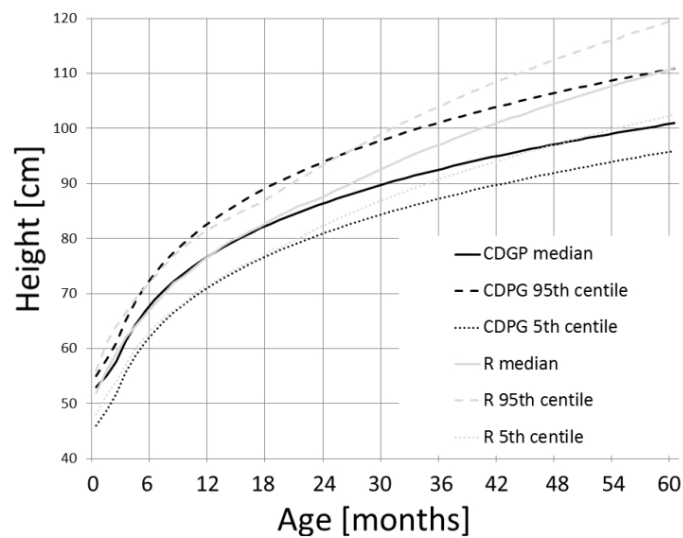


Abbildung 8 Darstellung des Körperhöhenwachstums in den ersten fünf Lebensjahren von 54 Jungen mit KEV nach Reinehr et al. (2019a).

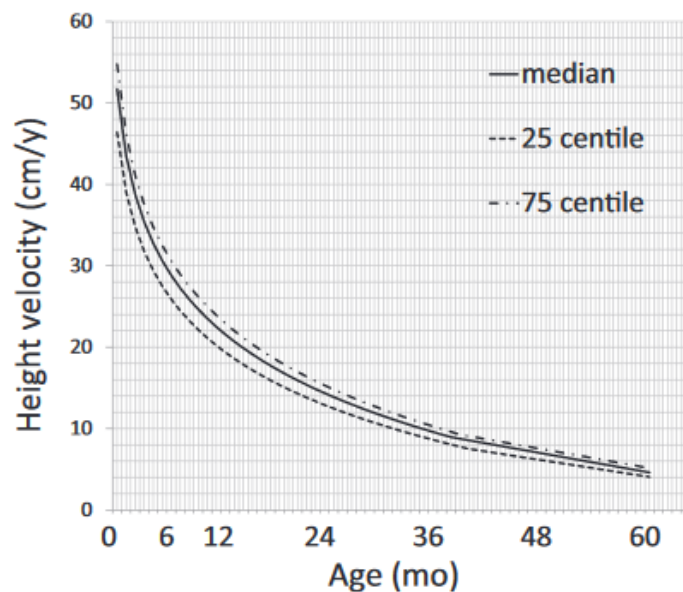


Abbildung 9 Darstellung der Wachstumsgeschwindigkeit in den ersten fünf Lebensjahren von 54 Jungen mit KEV (Reinehr et al. 2019a).

In ihrer retrospektiven Studie untersuchten die Autoren zusätzlich die erreichten Endgrößen der Probanden mit KEV (Reinehr et al. 2019b). Sie konnten zeigen, dass das neue Modell zur Endgrößenbestimmung nach Reinehr et al. (2019b) im Vergleich zu bisher verwendeten Endgrößenvorhersagen nach Bayley und Pinneau (1952) eine sicherere Vorhersage ergibt.

Es stellte sich heraus, dass das Wachstum im Verhältnis zur altersentsprechenden Referenzgruppe im Zeitraum von der Geburt bis zum zweiten Geburtstag stärker abnahm. In der präpubertären Phase war das Wachstum, entsprechend dem ICP-Modell nach (Karlberg 1989), wieder normal. Die Autoren entwickelten Koeffizienten, mit denen die unterschiedliche Retardierung des Knochenalters mit einberechnet werden kann. Dies beuge vor, dass die vorhergesagte Endgröße überschätzt werde (Reinehr et al. 2019b).

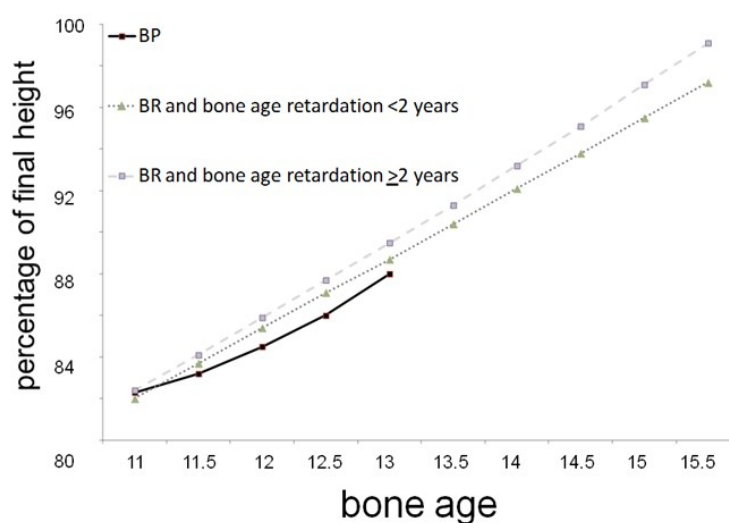


Abbildung 10 Endgrößenvorhersage nach Reinehr et al. (2019b) (in Grafik: BR) im Vergleich zu Bayley und Pinneau (1952) (in Grafik: BP).

Du Caju et al. (2000) stellten das charakteristische Wachstum von 85 Jungen mit KEV dar. Es zeigte sich eine Verzögerung der Wachstumsgeschwindigkeit im Kleinkindalter und ein Plateau der Wachstumsgeschwindigkeit beginnend im Alter von 12 Jahren (siehe Abbildung 11). Die Unterschiedlichkeit des Wachstums im Vergleich mit der altersentsprechenden Referenzgruppe ergab keinen negativen Einfluss auf die Erwachsenenkörperhöhe der Probanden.

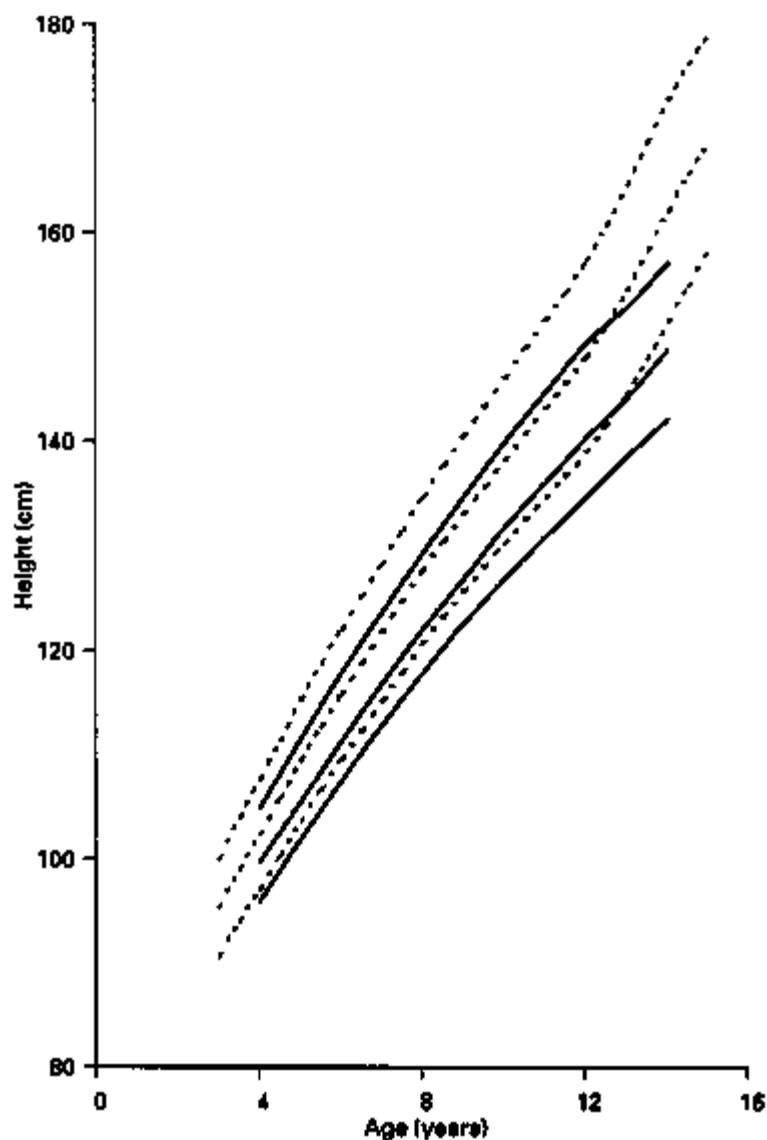


Abbildung 11 Wachstumsverlauf von 85 Jungen mit KEV aus der Studie von Du Caju et al. (2000) [durchgezogene Linien] im Vergleich zur altersentsprechenden Referenzgruppe (Freeman et al. 1995) [gestrichelte Linien] jeweils als 10-, 50- und 90-Perzentile.

Rikken und Wit gaben mit ihren modellierten Daten von 1992 einen Wachstumsverlauf der Kinder mit KEV an (siehe Abbildung 12). Die Daten wurden errechnet und nicht durch Messungen aufgenommen. Als Grundlage für die Erstellung der Kurven dienten das ICP-Modell nach Karlberg (1989) und die Daten der schwedischen Wachstumsstudie von Karlberg et al. (1976). Die Daten wurden mit dem Programm EnzFitter Version 1.05 (Elsevier Biosoft, Cambridge) bearbeitet und die Kurven erstellt. Das Modell arbeitet mit der Hypothese und Vorstellung, dass bei Ausbleiben der zeitgerechten Pubertät das dezelerierende Wachstum der childhood-Phase des ICP-Modells nach Karlberg (1989) bestehen bleibt.

Aus Ermangelung an ausreichend gemessenen longitudinalen Daten wurden diese Wachstumsgeschwindigkeiten 2014 in die AWMF S2-Leitlinie zum Wachstumshormonmangel aufgenommen, denn KEV gilt als wichtige Differentialdiagnose zum Wachstumshormonmangel.

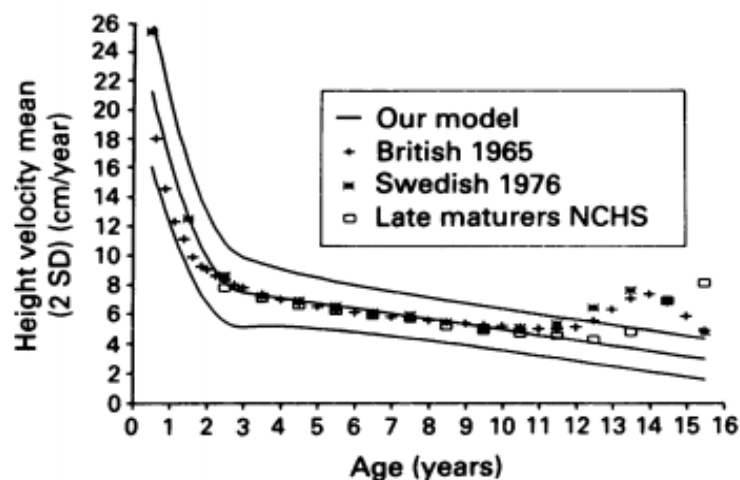


Abbildung 12 Wachstumsgeschwindigkeit für Jungen (± 2 SD) (Rikken und Wit 1992)

1.3.2 Genetik der KEV

Die Verdachtsdiagnose KEV kann häufig schon lange vor der Pubertät gestellt werden. Eine Hypothese dabei ist die positive Familienanamnese mit Bezug auf erstgradig Verwandte, die von einer verspäteten Pubertät berichten. Dies gibt Aufschluss über die Ätiologie der Wachstumsverzögerung (Sedlmeyer und Palmert 2002).

Durch Stammbaumanalysen von Wehkalampi et al. (2008) konnte dargestellt werden, dass 75-80% der Patienten einen erstgradig Verwandten mit KEV hatten. Dies deutet auf einen autosomal dominanten Erbgang mit guter Penetranz hin. Der Zeitpunkt des pubertären Wachstumsspurts der Betroffenen lag zwei Standardabweichungen unterhalb des Alterskollektivs. Wehkalampi et al. (2008) definierten retrospektiv die Diagnose KEV anhand dieses auxologischen Sachverhaltes.

Die Geschlechterverteilung der KEV lag in dieser Analyse zwischen Jungen und Mädchen etwa bei 1,2 zu 1 (Wehkalampi et al. 2008).

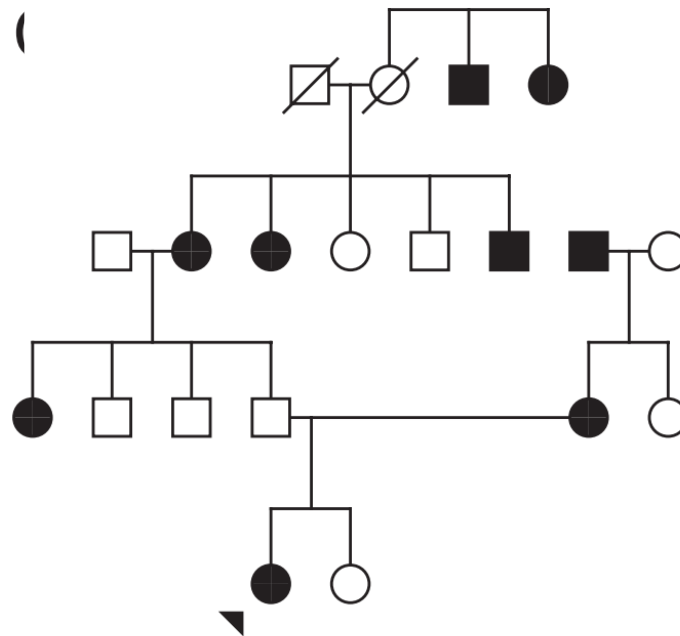


Abbildung 13 Stammbaum einer Familie in der KEV aufgrund eines späten pubertären Wachstumsschubes angenommen wurde (Wehkalampi et al. 2008).

Auch die Stammbaumanalysen von Sedlmeyer und Palmert (2002) zeigten eine deutliche familiäre Häufung der KEV. Hier wurde ebenfalls von einem autosomal dominanten, oder einem dominanten Erbgang mit unvollständiger Penetranz ausgegangen. In den meisten Familien ist von einem polygenen Erbgang auszugehen (Sedlmeyer et al. 2002).

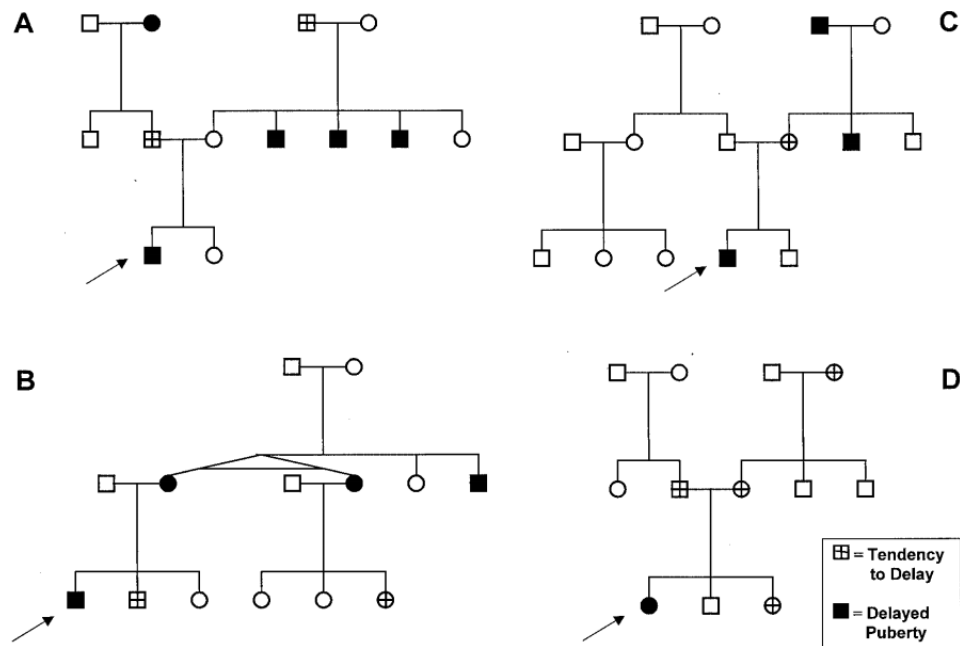


Abbildung 14 Stammbaumanalysen bei KEV (Sedlmeyer und Palmert 2002)

Die Tatsache, dass in der Praxis deutlich mehr Jungen mit KEV vorgestellt werden (Verhältnis 5:1), könnte an einem Zuweisungs-Bias. Die körperlichen Veränderungen bei Jungen zu Beginn der Pubertät sind deutlicher zu bemerken, vor allem ihr Ausbleiben fällt stärker auf. Dies verursacht bei Jungen einen größeren Leidensdruck als bei Mädchen (Binder und Wölfle 2020).

1.3.3 Energiestoffwechsel bei KEV

Eine Theorie zur Entstehung der KEV postuliert, dass der Körper eines Kindes mit KEV durch einen bisher unbekanntem Mechanismus einen höheren Energiebedarf als andere Gleichaltrige hat. Es entstehe ein permanentes relatives Energiedefizit. Das Wachstum verlaufe ähnlich zu unterernährten Kindern (Han et al. 2006).

Mit einer nächsten Studie wollten Han et al. (2010) aufzeigen, ob dieses Energiedefizit der Kinder mit KEV durch gezielte zusätzliche Energiezufuhr zu reduzieren ist. Der Organismus sollte somit die nötige Energie zur Verfügung haben, die er für das ungestörte Wachstum braucht. Die Ergebnisse zeigten, dass Kinder mit KEV auch die zusätzliche Energie in gesteigerter Weise umsetzen. Zusätzliche Ernährung führte somit nicht zu einem vermehrten Wachstum (Han et al. 2010).

1.3.4 Der Einfluss von Hormonen bei KEV

Die Leptin-Konzentration im Blut gilt als ein wichtiger Auslösefaktor für die Pubertät. Als ein von den Adipozyten produziertes Hormon zeigt Leptin den Energiehaushalt eines Menschen an. Damit der kindliche Körper den Schritt in eine Phase des Heranreifens und zur Fortpflanzungsfähigkeit gehen kann, muss eine ausreichende organische Basis vorhanden sein. Dafür ist ein gewisser Körperfettanteil nötig. Übersteigt der Körperfettanteil eines Kindes einen bestimmten Wert, beeinflusst Leptin die Signalwege zwischen Hypothalamus, Hypophyse und den Gonaden. Die Pubertät beginnt. Es wird vermutet, dass dieser Mechanismus bei KEV ebenfalls verzögert ist. Kinder mit KEV haben häufig eine geringe Körperfettmasse. Erst wenn diese steigt wird ausreichend Leptin ausgeschüttet und die Pubertät beginnt (Banerjee et al. 2006; Rosenbaum und Leibel 1998).

1.4 Wachstumsstörungen und die Abgrenzung zu KEV

Das kindliche Wachstum verläuft sehr individuell, es gibt eine große natürliche Variationsbreite. Als normales Wachstum wird jedes perzentilenkonsistente Wachstum mit einer resultierenden Körperhöhe im Bereich zwischen 3. und 97. Perzentile im Vergleich zur alters- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe angesehen. Anders ausgedrückt, gilt erst eine Differenz um mehr als +/- zwei Standardabweichungen vom Mittelwert als pathologisch.

1.4.1 Charakteristisches Wachstum bei Wachstumshormonmangel

Ein Wachstumshormonmangel ist die häufigste und eine wichtige Ursache dafür, dass die eigentlich harmonischen und in engem Zusammenhang verlaufenden Entwicklungen von Größe und Gewicht in einer pathologischen Weise voranschreiten. In den meisten Fällen ist der Wachstumshormonmangel idiopathisch. Morphologische Fehlbildungen von Hypophyse und/oder Hypothalamus können der Grund sein, genauso wie Infektionen, Traumen und infiltrative Erkrankungen der Hirnanhangsdrüse. Die Inzidenz liegt bei 1:4000; die Störung ist also selten.

Die Diagnostik eines Wachstumshormonmangels ist aufwändig. Neben einer gründlichen klinischen und auxologischen Diagnostik wird sowohl eine biochemische als auch eine radiologische Untersuchung durchgeführt.

Die Kriterien für einen Wachstumshormonmangel sind laut S2-Leitlinien der AWMF definiert (DGKED 2014). Der Algorithmus zeigt das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf einen Wachstumshormonmangel (siehe Abbildung 15). Bevor die Diagnose gestellt werden kann, müssen zuerst sämtliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden. Demnach besteht der auxologische Verdacht, wenn das Wachstum nach einer perzentilenparallelen Entwicklung unter den Perzentilenbereich der familiären Zielgröße abfällt, die Größe unterhalb des Perzentilenbereiches der familiären Zielgröße liegt oder die Wachstumsgeschwindigkeit über einen Zeitraum von 6-12 Monaten unterhalb der 25. Perzentile liegt (Binder und Wölfle 2020; DGKED 2014). Zur weiteren Abklärung wird eine Bestimmung des Skeletalters nach Greulich und Pyle (1959) durchgeführt, um eine Verzögerung des Reifeprozesses zu erkennen. Liegt das

Knochenalter hier mehr als eine Standardabweichung unter dem chronologischen Alter, erhärtet sich der Verdacht auf einen Wachstumshormonmangel.

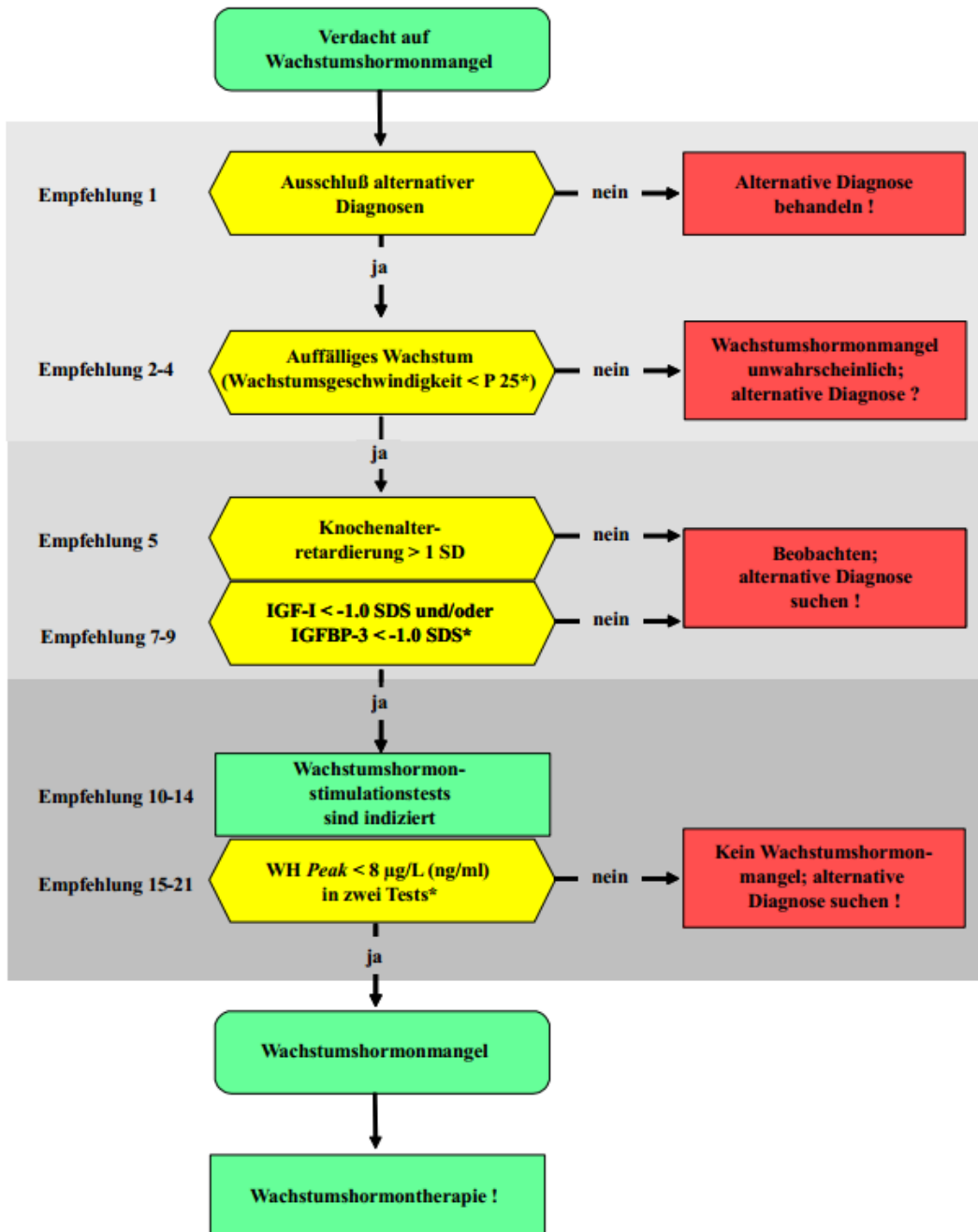


Abbildung 15 Flussdiagramm zur Diagnostik bei Wachstumsstörungen aus der S2-Leitlinie, in dieser sind die Empfehlungen aufgelistet (DGKED 2014)

Eine weitere Einschätzung der Diagnostik ergibt die Testung auf IGF-1 und IGFBP-3. Das Hormon und sein Trägerprotein können Hinweis auf die Konzentration an Wachstumshormon geben. Niedrige Werte können ebenso bei anderen Erkrankungen oder Normvarianten des Wachstums, wie der KEV, auftreten. Bei Werten mit einer Abweichung von mehr als der zweifachen Standardabweichung in Bezug auf das chronologische Alter ist eine hormonelle Störung wahrscheinlich.

Invasivere und aufwändigere Tests zur Sicherung der Verdachtsdiagnose Wachstumshormonmangel, sollen durchgeführt werden, wenn auxologisch, klinisch und radiologisch ein Verdacht besteht und zusätzlich niedrige IGF-I- und/oder IGFBP-3-Werte vorliegen und diese durch keine anderen Ursachen erklärt werden können. Zur Sicherung der Diagnose wird ein Wachstumshormonstimulationstest mit den Test-Substanzen Arginin, Clonidin, Glukagon oder Insulin durchgeführt. Zeigen sich hier pathologische Werte in zwei Wachstumshormonstimulationstest, bestätigt das die Diagnose Wachstumshormonmangel und es kann mit einer Substitution begonnen werden (DGKED 2014; Binder und Wölfle 2020).

1.4.2 Charakteristisches Wachstum bei familiärem Kleinwuchs

Die Grundlage des familiären Kleinwuchses ist die genetische Determinierung des Wachstums. Kinder erben von ihren Eltern ein genetisches Potential für Wachstum (Lettre et al. 2008). Familiärer Kleinwuchs ist dadurch gekennzeichnet, dass ein oder beide Eltern ebenfalls kleinwüchsig sind. Damit liegt die familiäre Zielgröße in einem Bereich unterhalb der Durchschnittskörperhöhe der Normalbevölkerung (unterhalb der 5. Perzentile). Zur Geburt weisen die Kinder eine durchschnittliche Körperlänge auf. Sie kreuzen innerhalb der ersten zwei Lebensjahre häufig Perzentilen auf ein niedrigeres Niveau. Dort wachsen sie dann auf ihrer Perzentile kontinuierlich weiter, im Bereich ihrer familiären Zielgröße (Binder und Wölfle 2020).

Es liegt bei familiärem Kleinwuchs keine hormonale Funktionsstörung vor und das Knochenalter entspricht dem chronologischen Alter oder ist leicht retardiert. Die Körperproportionen sind normal und auch die Wachstumsraten sind

unauffällig. Die Endgröße dieser Kinder ist durch eine medikamentöse Intervention nur geringfügig zu verändern (Ranke et al. 2013; Stolecke et al. 2014).

1.4.3 Charakteristisches Wachstum bei hypogonadotropem Hypogonadismus

Der hypogonadotrope Hypogonadismus ist gekennzeichnet durch einen Mangel an den Gonadotropinen FSH und LH. Durch die Abwesenheit dieser Hormone entsteht eine Hodeninsuffizienz bei Jungen, welche wiederum zur Verzögerung oder gar zum Ausbleiben der Geschlechtsreife führt. Der Jugendliche verbleibt mit seinem Wachstum in der Phase „childhood“ nach Karlberg (1989).

Hypogonadotrope Hypogonadismus lässt sich in drei verschiedene Gruppen unterteilen:

1. Kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus

Der isolierte hypogonadotrope Hypogonadismus kann durch eine Mutation am GnRH-Rezeptor, am Fibroblasten-Growth-Faktor-Rezeptor (FGF-Rezeptor), den GnRH-Neuronen im Hypothalamus, dem Leptinrezeptor und vielen anderen Proteinen entstehen.

Hierunter fallen diverse Syndrome wie beispielsweise Kallmann, Prader-Willi oder Laurence-Moon-Bardet-Biedl, welche genetisch determiniert sind.

2. Erworbene GnRH- und Gonadotropindefizienz

Diese Form des hypogonadotropen Hypogonadismus entsteht postentzündlich, durch eine Raumforderung, vaskulär bedingt durch Blutung oder Infarkt, durch Bestrahlung oder Infiltration bei Sarkoidose.

Eine Hyperprolaktinämie, ausgelöst durch ein Hypophysenadenom, kann ebenfalls zu einem hypogonadotropen Hypogonadismus führen.

3. Funktioneller hypogonadotroper Hypogonadismus

Durch extreme Adipositas, Unterernährung sowie psychischen und körperlichen Stress kann es zu einem Absinken der GnRH-Sekretion und somit zum Fehlen von FSH und LH kommen.

Klinisch äußert sich ein hypogonadotroper Hypogonadismus durch ein vermindertes Hodenvolumen, ein Ausbleiben oder die unvollständige Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale (Binder et al. 2015; Dunzinger M et al. 2008). Besteht der Hypogonadismus fort, so bleibt der Epiphysenschluss aus. Ein stetig fortlaufendes langsames Knochenwachstum ist die Folge. Jungen mit diesem Krankheitsbild werden eunuchoid großwüchsig und haben auffällig lange Extremitäten (Binder und Wölfle 2020).

1.4.4 Praktisches Vorgehen

Verzögertes Wachstum ist ein häufiger Grund für die Vorstellung eines Kindes in der endokrinologischen Ambulanz. In vielen Fällen ist KEV die Ursache für die Wachstumsproblematik. Da die Diagnose KEV nur retrospektiv gesichert werden kann, bekommt das Kind zu Beginn der Betreuung die Verdachtsdiagnose KEV. Diese Normvariante des kindlichen Wachstums gilt als harmlos und sollte immer als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden. Häufig wird KEV fälschlicherweise mit einem Wachstumshormonmangel verwechselt. Die Diagnostik eines Wachstumshormonmangels ist sehr komplex, störanfällig (häufige falsch positive Ergebnisse) und aufwändig. Zuerst sollten nichtinvasive Methoden, also klinische und auxologische Messungen angewandt werden. Dabei orientiert man sich aktuell an den Grenzwerten, die für verzögertes Wachstum aufgrund von Wachstumshormonmangel angewendet werden (DGKED 2014).

Die Diagnose KEV ist bis zum spontanen Einsetzen der Pubertät eine Verdachtsdiagnose. Die endgültige Diagnose kann erst gestellt werden, wenn nach dem Alter von 14 Jahren die Pubertät einsetzt, also ein Hodenvolumen größer 3 ml gemessen wird und im weiteren Verlauf die Pubertät klinisch weiter fortschreitet bis zur vollen Geschlechtsreife und einer Körperhöhe im Erwachsenenalter, die im familiären Zielbereich liegt (Prader et al. 1989; Largo und Prader 1983).

Da sich die Wachstumskurven aus der klinischen Praxis von einem normalen Wachstum mit rechtzeitigem Pubertätsbeginn ableiten, wurden andere Referenzwerte für Kinder mit KEV benötigt.

Zur Abgrenzung der gesunden Kinder mit KEV von solchen mit Wachstumshormonmangel wurden die errechneten und modellierten Daten aus den Studien von Rikken und Wit (Abbildung 16) als Referenzwerte herangezogen (Rikken und Wit 1992).

Alter (in Jahren)	Jungen	Mädchen
8		5,52 ± 0,83
9		5,10 ± 0,83
10	4,94 ± 0,70	4,68 ± 0,82
11	4,58 ± 0,70	4,26 ± 0,82
12	4,22 ± 0,69	3,84 ± 0,82
13	3,86 ± 0,69	3,42 ± 0,82
14	3,50 ± 0,69	
15	3,14 ± 0,69	

Abbildung 16 Wachstumsgeschwindigkeiten ± SD nach Rikken und Wit (1992)

Die Wachstumsgeschwindigkeit von Kindern mit KEV fällt definitionsgemäß unter die 16. Perzentile (Abweichung um eine Standardabweichung vom Mittelwert) der alters- und geschlechtsentsprechenden Referenzgruppe, wenn die Mehrzahl der Altersgenossen (>75%) in die Pubertät eingetreten ist. Diese Wachstumsvariante ist vom Wachstumshormonmangel, von familiärem Kleinwuchs aber auch vom Hypogonadismus abzugrenzen (DGKED 2014).

Verwendet man zur Zielgrößenbestimmung bei Kindern mit KEV die Methode nach Bayley und Pinneau (1952), so wird die postulierte Erwachsenengröße häufig leicht überschätzt. Für Kinder mit KEV gab es bisher noch keine spezialisierte Methode. Reinehr et al. (2019b) haben mit ihrer Studie einen Versuch unternommen, die zu erwartende Endgrößen-Prognose neu zu bestimmen. Die zu erwartende Endgröße wurde von mehreren Faktoren abgeleitet. Die Autoren berücksichtigten die gemessene Körperhöhe und das Knochenalter sowie dessen etwaige Retardierung und setzten diese Faktoren in ein Verhältnis zueinander. Der große Unterschied zu den Angaben von Bayley und Pinneau (1952) besteht darin, dass die Daten von Reinehr et al. (2019b) ausschließlich von Kindern mit KEV stammen. Die Daten von Bayley und Pinneau (1952) wurden hauptsächlich von Jungen ohne

Wachstumsbeeinträchtigungen erhoben, nur eine kleine Gruppe dieser Kinder hatte eine Retardierung im Knochenalter und nur sehr wenige Probanden hatten eine KEV. Hierbei zeigte sich, dass diese Methode nach Reinehr et al. (2019b), zur Endgrößenbestimmung bei KEV, deutlich besser geeignet ist. Die Endgrößenbestimmung stimmt zum Großteil mit den gemessenen Körperhöhen der Probanden im Erwachsenenalter überein. Der entscheidende Faktor bei der Berechnung ist die Berücksichtigung der Retardierung im Knochenalter. Hierfür verwendeten die Autoren einen Koeffizient für Retardierungen im Knochenalter < 2 und ≥ 2 Jahre, welcher im Modell von Bayley und Pinneau (1952) nicht berücksichtigt wurde (Reinehr et al. 2019b).

1.4.5 Therapie der KEV

Therapiert wird die KEV nur bei einem subjektiven Leidensdruck. Hier empfinden die betroffenen Jugendlichen nicht nur die niedrige Körperhöhe als störend. Besonders belastend erscheint häufig auch das Ausbleiben der pubertären Entwicklung. Dieses verspätete Heranreifen zum erwachsenen Mann und die damit verbundenen körperlichen Veränderungen führen bei Knaben eher zu Schwierigkeiten und psychischen Beeinträchtigungen.

Als Möglichkeit steht hier eine Behandlung über einen Zeitraum von 3 Monaten mit Testosteron zur Verfügung. Durch die Therapie werden die pubertäre Reifung und die Wachstumsgeschwindigkeit beschleunigt. In den meisten Fällen stellt sich durch den Anstoß dann bereits in kürzester Zeit die endogene Pubertät ein. Auf die Endgröße nimmt diese hormonelle Therapie keinen Einfluss (Luca et al. 2001; Binder und Wölfle 2020).

In den letzten Jahren wurden Stimmen laut, dass die negativen, vor allem psychosozialen Auswirkungen der KEV stärkere Ausmaße haben als bisher gedacht. Mit dem verlangsamten Wachstum, der niedrigen Körperhöhe sowie verspäteter Pubertät der Betroffenen gehen häufiger Depressionen, gesteigertes Aggressionsverhalten, schlechte schulische Leistungen und ein niedriges Selbstbewusstsein einher (Stanhope und Preece 1988; Mobbs 2005).

1.5 Grundlagen zur Lebensqualität

Die WHO definiert Lebensqualität als „Die individuelle Wahrnehmung der eigenen Position im Leben im Zusammenhang mit der Kultur und dem Wertesystem im jeweiligen Lebensumfeld und in Beziehung zu Zielen, Erwartungen, Standards und Sorgen. Das Konzept der Lebensqualität ist sehr weitreichend und schließt in komplexer Art und Weise körperliche Gesundheit, psychologischen Status, Grad an Selbständigkeit, soziale Beziehungen, persönliche Ansichten und die Einflüsse von wichtigen Umweltmerkmalen ein.“ (World Health Organization 2017).

Zu Beginn der Lebensqualitätsforschung sollte der Zustand größerer Bevölkerungsgruppen in Form von sozialer und ökonomischer Indikatoren abgebildet werden. Die Sozialforschung zielte darauf ab, die Kongruenz von objektiven Lebensbedingungen und deren subjektivem Empfinden zu erfassen. Zu den Maßzahlen der ehemaligen Lebensqualitätsbewertung zählten beispielsweise das Einkommen und die materielle Sicherheit, die politische Freiheit und Unabhängigkeit, die soziale Gerechtigkeit, die Rechtssicherheit und die gesundheitliche Versorgung (Schumacher et al. 2003; Morfeld et al. 2011; Otto und Ravens-Sieberer 2020).

Die Entwicklung des Forschungsbereiches hat gezeigt, dass es in den letzten Jahrzehnten immer mehr darum geht, die Lebensqualität als individuelles Gut zu betrachten. In jüngerer Zeit entwickelte sich der Schwerpunkt der Bewertung der Lebensqualität immer mehr dahin, dass die subjektiven Faktoren im Mittelpunkt stehen, etwa das Wohlbefinden und die Zufriedenheit im Leben (Schumacher et al. 2003; Morfeld et al. 2011; Otto und Ravens-Sieberer 2020).

Obwohl es keine allgemein gültige Definition für die „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ gibt, wird sie als Arbeitsbegriff in vielen Konzepten dargestellt und als multidimensionales Konstrukt international anerkannt und verwendet. Die WHO hat 1995 einen Definitionsansatz formuliert, in welchem die hauptsächlich verwendeten Faktoren der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität die emotionalen, mentalen, sozialen, spirituellen und verhaltensbezogenen Komponenten des Wohlbefindens und der Funktionsfähigkeit aus Sicht des Betroffenen sind (The World Health Organization quality of life assessment

(WHOQOL) 1995). Diese subjektiven und bewertenden Komponenten werden zu den rein körperlichen Merkmalen hinzugezählt und ergeben im Gesamten die Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Schumacher et al. 2003; Morfeld et al. 2011; Otto und Ravens-Sieberer 2020).

Als international anerkanntes und kulturübergreifend einsetzbares Standardinstrumentarium zur Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat sich der SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand seit vielen Jahren etabliert.

Der SF-36-Fragebogen ist eine allgemeine und krankheitsübergreifende Abfrage mit 36 Fragen. Mittels acht verschiedener Dimensionen werden Aussagen über den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Testperson ermöglicht. Die verwendeten Dimensionen werden in Tabelle 1 beschrieben. Jede Dimension hat bei der zusammenfassenden Summenskala eine gleichwertige Gewichtung.

Der SF-36-Fragebogen bildet den subjektiven Gesundheitszustand der befragten Person ab und kann in Relation zu einer alter- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe ausgewertet und die Ergebnisse dargestellt werden (Morfeld et al. 2011).

Tabelle 1 Dimensionen des SF-36-Fragebogens nach Morfeld et al. (2011)

Subskala	Konzept	Anzahl der Fragen	Inhalt
KÖFU	Körperliche Funktionsfähigkeit	10	Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten wie Selbstversorgung, gehen, Treppen steigen, bücken, heben, und mittelschwere oder anstrengende Tätigkeiten beeinträchtigt
KÖRO	Körperliche Rollenfunktion	4	Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigt, zum Beispiel weniger schaffen als gewöhnlich, Einschränkungen in der Art der Aktivitäten oder Schwierigkeiten bestimmte Aktivitäten auszuführen
SCHM	Körperlicher Schmerz	2	Ausmaß an Schmerzen und Einfluss der Schmerzen auf die normale Arbeit, sowohl im als auch außerhalb des Hauses
AGES	Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	5	Persönliche Beurteilung der Gesundheit, einschließlich des aktuellen Gesundheitszustandes, zukünftiger Erwartungen und der Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen
VITA	Vitalität	4	Sich energiegeladener und voller Schwung versus müde und erschöpft fühlen
SOFU	Soziale Funktion	2	Ausmaß, in dem die körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme normale soziale Aktivitäten beeinträchtigen
EMRO	Emotionale Rollenfunktion	3	Ausmaß, in dem emotionale Probleme die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigen; unter anderem weniger Zeit aufbringen, weniger schaffen und nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten
PSYC	Psychisches Wohlbefinden	5	Allgemeine psychische Gesundheit, einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle, allgemeine positive Grundstimmung
-	Veränderung der Gesundheit	1	Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes im Vergleich zum vergangenen Jahr

2 Fragestellung

2.1 Ziele der Gesamtstudie

Die Datenlage zur Beschreibung des charakteristischen Wachstums bei KEV ist sehr knapp. Referenzwerte für die Wachstumsgeschwindigkeit von Kindern mit KEV konnten bisher nur vereinzelt anhand von longitudinalen Daten erstellt werden. Die verwendeten Daten basieren auf Modellrechnungen (Rikken und Wit 1992) und nicht auf longitudinalen oder im Querschnitt erhobenen Körperhöhenmessungen.

Die vorliegende Arbeit war in eine Gesamtstudie eingebettet. Diese wurde an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin in Tübingen und an der Vestischen Kinder- und Jugendklinik in Datteln, einer Klinik der Universität Witten-Herdecke, durchgeführt. Die Auswertung teilte sich auf.

1. Erfassung des natürlichen Wachstums von Jungen mit KEV in den ersten 5 Lebensjahren (gemäß Vorsorgeheft) zur Überprüfung der Annahme, dass die KEV durch eine verminderte Wachstumsgeschwindigkeit in den ersten 5 Lebensjahren gekennzeichnet ist.
2. Messung der Erwachsenenkörperhöhe zum Beleg der Hypothese, dass die Erwachsenenkörperhöhe nicht von dem familiärer Zielgrößenbereich abweicht.
3. Erstellung von Referenzdaten für den Wachstums- und Gewichtsverlauf von Kindern und Jugendlichen mit KEV im Kleinkindesalter und unmittelbar vor Eintritt der Pubertät zum Zwecke der diagnostischen Unterscheidung von Kindern mit Wachstumshormonmangel und solchen mit Hypogonadismus oder familiären Kleinwuchs.
4. Erfragung der Lebensqualität mit Hilfe des Short Form 36 Fragebogen zum Gesundheitszustand als Nachweis, dass sich die Lebensqualität junger Erwachsener nach KEV nicht von der Normalbevölkerung unterscheidet.

Im Rahmen dieser Dissertation wurden die Punkte drei und vier behandelt. Die ersten beiden Punkte wurden von Elisa Hoffman in Datteln bearbeitet.

2.2 Hintergrund Teilziel Wachstumsgeschwindigkeit

Aus Ermangelung an ausreichend longitudinalen Daten zum charakteristischen Wachstum von Kindern mit KEV wurden die modellierten Daten nach (Rikken und Wit 1992) in die S2 Leitlinie der AWMF zur Diagnose des Wachstumshormonmangels von 2014 aufgenommen. Die Ergebnisse dieser Studie sollten das charakteristische Wachstum von Jungen mit KEV kurz vor Eintritt der Pubertät darstellen und somit die Datengrundlage zur Diagnostik und Abgrenzung vom Wachstumshormonmangel verbessern.

2.3 Hintergrund Teilziel Lebensqualität

Die Studie sollte zeigen, dass junge Erwachsene nach KEV in der Kindheit keine schlechtere Lebensqualität im Erwachsenenalter haben als die alters- und geschlechtsspezifische Referenzgruppe. Die Angaben über ein niedrigeres Selbstbewusstsein, ein gesteigertes Aggressionsverhalten, schlechtes Sozialverhalten und gehäufte Depressionen (Mobbs 2005; Stanhope und Preece 1988) sollten mit dieser Arbeit überprüft werden.

3 Probanden, Material & Methoden

3.1 Datenerhebung

3.1.1 Probanden

Zur Rekrutierung von passenden Probanden wurden im Rahmen der Studie die Akten aus dem Zentralarchiv der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin in Tübingen und der Vestischen Kinder- und Jugendklinik in Datteln von Jungen ausgewertet, die im Zeitraum von 1990 bis 1998 geboren wurden. Es wurden die Probanden ausgesucht, die in ihrer Kindheit wegen einer Wachstumsverzögerung in den Endokrinologischen Ambulanzen behandelt wurden und die Verdachtsdiagnose einer konstitutionellen Verzögerung von Wachstum und Pubertät hatten.

Die Körperhöhe und das Körpergewicht wurden bei jeder Untersuchung in Perzentilenkurven eingetragen. Das Hodenvolumen wurde mithilfe des Prader Orchidometers bestimmt.

3.1.2 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien waren:

- Dokumentierter Pubertätseintritt nach dem 14. Lebensjahr, diagnostiziert durch ein Hodenvolumen von $\leq 3\text{ml}$,
- Retardierung des Knochenalters ≥ 2 Jahre (die Berücksichtigung des Knochenalters als Einschlusskriterium wurde während der Studie festgelegt)
- Eine Betreuung über mindestens 1,5 Jahre sollte vorhanden sein (dreimalige Vorstellung in der Klinik, jeweils im Abstand von mind. 6 Monaten),
- Die freiwillige Teilnahme an der Studie und die Einwilligung in die Vermessung der aktuellen Körperhöhe und des -gewichts sowie
- Die Teilnahme an der Erhebung des Fragebogens zur Lebensqualität.

3.1.3 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien galten:

- Die Diagnose einer hormonellen Störung
- Eine chronische Erkrankung, die das Wachstum, die Entwicklung und die Pubertät verzögern und beeinflussen können.
- Behandlung mit Hormonen, wie zum Beispiel Testosteron oder Wachstumshormon (dieses Kriterium wurde während der Studie in Bezug auf Teilziel 1 hinzugefügt, um eine Aussage über das therapienaive Wachstum von Kindern mit KEV treffen zu können; in Bezug auf Teilziel 2, die Lebensqualität, wurden auch Aussagen von Probanden gewertet, die über bis zu 6 Monate mit Testosteron behandelt wurden).

3.1.4 Rekrutierung

Der Informationsbrief zur Studie mit der Einladung zur Teilnahme an der Endgrößenmessung und der Erhebung der Lebensqualität (siehe Anhang) wurde zunächst an die noch bekannten Adressen der Eltern geschickt. Bei ausbleibender Rückantwort erfolgten weitere Anfragen. Bei fehlender Aktualität der bekannten Adresse wurde die aktuelle Adresse über das Einwohnermeldeamt erfragt. Der Brief wurde erneut versandt. Bei weiterhin ausbleibenden Antworten erfolgte der Versuch einer telefonischen Kontaktaufnahme über die noch bekannten Telefonnummern der Eltern.

3.1.5 Fallzahl

Etwa 300 ehemalige Patienten wurden kontaktiert. Lediglich 100 Probanden gaben eine positive Rückmeldung, sodass ein Termin zur Teilnahme vereinbart wurde. Nach Beendigung der Datenerhebung wurden 12 Probanden für die Erfassung der Lebensqualität ausgeschlossen. Diese hatten kein retardiertes Knochenalter von ≥ 2 Jahr. Dieses Kriterium wurde erst im Nachhinein festgelegt. Vier Probanden hatten nicht den kompletten Fragebogen ausgefüllt, sodass sie ebenfalls aus der Auswertung herausgenommen werden mussten. Es blieben 84 Datensätze des SF-36-Fragebogens für die Diskussion zur Lebensqualität.

Für die Erfassung der präpubertären Wachstumsgeschwindigkeit lagen longitudinale Daten von 38 Probanden vor. Diese waren therapienaiv und es lagen ausreichende Messungen in der zu betrachtenden Altersphase vor.

3.1.6 Retrospektive Datenerhebung

Aus früheren Untersuchungen in der Kinderklinik wurden folgende Daten verwendet:

Geburtsanamnese

- Geburtsdatum
- Geburtslänge [cm]
- Geburtsgewicht [g]
- Kopfumfang bei Geburt [cm]
- Gestationsalter bei Entbindung [SSW]

Familienanamnese

- Größe des Vaters [m]
- Alter des Vaters bei Pubertätsbeginn [a]
- Größe der Mutter [m]
- Alter der Mutter bei Menarche [a]
- Familiäre Zielgröße [m]

Laborchemie

- LHRH Test, basales LH [mU/ml], stimulierter 4-Stunden-Wert

Vorsorgeuntersuchungen (Gelbes Heft)

- Datum, Körperhöhe [cm] und -gewicht [g] bei U1,2,5,6,7,8,9

Ambulanzanamnese

- Datum der Untersuchung
- Körperhöhe [m]
- Körpergewicht [kg]
- BMI [kg/m²]
- Chronologisches Alter [a]
- Knochenalter [a]
- Tannerstadium G

- Tannerstadium P
- Hodenvolumen rechts und links [ml]
- LH [mU/ml]
- FSH [mU/ml]
- Testosteron [ng/dl]

3.1.7 Prospektive Datenerhebung

Im Rahmen der Studie erhobene Daten:

- Körperhöhe [m]
- Körpergewicht [kg]
- Stimme tief/hoch
- Lebensqualität per SF-36-Fragebogen

3.1.8 Datenschutz

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wurden die Daten der Probanden pseudonymisiert.

3.1.9 Freigabe durch die Ethik-Kommission

Der Studienplan wurde unter der Projekt-Nummer 285/2017BO2 der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät Tübingen vorgelegt. Es gab keine Einwände oder Bedenken.

Die Studie erfolgte in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki.

3.2 Messverfahren

3.2.1 Körperdaten

Die aktuelle Körperhöhen- und Körpergewichtsmessung der teilnehmenden Probanden der Studie wurde in der Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin in Tübingen und der Vestischen Kinder- und Jugendklinik in Datteln oder bei den Probanden Zuhause durchgeführt.

Als Messgeräte wurden das geeichte mobile Stadiometer 217 und die mobile Flachwaage 877 von SECA verwendet. CE-Kennziffer/CE-Zertifizierung 93/42/EWG, Klassifizierung als Medizinprodukt, Klasse I mit Messfunktion. In den Kliniken wurden das geeichte Wand-Stadiometer „Dr. Keller I“, der Marke Längenmesstechnik GmbH Limbach verwendet.

Es wurden jeweils zwei Messungen der Körperhöhe durchgeführt und der Mittelwert aus diesen beiden Werten zur weiteren Verarbeitung verwendet. Um Messfehlern vorzubeugen wurde auf eine korrekte Haltung mit gestrecktem Rücken und Kopf sowie auf eine passende Knie- und Fußstellung geachtet.

Die Daten der Körperhöhe zur retrospektiven Analyse wurden aus den Ambulanzunterlagen im Zentralarchiv der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin in Tübingen und der Vestischen Kinder- und Jugendklinik in Datteln aufgenommen.

Erhoben wurden die Daten im Rahmen der Vorstellungstermine in der jeweiligen Ambulanz. Die Werte für den Zeitraum 0 - 5 Jahre wurden aus dem Vorsorgeuntersuchungsdokument, „Gelbes Heft“, entnommen. Diese Werte wurden beim Kinderarzt oder von einer Hebamme erhoben.

Das Knochenalter wurde über ein Röntgenbild der linken Hand bestimmt. Als Vergleich wurde der Knochenatlas nach Greulich und Pyle (1959) verwendet.

3.2.2 Lebensqualität

Zur Erfassung der Lebensqualität wurde der SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36), 2. ergänzte und überarbeitete Auflage, vom Hogrefe Verlag verwendet. Er wurde von den Probanden selbstständig ausgefüllt. Der Anwendungsbereich des SF-36 gilt ab 14 Jahren und ist unabhängig vom aktuellen Gesundheitszustand. Als Zeitfenster bezieht sich der Fragebogen auf die letzten sieben Tage. Das Ausfüllen dauert ca. 7-15 Minuten. Der Proband soll bei jeder Frage die Antwort ankreuzen, die seinem Empfinden am nächsten kommt. Die Antwortmöglichkeiten sind unterschiedlich. Sie reichen von einfachen „ja-nein“-Antworten bis hin zu sechsstufigen Likert-Antwortskalen. Aus den acht Dimensionen werden gemäß Vorgabe Subskalen berechnet. Diese lassen sich wiederum faktorenanalytisch in zwei Grunddimensionen der subjektiven Gesundheit umrechnen: die körperliche und die psychische Gesundheit. Von diesen Bereichen wird abschließend eine Summenskala bestimmt (Morfeld et al. 2011).

3.3 Auswertung

3.3.1 Wachstumsgeschwindigkeit

Die halbjährlichen Kontrollmessungen jedes Probanden wurden dem jeweiligen Lebensalter (Einteilung in Zehntelintervallen) zugeordnet. Der für die Studie relevante Zeitraum vor Beginn der Pubertät wurde auf die Altersspanne von 13,4 bis 14,9 Jahre festgelegt. In diesem Zeitraum lagen ausreichend longitudinale Daten vor, um eine relevante statistische Aussage treffen zu können (jeweils 15 bis 24 Messungen pro Altersintervall). Die durchgeführten Messungen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten begonnen und mit unterschiedlicher Häufigkeit bzw. Dauer durchgeführt. Von jedem Probanden lagen mindestens drei Messungen vor.

Die Auswertung, Berechnung und Darstellung der Daten erfolgte mit MS-Excel 2013. Die Ergebnisse wurden als Summenlinien und Box Plots dargestellt.

3.3.2 Lebensqualität

Die Auswertung der SF-36-Fragebögen wurde nach der Anweisung des zugehörigen Handbuches (Morfeld et al. 2011) durchgeführt. Als Softwareprogramm wurde mit MS-Excel 2013 gearbeitet.

Den einzelnen Antwortkategorien der Items (Fragen) wurden Zahlenwerte zugeordnet und wiederum addiert. Aus diesen Zahlenwerten entstand ein Rohskalenwert für jede Subskala. Einige Items wurden rekaliibriert, um etwaige Unterschiede zwischen den Antwortkategorien auszugleichen. Skalen wurden ausgewertet, wenn mehr als 50% der Items angegeben wurden. Zur besseren Anschaulichkeit der Ergebnisdarstellung wurden die Rohskalenwerte auf eine Prozent-Skala (0-100 %) transformiert.

Als statistische Prüfung der Ergebnisse im Vergleich mit den Subskalen und Summenskalen der Referenzwerte wurde der z-Test (auch Gaußtest genannt) verwendet. Z-Werte stellen ein Verhältnis der Ergebnisse im Vergleich zur alters- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe dar. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha=0,05$ (5%) festgelegt. Wenn der p-Wert kleiner als 0,05 war, lag ein

signifikanter Unterschied vor. Zudem musste der z-Wert außerhalb des Bereiches [-1,96; +1,96] liegen. Der z-Wert errechnete sich folgendermaßen:

$$Z = \frac{\text{Mittelwert der Stichprobe} - \text{Mittelwert der Normstichprobe}}{\text{Standardabweichung der Normstichprobe}}$$

Als Vergleichswerte wurden im Rahmen dieser Auswertung die alters- und geschlechtsspezifischen, bevölkerungsrepräsentativen Daten der deutschen Normstichprobe von 1998 aus dem Handbuch des SF-36-Fragebogens verwendet (Ellert und Kurth 2004; Morfeld et al. 2011).

Ein positiver z-Wert der Stichprobe zeigte im Vergleich zur Normpopulation eine bessere Lebensqualität.

Die Werte der Subskalen und Summenskalen zeigen eine quantitative Darstellung der subjektiven Gesundheit. Bei den acht Subskalenwerten stehen die Werte zwischen den Extremen 0 und 100. Sie zeigen eine direkte Größe an. Eine Vitalität von 60 Punkten bedeutet, dass 60% der maximal erreichbaren Vitalität vorhanden ist.

Die Interpretation der zwei Summenskalen erfolgte folgendermaßen: Hier handelt es sich um Testprüfgröße (T-Wert) der Statistik mit einem Mittelwert von 50 (Skala 0 bis 100) und einer Standardabweichung von 10. Ein Wert von 60 liegt somit eine Standardabweichung über dem Mittelwert und ist somit überdurchschnittlich, während ein Wert von 40 unterdurchschnittlich ist.

Die Ergebnisse wurden als Summenlinien und Box Plots dargestellt.

3.3.3 Erläuterung Box Plot

Mit einem Box-Whisker-Plot (Boxplot) kann eine graphische Darstellung von mehreren zum Vergleich stehender Verteilungen statistischer Daten erzeugt werden (siehe Abbildung 17). Verschiedene Streuungs- und Lagenmaße können damit zusammen dargestellt werden. Der Kasten, also die Box, reicht vom 25. Bis zum 75. Perzentil und umfasst somit 50% der Werte. Diese Fläche wird als Interquartilsabstand bezeichnet und ist ein Maß für die Streuung der Daten. Auf dem Schnurrhaar (Whiskers) liegen ebenfalls 50% der Werte. Der waagrechte Strich in der Box ist der Median, er zeigt die Symmetrie der Verteilung an. Bei einer Normalverteilung liegt er genau in der Mitte der Box. Der Punkt in der Box stellt das Arithmetische Mittel dar und trifft bei einer Normalverteilung auf den Median. (Harms 1998; Mayer 2006).

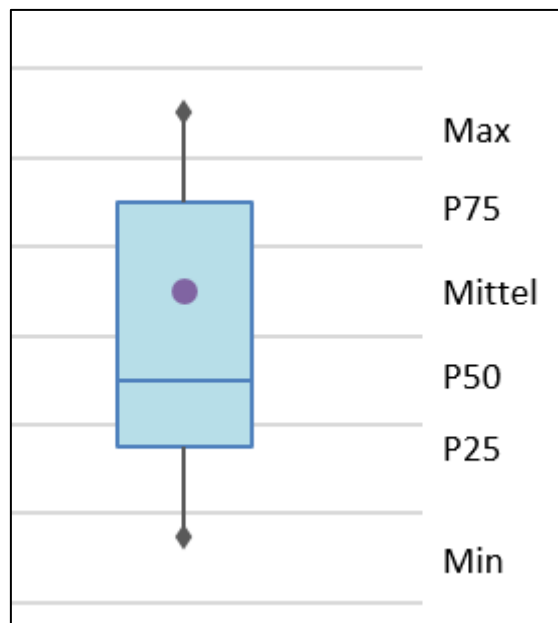


Abbildung 17 Erläuterung Box-Plot-Schema

3.3.4 Erläuterung Summenlinie

Die Summenlinie, auch Summenhäufigkeitsfunktion genannt, zeigt die einzelnen Werte der Ergebnisse aufgetragen auf eine Linie (siehe Abbildung 18). Die relative Häufigkeit wird in geordneter Reihenfolge dargestellt und kann so einen guten Eindruck der Verteilung geben. Besonders zur besseren Darstellung von Variablen, die nicht einer Normalverteilung folgen eignet sich die Darstellung mit Summenlinien (Mayer 2006). Die jeweiligen Perzentile können aus einer Summenlinie leicht abgelesen werden.

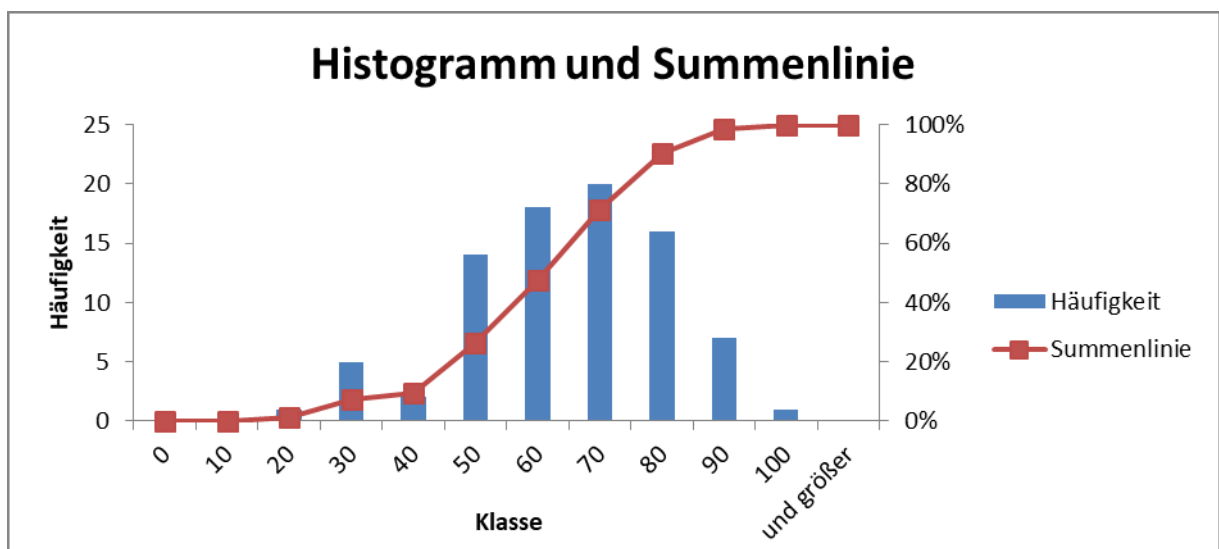


Abbildung 18 Schema einer Summenlinie

4 Ergebnisse

4.1 Allgemein

Im Verlauf der Studie wurden aus den 100 Teilnehmern jene Probanden ausgewählt, die allen Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen. Die Verdachtsdiagnose KEV wurde retrospektiv gesichert. Die Probanden waren therapienaiv, sie wurden also nicht mit Hormonen behandelt.

Für die Erfassung der Wachstumsgeschwindigkeit kurz vor Eintritt der Pubertät (13,4 Jahre bis 14,9 Jahre) konnten wir von 38 Probanden longitudinale Datensätze aus den vorhandenen Untersuchungsakten zusammentragen. Dieser Teil ergab die retrospektive Komponente der Studie. Die Wachstumsgeschwindigkeit lag in dieser Phase im Arithmetischen Mittel bei 5,1 cm/a. Sie erstreckte sich von 4,8 cm/a bis 5,5 cm/a.

Von 84 Probanden (Jahrgang 1990-1998) konnte die Lebensqualität im Erwachsenenalter (20 bis 28 Jahre) erhoben werden. Sie erfüllten die Kriterien der prospektiven Studie. Hier zeigte sich mittels des SF-36-Fragebogens eine durchschnittliche bis überdurchschnittlich gute Lebensqualität. Die Werte für die körperliche Summenskala lagen bei einem Arithmetischen Mittel von knapp 60 Punkten und damit über den Referenzwerten der deutschen Norm. In der psychischen Summenskala erlangten die Probanden im Arithmetischen Mittel 50 Punkte. Diese durchschnittlichen Werte sind vergleichbar mit den Referenzwerten der deutschen Norm.

4.2 Die präpubertäre Wachstumsgeschwindigkeit

Nachfolgend ist die statistische Auswertung der aufgenommenen Messdaten für die Altersspanne 13,4 bis 14,9 Jahre dargestellt. Eine graphische Darstellung zeigt Abbildung 19.

Tabelle 2 Übersicht der ermittelten Wachstumsgeschwindigkeit [cm/a] im Alter 13,4 bis 14,9 Jahre

Alter	13,4	13,5	13,6	13,7	13,8	13,9
N	15	16	17	22	25	24
Arithm. Mitte	4,95	4,95	5,17	5,23	5,03	5,01
SD	1,05	1,51	1,52	1,39	1,33	1,35
16. Perzentil	4,22	4,22	4,30	4,34	4,14	4,06
25. Perzentil	4,30	4,30	4,45	4,60	4,45	4,40
50. Perzentil	4,60	4,60	5,20	5,10	5,00	4,90
75. Perzentil	5,55	5,55	5,60	5,60	5,60	5,60
Minimum	3,50	3,50	3,60	3,60	2,80	2,80
Maximum	7,70	7,70	7,70	7,70	6,70	6,70
Alter	14,0	14,1	14,2	14,3	14,4	14,5
N	22	22	20	16	19	16
Arithm. Mitte	4,90	4,94	4,77	4,81	5,26	5,17
SD	1,18	1,25	1,32	1,61	1,74	1,86
16. Perzentil	3,67	3,67	3,60	3,60	3,60	3,60
25. Perzentil	4,30	4,00	3,75	3,75	3,85	3,75
50. Perzentil	4,90	4,90	4,70	4,15	4,90	4,15
75. Perzentil	5,60	5,75	5,65	5,65	6,75	6,80
Minimum	2,80	2,80	2,80	2,80	2,90	2,90
Maximum	7,10	7,10	7,10	8,50	8,50	8,50
Alter	14,6	14,7	14,8	14,9		
N	16	18	15	15		
Arithm. Mitte	4,92	5,46	5,39	5,20		
SD	1,45	1,49	1,41	1,26		
16. Perzentil	3,68	3,87	3,92	3,92		
25. Perzentil	3,88	4,08	4,25	4,25		
50. Perzentil	4,40	5,55	5,50	5,00		
75. Perzentil	5,73	6,63	6,35	6,15		
Minimum	3,30	3,30	3,30	3,30		
Maximum	7,70	7,70	7,70	7,60		

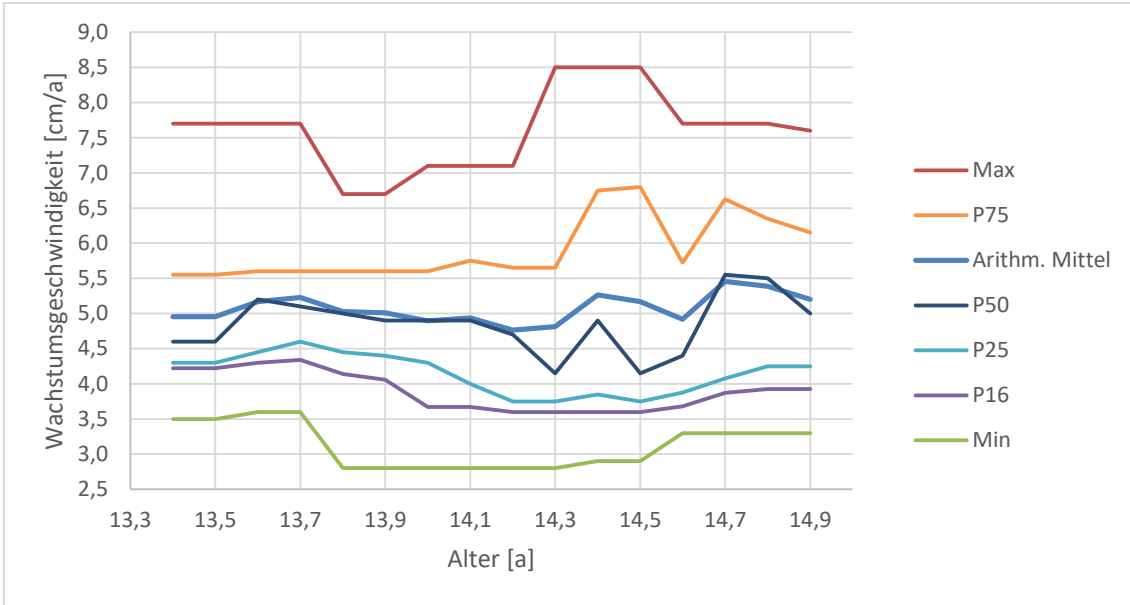


Abbildung 19 Gesamtübersicht aller statistischer Parametern der Auswertung der Wachstumsgeschwindigkeit

Die durchschnittliche Wachstumsgeschwindigkeit zwischen 13,4 bis 14,9 Jahren lag bei 5,07 cm/a. Sie erstreckte sich von 4,77 cm/a bis 5,46 cm/a. Das 50. Perzentil erreichte einen Wert von 4,85 cm/a im Mittel und reichte von 4,15 cm/a bis 5,55 cm/a. Das 16. Perzentil lag im Mittel bei 3,90 cm/a und spannte sich zwischen 3,60 cm/a bis 4,34 cm/a in dieser Altersgruppe auf.

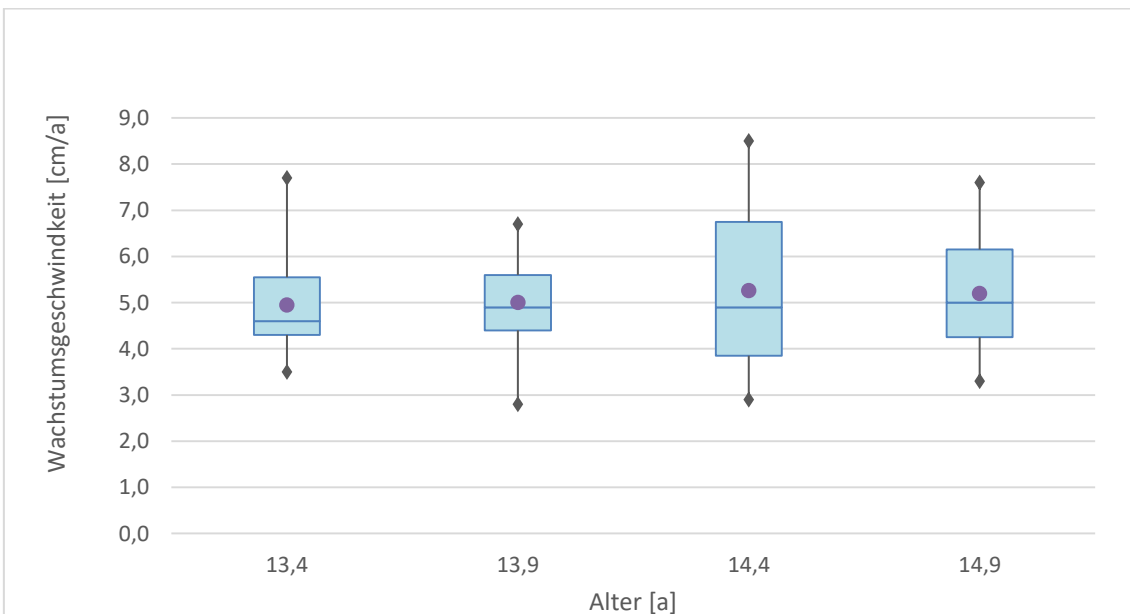


Abbildung 20 Wachstumsgeschwindigkeit zu den vier ausgesuchten Altersstufen

Die Darstellung der Wachstumsgeschwindigkeit im Boxplot (Abbildung 20) zeigte eine Verteilung der Arithmetischen Mittel um den Wert von 5 cm/a in den Altersstufen 13,4 Jahre, 13,9 Jahre, 14,4 Jahre und 14,9 Jahre. Im Alter von 13,4 und 13,9 Jahren befanden sich 50 % der Werte nah am Arithmetischen Mittel. Es gab keine große Streuung, die Box war klein.

In der Altersgruppe 14,4 Jahre verteilten sich die Werte in einem weiten Bereich um das Arithmetische Mittel. Die Im Vergleich zu den beiden ersten Altersstufen war die Box mehr als doppelt so groß. Dies zeigte eine größere Streuung der Werte in diesem Alter. Auch war die Spannweite zwischen Maximum und Minimum am größten (Länge des Whiskers). Sie begann bei dem niedrigsten Wert mit 2,9 cm/a und reichte bis 8,5 cm/a. Hier war die größte Bewegung im Verlauf der Wachstumsgeschwindigkeit zu sehen.

Die Werte zwischen dem 25.-75. Perzentil mit 14,9 Jahren waren mittelstark gestreut und befanden sich im Intervall zwischen 4,25 und 6,15 cm/a.

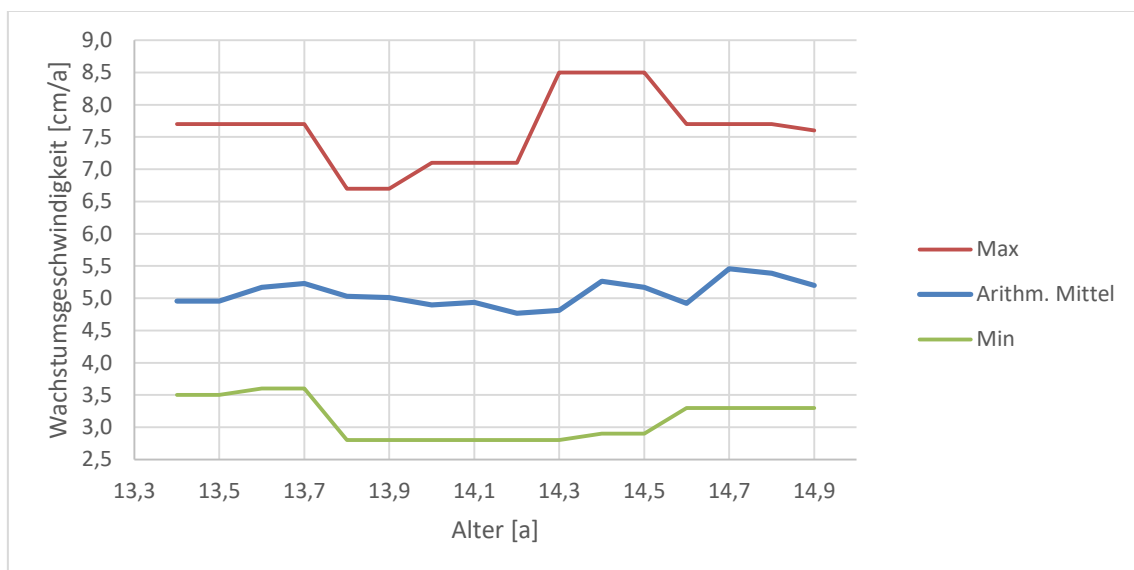


Abbildung 21 Maximum, Arithmetisches Mittel und Minimum der Wachstumsgeschwindigkeit

In dieser Grafik wurden die Maxima, Arithmetischen Mittel und Minima der Wachstumsgeschwindigkeit dargestellt.

Die Maxima der Wachstumsgeschwindigkeit zeigten sich im Bereich zwischen 6,7-8,5 cm/a, die minimalen Wachstumsgeschwindigkeiten zwischen 2,8-3,6 cm/a und das Arithmetische Mittel mit Werten zwischen 4,77-5,46 cm/a (Abbildung 21).

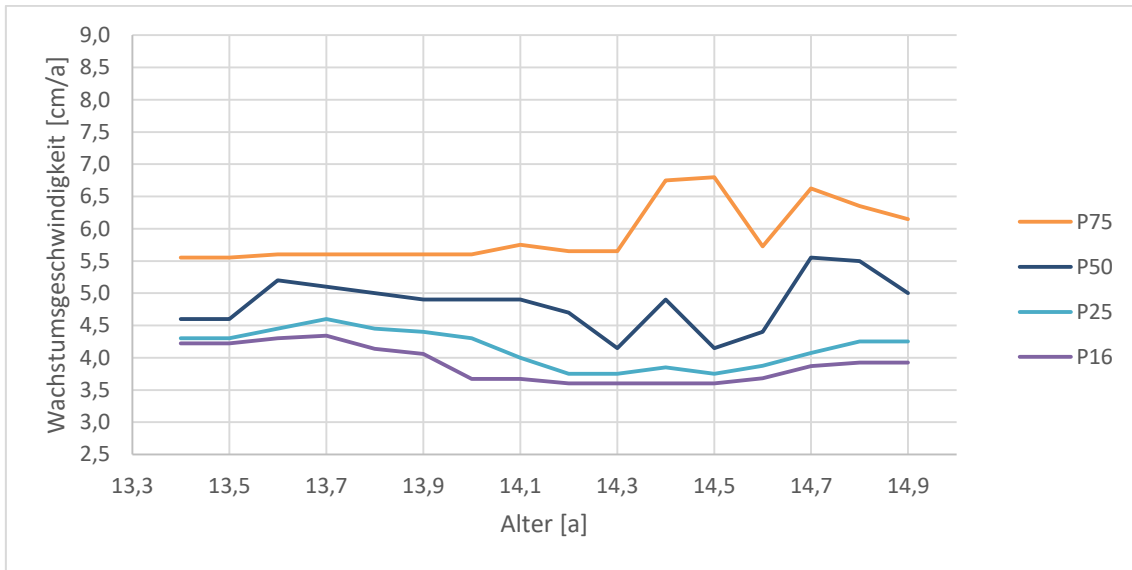


Abbildung 22 Darstellung der Perzentilen der Wachstumsgeschwindigkeit

Das Liniendiagramm zeigte die Perzentilenkurven des 75., 50., 25. und 16. Perzentils (Abbildung 22). Die Kurven des 75. und 50. Perzentils glichen der Bewegung der Kurve der maximalen Wachstumsgeschwindigkeit und der Kurve des Arithmetischen Mittels. Die Kurven des 25. und 16. Perzentils bewegten sich in ähnlichem Muster zur Kurve der minimalen Wachstumsgeschwindigkeit.

Die Kurve des 75. Perzentils lag zwischen 13,4-14,9 Jahren im Bereich von 5,9cm/a im Mittel.

Die Linie der Wachstumsgeschwindigkeit im 50. Perzentil bewegte sich in der Altersspanne 13,4-14,9 Jahre im Mittel bei 4,9 cm/a.

Die Kurve des 25. Perzentils verlief um einen Mittelwert von 4,2 cm/a.

Die Wachstumsgeschwindigkeit im 16. Perzentil befand sich im Alter zwischen 13,4 bis 14,9 Jahren bei einem Mittelwert von 3,9 cm/a.

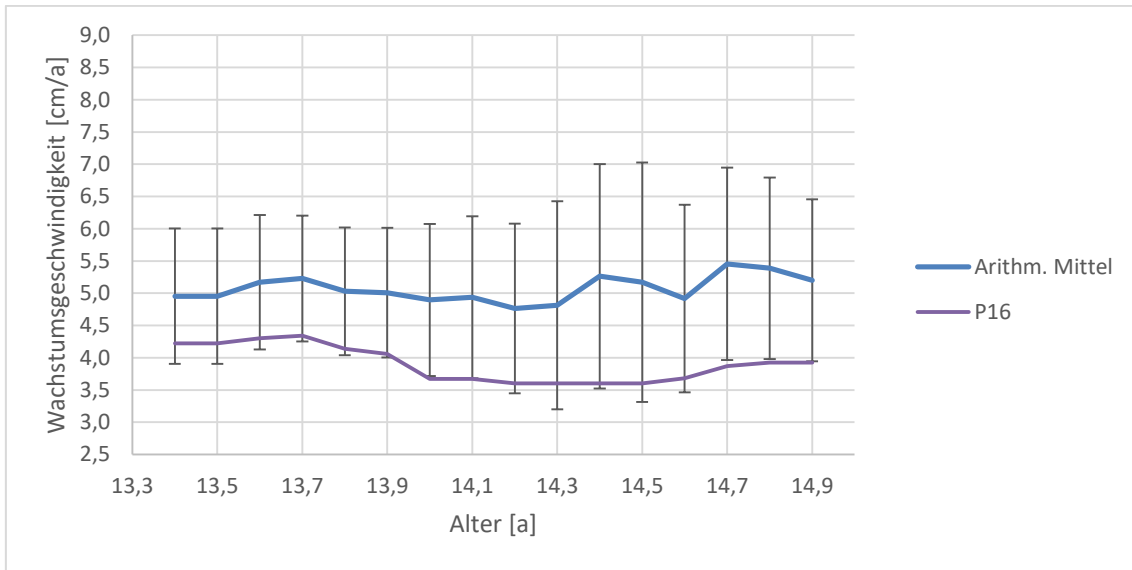


Abbildung 23 Das Arithmetische Mittel und die erste Standardabweichung der Wachstumsgeschwindigkeit, das 16. Perzentil

Das Liniendiagramm (Abbildung 23) stellte das Arithmetische Mittel der Wachstumsgeschwindigkeit im Alter zwischen 13,4-14,9 Jahren dar. Zusätzlich wurde eine Standardabweichung nach unten angezeigt. Die 1. SD des Arithmetischen Mittels nach unten traf hier etwa das 16. Perzentil.

Die Darstellung des 16. Perzentils hat eine hohe diagnostische Relevanz. Werte unterhalb des 16. Perzentils gelten in Bezug auf die Wachstumsgeschwindigkeit als pathologisch und bedürfen einer Abklärung.

4.3 Die Lebensqualität

Die Auswertung des SF-36-Fragebogens stellte die aktuelle subjektive Lebensqualität der jungen Männer nach KEV in einem multidimensionalen Konstrukt dar.

4.3.1 Die Körperlichen Dimensionen

4.3.1.1 Überblick

In den vier körperlichen Dimensionen lagen die Werte des 25. Perzentils zwischen 67 bis 100 Punkten. Das 50. Perzentil erreichte eine Punktzahl von 82 in der Dimension Allgemeine Gesundheitswahrnehmung und 100 in den drei weiteren Dimensionen. Im 75. Perzentil lagen die drei Dimensionen Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion und Körperlicher Schmerz bei 100 Punkten und die Allgemeine Gesundheitswahrnehmung bei 92 Punkten.

Das 25. Perzentil in der körperlichen Summenskala (KSK) lag bei knapp 60 Punkten. Die Werte für das 50. Perzentil betragen in der KSK fast 60 Punkten. Das 75. Perzentil erreichte in der KSK über 60 Punkte.

Tabelle 3 Studienergebnisse und Vergleichswerte der deutschen Norm mit der Studie 2018

Vergleichsdaten	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	KSK
N	515	514	515	514	513,00
Arithm. Mittel	95,81	92,53	76,86	72,81	52,64
SD	8,67	20,82	24,49	16,42	6,30
25. P	95,00	100,00	61,00	62,00	49,81
50. P	100,00	100,00	84,00	72,00	53,98
75. P	100,00	100,00	100,00	82,00	56,90
Min	25,00	0,00	12,00	15,00	28,07
Max	100,00	100,00	100,00	100,00	64,54
Varianz	75,17	433,47	599,76	269,62	39,69
Probanden 2018	KÖFU	KÖRO	SCHM	AGES	KSK
N	84	84	84	84	82,00
Arithm. Mittel	97,44	96,13	91,88	78,75	58,70
SD	5,80	10,56	15,55	16,03	4,42
25. P	95,00	100,00	84,00	67,00	57,24
50. P	100,00	100,00	100,00	82,00	59,77
75. P	100,00	100,00	100,00	92,00	62,06
Min	70,00	50,00	32,00	45,00	44,52
Max	100,00	100,00	100,00	100,00	65,04
Varianz	33,63	111,52	241,94	256,83	19,55

4.3.1.2 Körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU)

Arithm. Mittel	97,44	25. Perzentil	95
SD	5,80	50. Perzentil	100
Minimum	70	75. Perzentil	100
Maximum	100	N	84

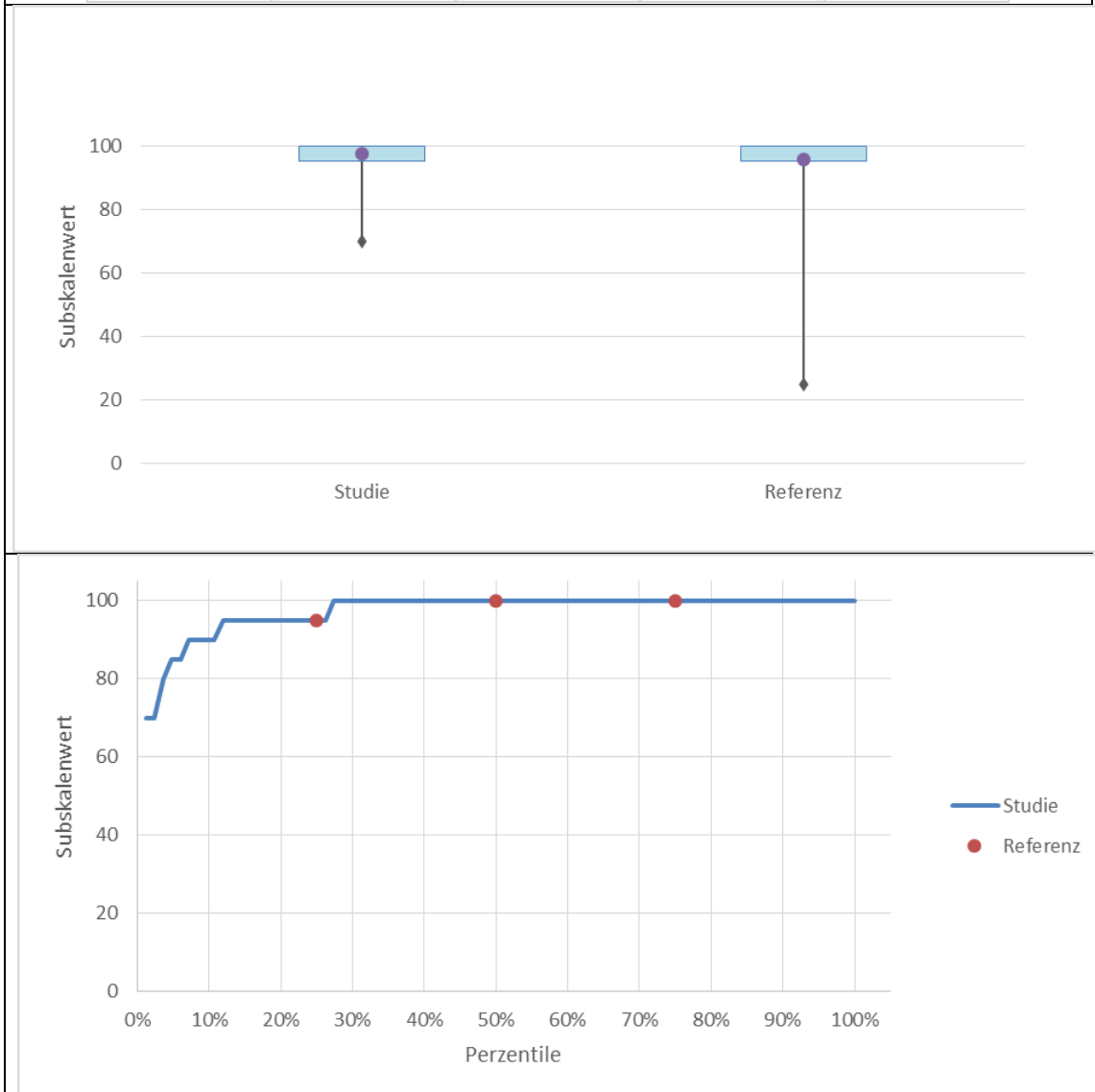


Abbildung 24 Auswertung der Subskala körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU)

Über 70 % der befragten Probanden sahen keinerlei Einschränkungen in ihrer Körperfunktion. Auch die übrigen 30 % gaben nur ein gering erniedrigtes Maß an körperlicher Funktionsfähigkeit an. Der schlechteste Wert lag bei 70 Punkten.

Der Signifikanztest am Arithmetischen Mittel zeigte, dass bei den Probanden in Bezug zum untersuchten Teilparameter eine bessere Lebensqualität im

Vergleich zur alters- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe vorlag (Ergebnis des Gausstest: $z = 2,15 > 1,96$, $p = 0,03 < 0,05$).

In der Dimension KÖFU waren die Werte der Studiengruppe und der Vergleichspopulation sehr ähnlich verteilt, die Box sah fast identisch aus. Den signifikanten Unterschied bildete die Länge des Whiskers in der Kontrollgruppe ab. Hier lag der minimale Wert bei 25 Punkten, während er in unserer Studie bei 70 Punkten lag.

4.3.1.3 Körperliche Rollenfunktion (KÖRO)

Arithm. Mittel	96,13	25. Perzentil	100
SD	10,56	50. Perzentil	100
Minimum	50	75. Perzentil	100
Maximum	100	N	84

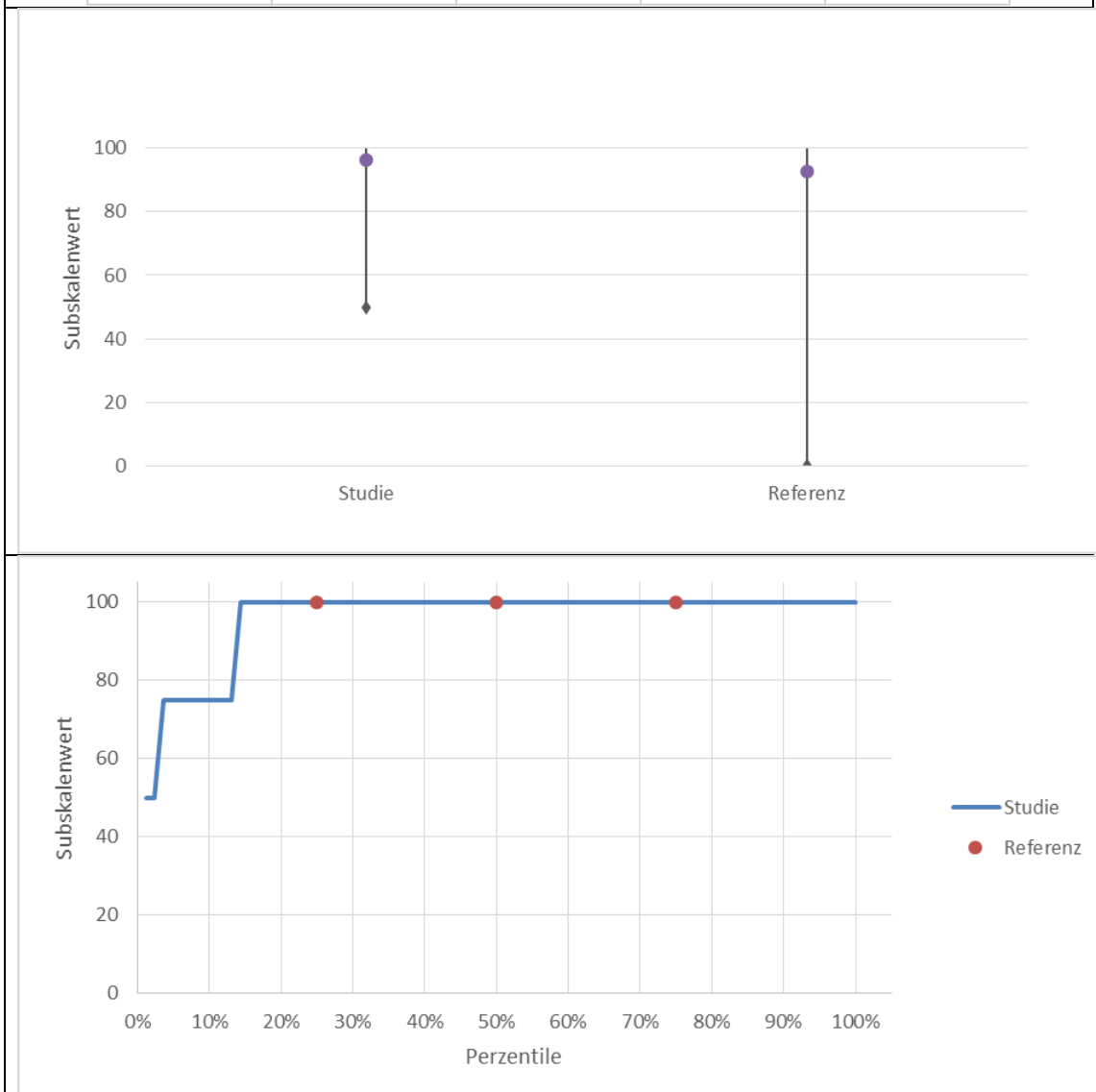


Abbildung 25 Auswertung der Subskala körperliche Rollenfunktion (KÖRO)

Die körperliche Rollenfunktion sahen 85 % der Probanden als uneingeschränkt an. 10 % der Probanden gaben leichte Einschränkungen an. Unter 5 % der Befragten gaben einen Wert von 50-60 ihrer körperlichen Rollenfunktion an.

Der Signifikanztest am Arithmetischen Mittel zeigte, dass bei den Probanden in Bezug zum untersuchten Teilparameter eine bessere Lebensqualität im Vergleich zur alters- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe vorlag (Ergebnis des Gausstest: $z = 2,42 > 1,96$, $p = 0,02 < 0,05$).

In der Dimension KÖRO gab es keine Streuung der Werte. Der signifikante Unterschied entstand durch die höheren Werte im Arithmetischen Mittel der Studiengruppe. Diese lagen bei 96,13 Punkten, die Kontrollgruppe erreichte 92,53 Punkte.

4.3.1.4 Körperliche Schmerzen (SCHM)

Arithm. Mittel	91,88	25. Perzentil	84
SD	15,55	50. Perzentil	100
Minimum	32	75. Perzentil	100
Maximum	100	N	84

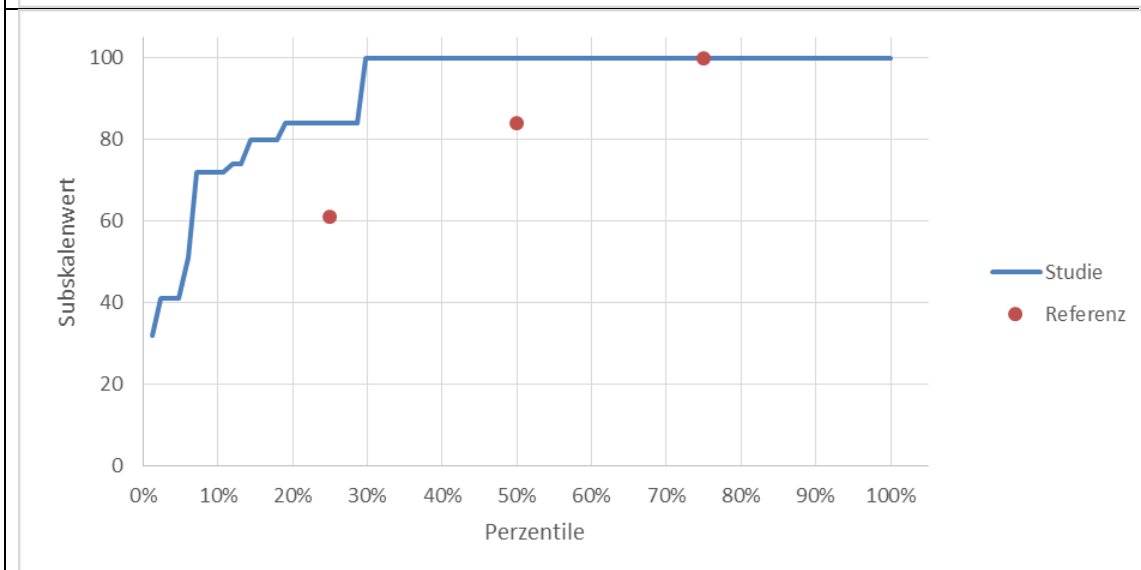
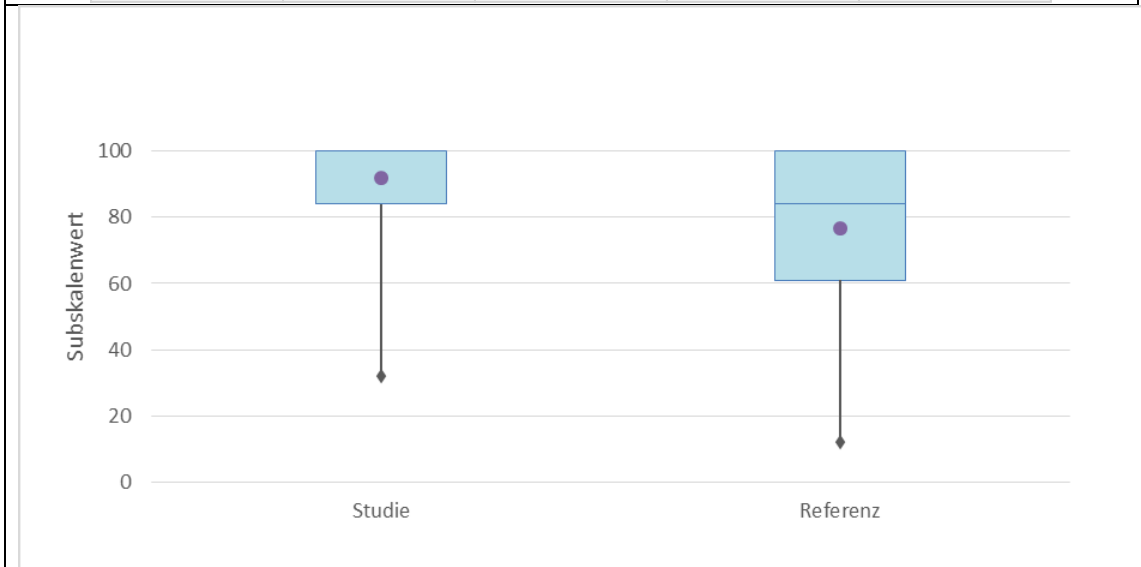


Abbildung 26 Auswertung der Subskala Schmerz (SCHM)

70 % der Probanden hatten keinerlei Schmerzen. Etwa 20 % der Probanden hatten leichte Schmerzen. Unter 10 % der Befragten gaben vermehrt Schmerzen, mit Werten zwischen 32 und 73 Punkten an.

Der Signifikanztest am Arithmetischen Mittel zeigte, dass bei den Probanden in Bezug zum untersuchten Teilparameter eine bessere Lebensqualität im

Vergleich zur alters- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe vorlag (Ergebnis des Gausstest: $z = 7,47 > 1,96$, $p = 0,00 < 0,05$).

In der Dimension Schmerz war ein deutlicher Unterschied zwischen der Studienpopulation und der Kontrollgruppe zu sehen. Die Werte der Standardgruppe waren über einen großen Bereich gestreut, die Box war mehr als doppelt so groß wie die Box der Studiengruppe. Die Werte der Studie waren nicht weit gestreut und die Box war klein.

In der Dimension Schmerz war deutlich zu erkennen, dass die Werte der Standardpopulation unterhalb der Linie unserer Probanden lagen. Nur der Wert des 75. Perzentils erreichte die Summenlinie der Studie.

4.3.1.5 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES)

Arithm. Mittel	78,75	25. Perzentil	67
SD	16,03	50. Perzentil	82
Minimum	45	75. Perzentil	92
Maximum	100	N	84

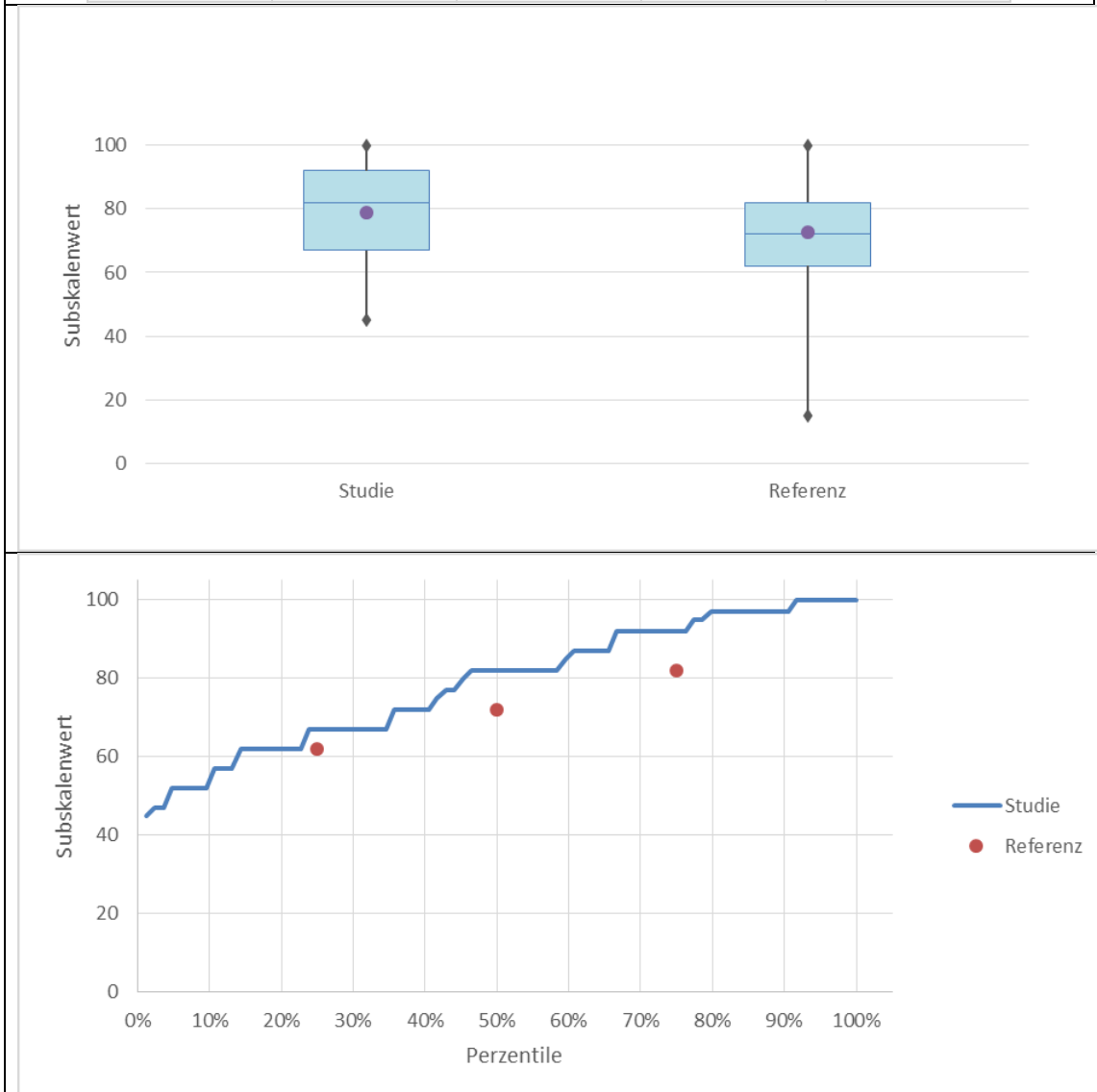


Abbildung 27 Auswertung der Subskala Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES)

Der niedrigste Wert der Allgemeinen Gesundheitswahrnehmung lag bei 45 Punkten. Etwa ein Drittel der Probanden schätze sein Allgemeines Gesundheitsempfinden im Bereich zwischen 45-65 Punkten ein. Das zweite Drittel der Befragten sah sein Allgemeines Gesundheitsempfinden im Bereich

von 65-90 Punkten. Das obere Drittel der Probanden gab für sein Allgemeines Gesundheitsempfinden Werte von über 90 Punkten bis 100 Punkte an.

Der Signifikanztest am Arithmetischen Mittel zeigte, dass bei den Probanden in Bezug zum untersuchten Teilparameter eine bessere Lebensqualität im Vergleich zur alters- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe vorlag (Ergebnis des Gausstest: $z = 3,14 > 1,96$, $p = 0,00 < 0,05$).

In der Dimension der Allgemeinen Gesundheitswahrnehmung lagen die Werte der Studie insgesamt ein Stück oberhalb der Werte der Normpopulation. Die Box der Studiengruppe saß etwas über der Box des Standards.

In der Allgemeinen Gesundheitswahrnehmung lagen die Werte der Vergleichsgruppe ca. 10 Punkte unterhalb der Studienpopulation.

4.3.1.6 Körperliche Summenskala (KSK)

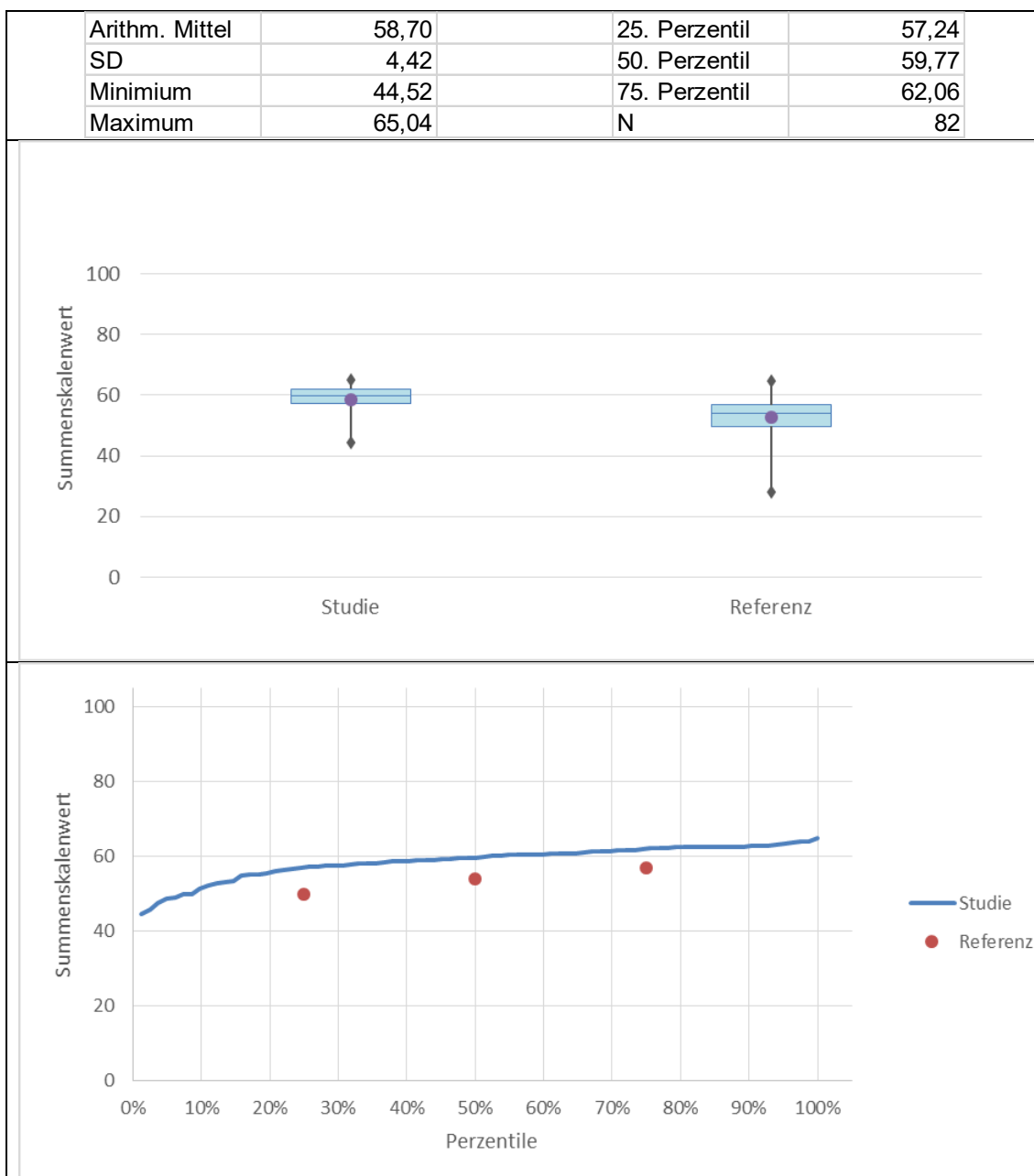


Abbildung 28 Auswertung der körperlichen Summenskala (KSK)

Die körperliche Summenskala erstreckte sich bei der gesamten Studiengruppe relativ gleichmäßig über Werte zwischen 44 bis 65 Punkte.

Der Signifikanztest am Arithmetischen Mittel zeigte, dass bei den Probanden in Bezug zum untersuchten Teilparameter eine bessere Lebensqualität im Vergleich zur alters- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe vorlag (Ergebnis des Gausstest: $z = 10,78 > 1,96$, $p = 0,00 < 0,05$).

Die Werte unserer Probanden in der Körperlichen Summenskala lagen fast 10 Punkte über den Werten der altersentsprechenden Norm.

4.3.2 Die Psychischen Dimensionen

4.3.2.1 Überblick

In den vier psychischen Dimensionen spannten sich die Werte für das 25. Perzentil zwischen 50 bis 100 Punkten auf. Die Verteilung des 50. Perzentils stellte sich mit folgenden Werten dar: 100 Punkten für die Dimensionen Soziale Funktionsfähigkeit und Emotionale Rollenfunktion, 80 Punkte für das Psychische Wohlbefinden und 65 Punkte für die Vitalität. Das 75. Perzentil erreichte in der Dimension Vitalität 75 Punkte, im Psychischen Wohlbefinden 88 Punkte und in den Dimensionen Emotionale Rollenfunktion und Soziale Funktionsfähigkeit 100 Punkte.

Das 25. Perzentil in der psychischen Summenskala (PSK) lag bei knapp 50 Punkten. Die Werte für das 50. Perzentil bei guten 50 Punkten. Das 75. Perzentil erreichte in der PSK über 55 Punkte.

Tabelle 4 Studienergebnisse und Vergleichswerte der deutschen Norm mit der Studie 2018

Vergleichsdaten	VITA	SOFU	EMRO	PSYC	PSK
N	515	515	515	515	513,00
Arithm. Mittel	63,47	91,00	94,80	75,85	51,58
SD	16,25	15,67	18,24	14,76	7,46
25. P	55,00	87,50	100,00	68,00	48,65
50. P	65,00	100,00	100,00	80,00	53,12
75. P	75,00	100,00	100,00	84,00	56,11
Min	15,00	12,50	0,00	16,00	13,04
Max	100,00	100,00	100,00	100,00	65,85
Varianz	264,06	245,55	332,70	217,86	55,65
Probanden 2018	VITA	SOFU	EMRO	PSYC	PSK
N	84	84	84	82	82,00
Arithm. Mittel	62,20	93,01	91,27	78,63	50,98
SD	16,06	13,27	22,49	12,26	8,18
25. P	50,00	87,50	100,00	72,00	48,08
50. P	65,00	100,00	100,00	80,00	53,67
75. P	75,00	100,00	100,00	88,00	56,58
Min	20,00	37,50	0,00	40,00	17,94
Max	100,00	100,00	100,00	100,00	63,74
Varianz	257,95	176,16	505,79	150,33	66,87

4.3.2.2 Vitalität (VITA)

Arithm. Mittel	62,20	25. Perzentil	50
SD	16,06	50. Perzentil	65
Minimum	20	75. Perzentil	75
Maximum	100	N	84

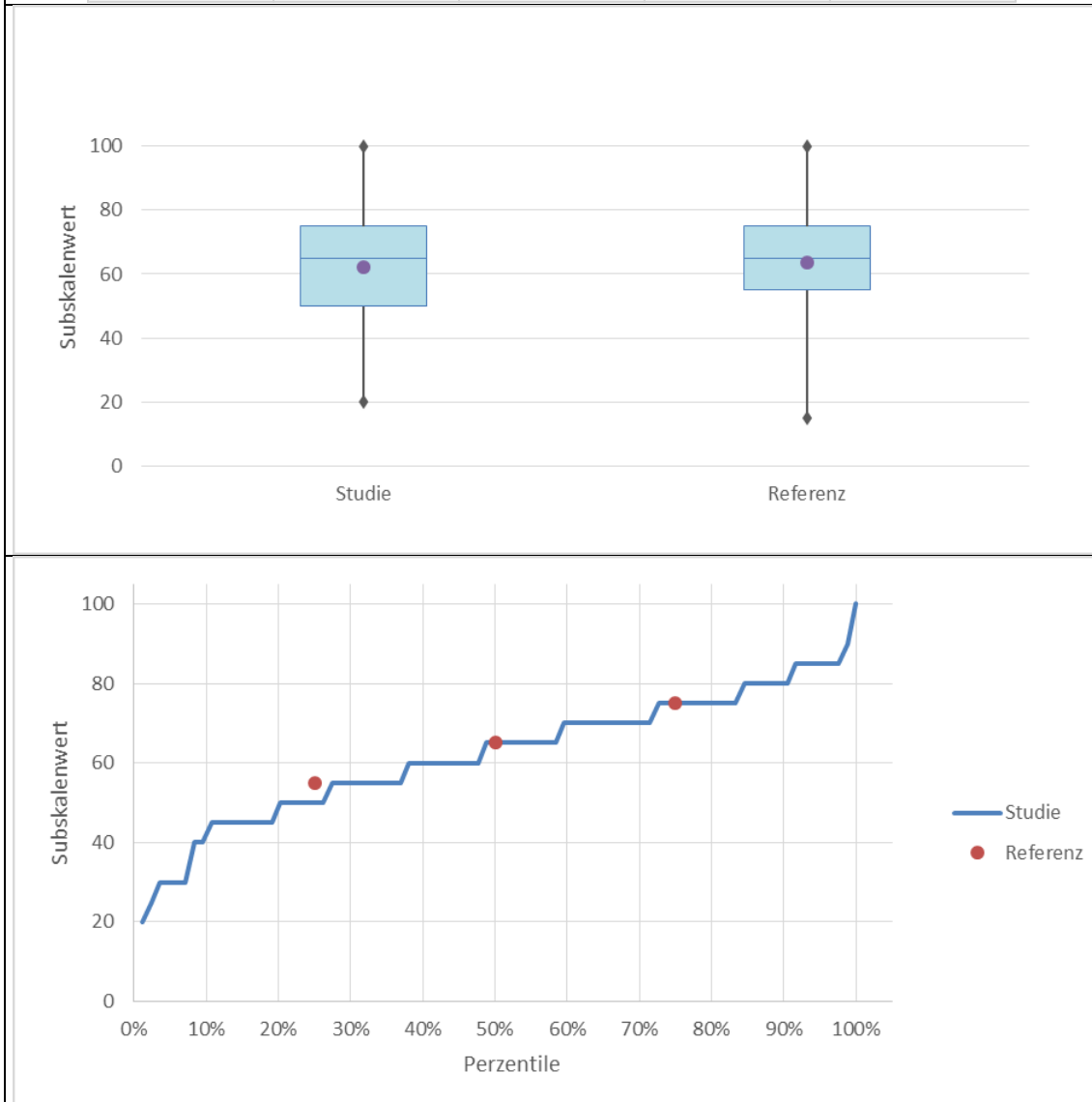


Abbildung 29 Auswertung der Subskala Vitalität (VITA)

Die Verteilung der Vitalität erstreckte sich über die Werte von 20-100 Punkten. 20 % der Probanden erreichten Werte von unter 50 Punkten für die Vitalität. 20 % der Befragten lagen mit den Werten zwischen 50-60 Punkten. 45 % der Studienteilnehmer erreichten Werte zwischen 60-80 Punkten. Die 15 % der Befragten mit den höchsten Werten lagen im Bereich zwischen 80-100 Punkten.

Der Signifikanztest am Arithmetischen Mittel zeigte, dass bei den Probanden in Bezug zum untersuchten Teilparameter kein Unterschied bei der Lebensqualität zur alters- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe vorlag (Ergebnis des Gausstest: $z = -0,67 > -1,96$, $p = 0,5 > 0,05$).

Die Werte der Studie in der Dimension Vitalität waren etwas breiter gestreut. Die Box war insgesamt ein Stück größer.

4.3.2.3 Soziale Funktionsfähigkeit (SOFU)

Arithm. Mittel	93,01	25. Perzentil	87,5
SD	13,27	50. Perzentil	100
Minimum	37,5	75. Perzentil	100
Maximum	100	N	84

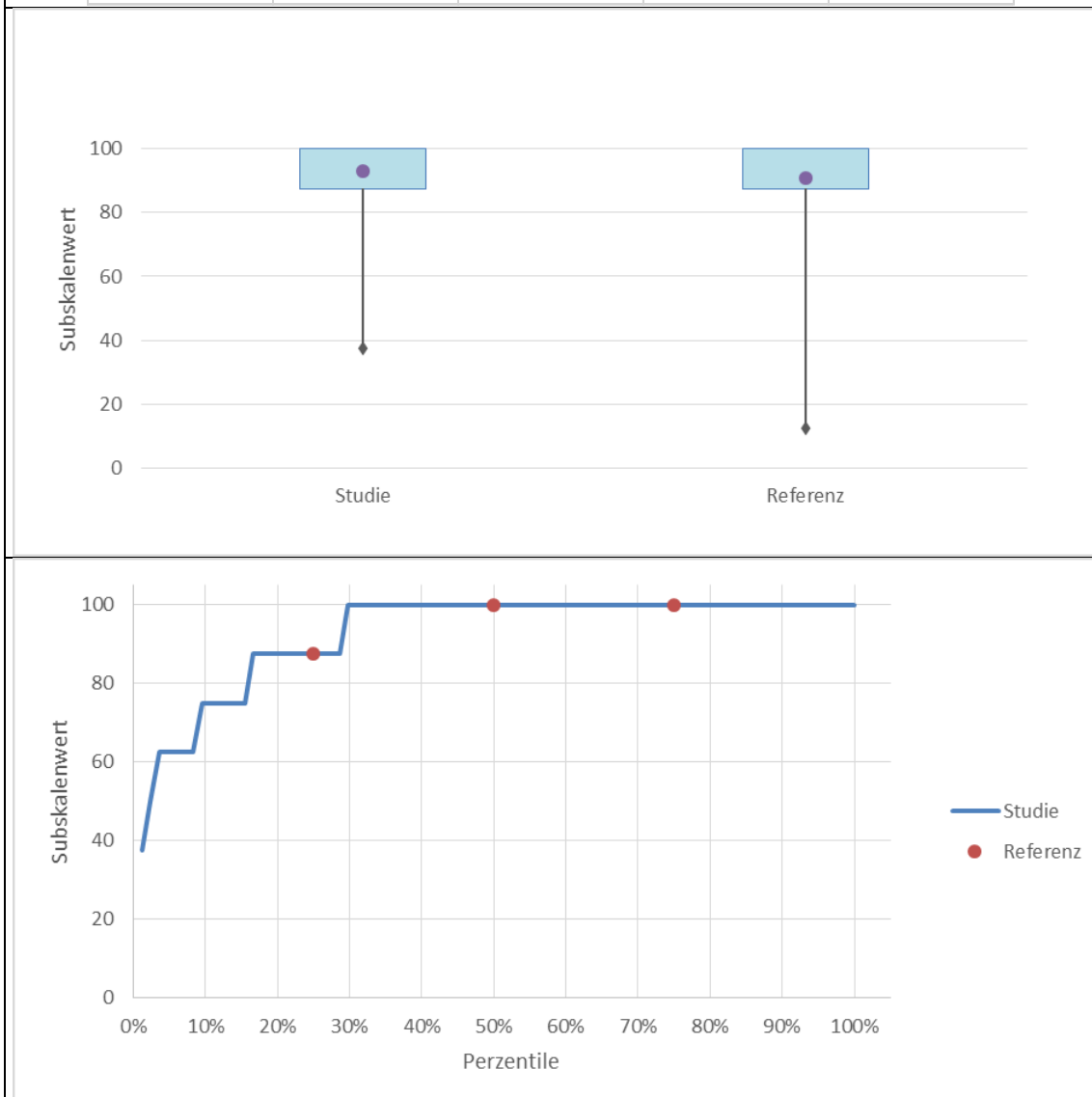


Abbildung 30 Auswertung der Subskala soziale Funktionsfähigkeit (SOFU)

Der niedrigste Wert für die soziale Funktionsfähigkeit lag bei 37,5 Punkten. Von diesem ausgehend erreichten 5 % der Probanden Werte bis 60 Punkte. 25 % der Probanden hatten Werte zwischen 60-85 Punkten. Die maximale Punktzahl von 100 bekamen 70 % der Probanden für die Soziale Funktionsfähigkeit.

Der Signifikanztest am Arithmetischen Mittel zeigte, dass bei den Probanden in Bezug zum untersuchten Teilparameter kein Unterschied bei der Lebensqualität zur alters- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe vorlag (Ergebnis des Gausstest: $z = 1,23 < 1,96$, $p = 0,21 > 0,05$).

In der Dimension SOFU lagen die Werte der Kontrollgruppe auf der Summenlinie unserer Studie. Die Box war nahezu identisch. Einzig der Minimalwert erreichte bei der Kontrollgruppe einen niedrigeren Wert.

4.3.2.4 Emotionale Rollenfunktion (EMRO)

Arithm. Mittel	91,27	25. Perzentil	100
SD	22,49	50. Perzentil	100
Minimum	0	75. Perzentil	100
Maximum	100	N	84

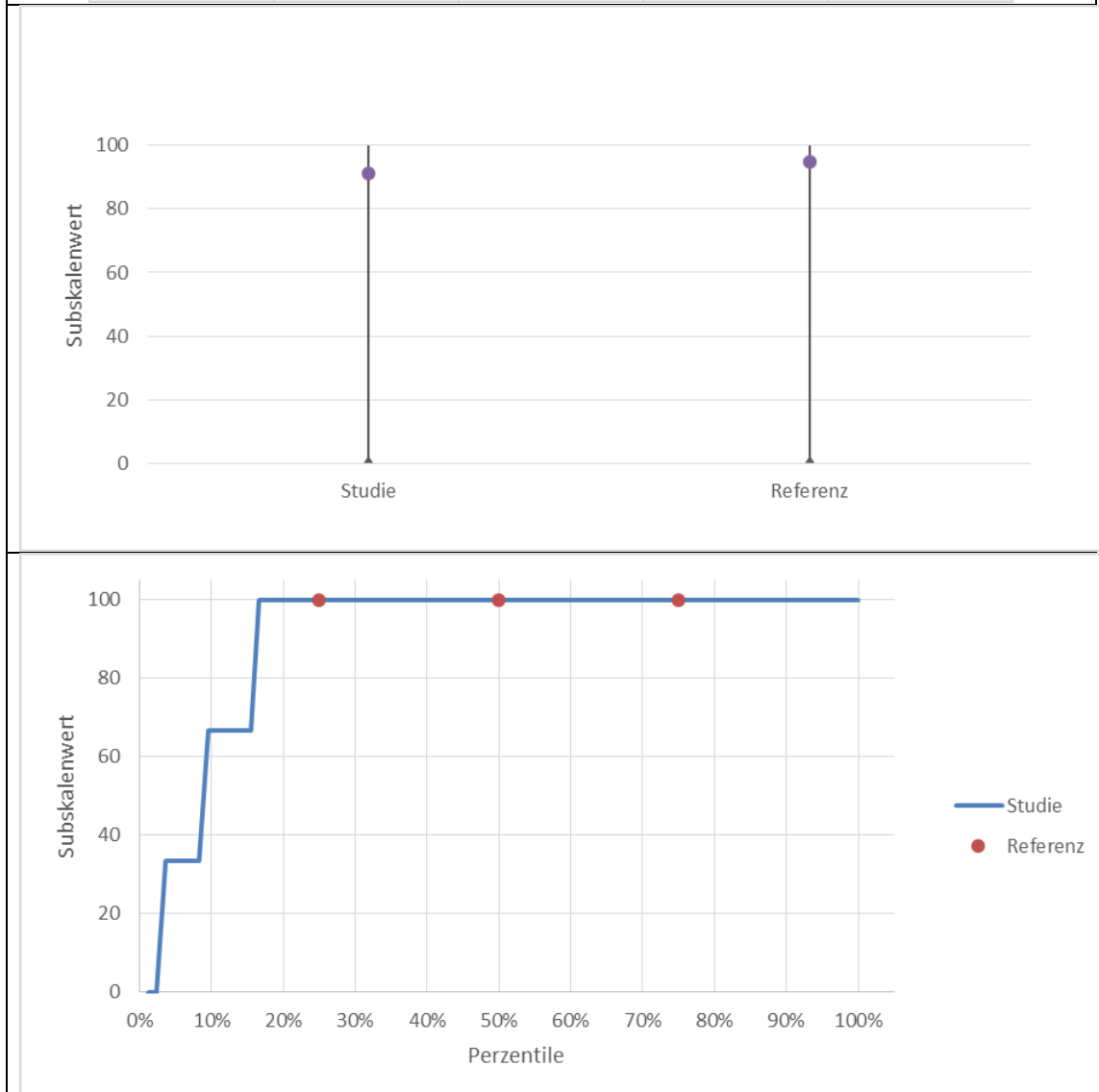


Abbildung 31 Auswertung der Subskala emotionale Rollenfunktion (EMRO)

2,4 % der Probanden erreichten einen Wert von 0 Punkten. Zwischen 0-99 Punkten lagen 15 % der Probanden. Fast 85 % der Probanden erzielten für die Emotionale Rollenfunktion einen Wert von 100 Punkten.

Der Signifikanztest am Arithmetischen Mittel zeigte, dass bei den Probanden in Bezug zum untersuchten Teilparameter kein Unterschied bei der Lebensqualität zur alters- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe vorlag (Ergebnis des Gausstest: $z = -1,37 > -1,96$, $p = 0,17 > 0,05$).

4.3.2.5 Psychische Wohlbefinden (PSYC)

Arithm. Mittel	78,63	25. Perzentil	72
SD	12,26	50. Perzentil	80
Minimum	40	75. Perzentil	88
Maximum	100	N	82

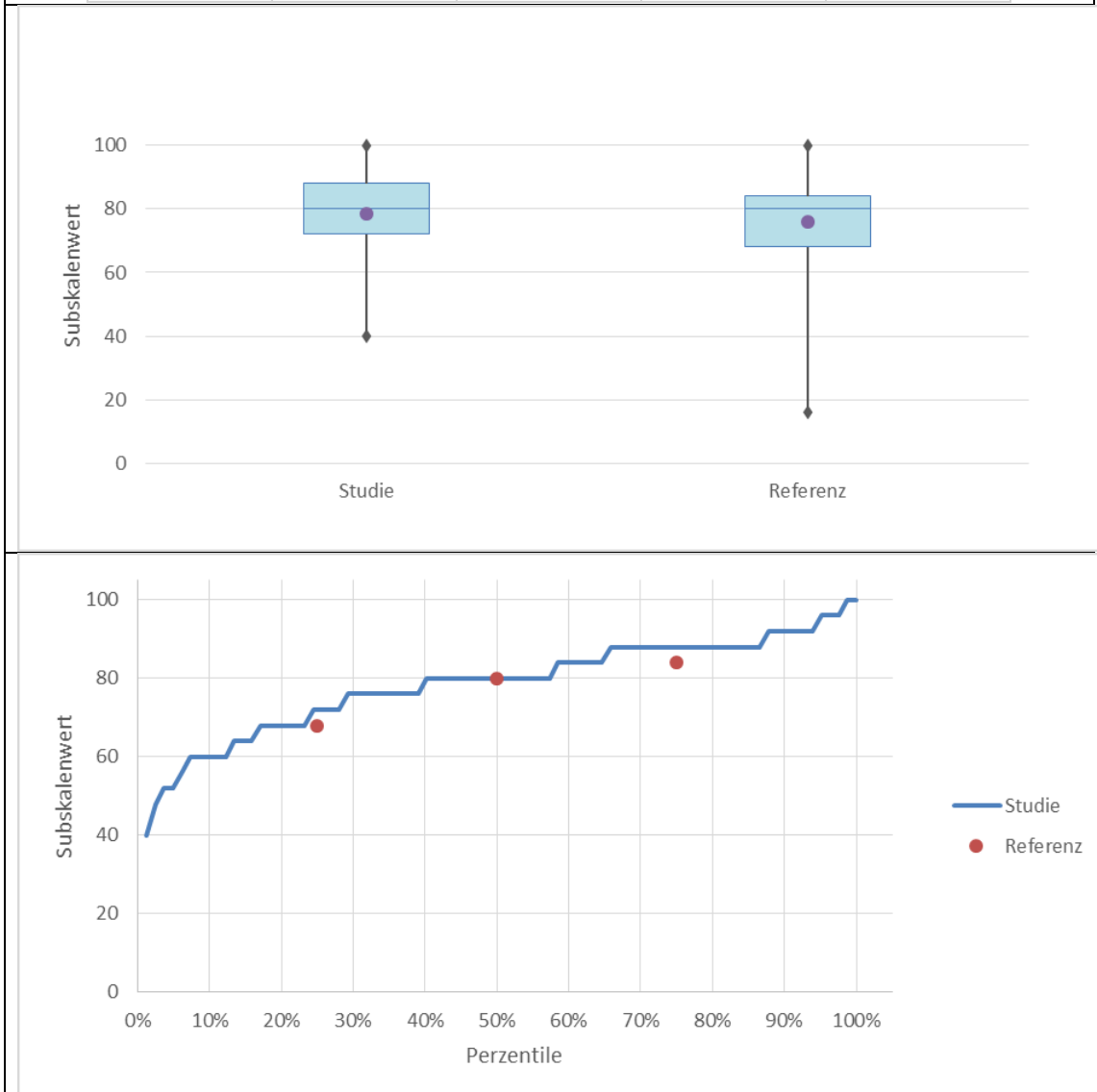


Abbildung 32 Auswertung der Subskala psychisches Wohlbefinden (PSYC)

N war hier 82, da zwei Teilnehmer den Fragebogen unvollständig ausgefüllt hatten und fehlende Werte eine Berechnung der Summenskalen nicht zuließen. 25 % der Probanden hatten für das psychische Wohlbefinden Werte zwischen 40-65 Punkte. Die nächsten 40 % der Befragten lagen mit den Werten zwischen 65-85 Punkten. Werte zwischen 85-100 Punkte erreichten 35 % der Probanden. Der Signifikanztest am Arithmetischen Mittel zeigte, dass bei den Probanden in Bezug zum untersuchten Teilparameter kein Unterschied bei der Lebensqualität

zur alters- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe vorlag (Ergebnis des Gausstest: $z = 1,85 < 1,96$, $p = 0,06 > 0,05$).

In der Dimension Psychisches Wohlbefinden waren die Werte der Studiengruppe etwas besser im Vergleich mit der Kontrollpopulation. Die Summenlinie der Probanden verlief knapp oberhalb der Werte aus der Vergleichsgruppe.

4.3.2.6 Psychische Summenskala (PSK)

Arithm. Mittel	50,98	25. Perzentil	48,08
SD	8,18	50. Perzentil	53,67
Minimum	17,94	75. Perzentil	56,58
Maximum	63,74	N	82,00

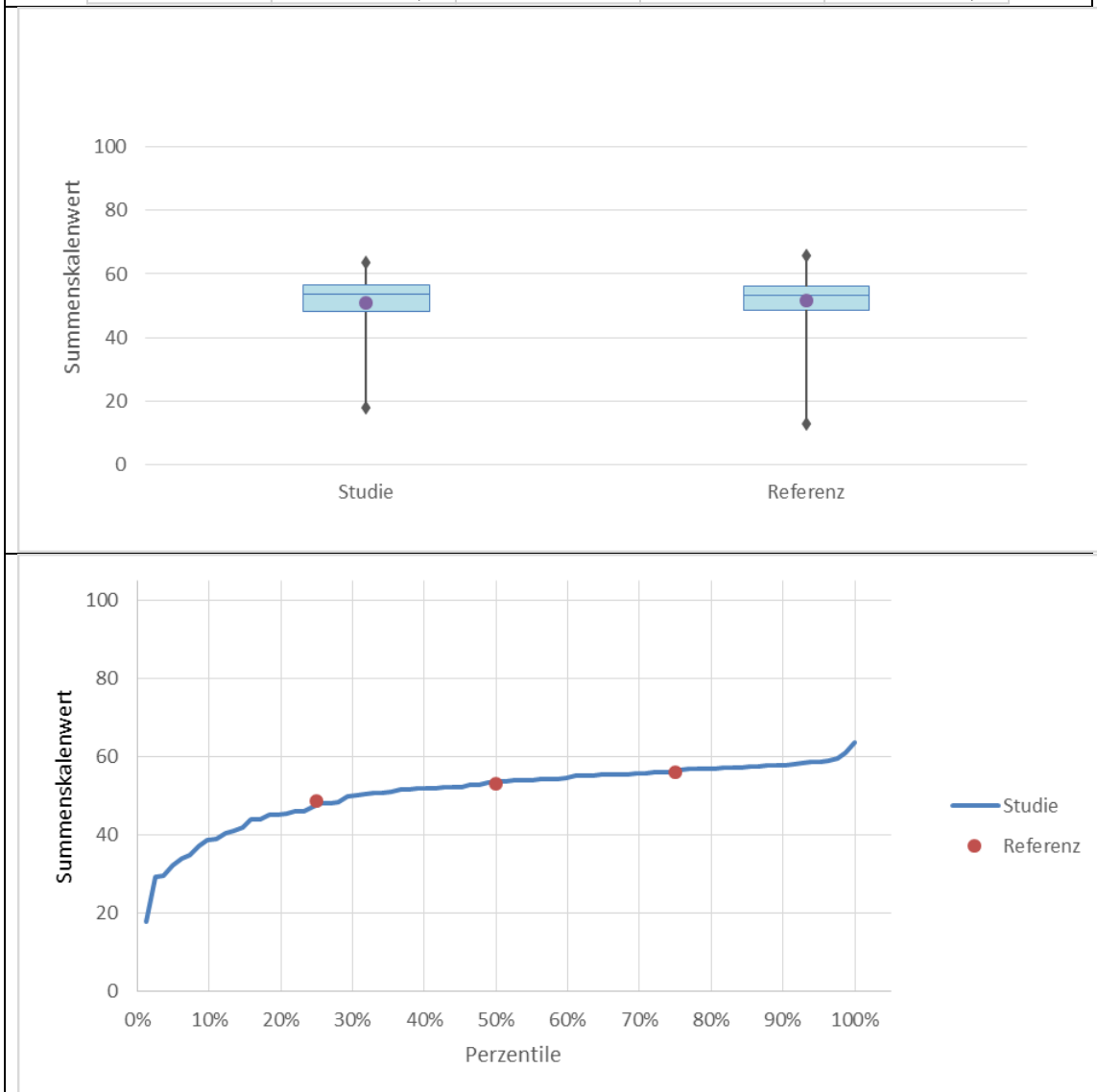


Abbildung 33 Auswertung der psychischen Summenskala (PSK)

Die ersten 30 % der Probanden erreichten Werte unter 50 Punkten. Werte zwischen 50-60 Punkten wurden von 60 % der Probanden erzielt. Die letzten 10 % der Probanden lagen mit ihren Werten zwischen 60-64 Punkten.

Der Signifikanztest am Arithmetischen Mittel zeigte, dass bei den Probanden in Bezug zum untersuchten Teilparameter kein Unterschied bei der Lebensqualität zur alters- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe vorlag (Ergebnis des Gausstest: $z = -0,62 > -1,96$, $p = 0,53 > 0,05$).

In der Dimension PSK sahen die Box der Studie und der Vergleichsgruppe ähnlich aus. Die Summenlinie der Probanden verlief durch die Punkte der Kontrollgruppe.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Studienergebnisse

Im Rahmen dieser Studie haben wir longitudinale Daten der Wachstumsgeschwindigkeit von 38 präpubertären und therapienaiven Adoleszenten mit KEV erfasst. Das beobachtete Altersintervall direkt vor der Pubertät erstreckte sich von 13,4 Jahre bis 14,9 Jahre. In dieser Zeitspanne lagen ausreichend longitudinale Daten vor, um eine sinnvolle statistische Aussage treffen zu können. In diesem Altersintervall stellte sich eine Wachstumsgeschwindigkeit im Arithmetischen Mittel von 5,1 cm/a dar. Die Wachstumsgeschwindigkeit im Arithmetischen Mittel erstreckte sich von 4,8 cm/a bis 5,5 cm/a und blieb auf einem durchgehend stabilen Niveau.

Die Werte für das 16. Perzentil der Wachstumsgeschwindigkeit erstreckten sich von 3,6 cm/a bis 4,3 cm/a und lagen im Mittel bei 3,9 cm/a.

Das zweite Studienziel befasste sich mit der Lebensqualität junger Erwachsener nach KEV in der Kindheit. Mittels des SF-36-Fragebogens erfassten wir die Lebensqualität von 84 erwachsenen Probanden.

Die Lebensqualität der Studienteilnehmer präsentierte sich mit durchschnittlichen bis überdurchschnittlichen Werten im Vergleich zu alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten der deutschen Norm (Morfeld et al. 2011).

5.2 Die Wachstumsgeschwindigkeit

5.2.1 Allgemeines

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten die Wachstumsgeschwindigkeit bei Jungen mit KEV die im Alter zwischen 13,4 Jahre bis 14,9 Jahre gemessen wurde. In dieser präpubertären Zeit wuchsen die Adoleszenten im Arithmetischen Mittel 4,8 cm/a bis 5,5 cm/a. Die Werte für das 16. Perzentil erstreckten sich von 3,6 cm/a bis 4,3 cm/a. Die mittlere Wachstumsgeschwindigkeit des 16. Perzentils lag bei 3,9 cm/a.

Nachfolgende Diskussion stellt unsere Ergebnisse in den Vergleich zu bestehenden Aussagen der Fachliteratur. Aufgrund der bisherig allgemeinen vernachlässigten Beachtung des Themas können nur wenige direkte Vergleiche zur Wachstumsgeschwindigkeit vor der Pubertät bei Adoleszenten mit KEV gezogen werden.

Die Streubreite der Ergebnisse und somit auch die Schwankungen der nicht geglätteten Kurven sind durch die niedrige Anzahl an Körperhöhenmessungen für jedes Altersintervall bedingt. Auf einen statistischen Ausgleich potentieller extremer Einzelergebnisse wurde verzichtet. Die Kurve oszilliert mitunter stark um den wahren Mittelwert.

Das leichte Ansteigen der Wachstumsgeschwindigkeitskurve im Alter von etwa 14,5 Jahren ist dadurch zu erklären, dass möglicherweise Probanden zu dem Zeitpunkt unbemerkt in die Pubertät gekommen sind. Sie waren somit nicht mehr präpubertär.

5.2.2 Vergleiche zur Literatur

5.2.2.1 Vergleich zu Rikken & Wit (1992)

Die Studie von Rikken und Wit (1992) wurde in der Abteilung für Endokrinologie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Wilhelmina Krankenhauses in Utrecht, Niederlanden, durchgeführt. Für die Erstellung ihres Wachstumsmodelles verwendeten die Autoren das ICP-Modell nach Karlberg (1989) und die longitudinalen Wachstumsdaten der schwedischen Kinder aus der Studie von Karlberg et al. (1976).

Als Grundlage für die Berechnung der Wachstumsgeschwindigkeit projizierten Rikken und Wit (1992) das Rechenmodell der Childhood-Phase nach Karlberg (1989) auf die pubertäre Altersstufe. Es sind also errechnete Daten und damit stellen sie ein Theorie-Modell dar. Die Autoren forderten, dass die Werte durch gemessene Daten überprüft und validiert werden müssen.

Im Vergleich zu den modellierten Daten nach Rikken und Wit (1992) stellte sich die Wachstumsgeschwindigkeit in unserer Studie mit deutlich anderen Werten dar.

Das Modell von Rikken und Wit (1992) zeigt eine Wachstumsgeschwindigkeit von etwa 3,8 cm/a im Alter von 13 Jahren; die postulierte Wachstumsgeschwindigkeit sinkt stetig bis sie im Alter von 15,5 Jahre bei einer minimalen Rate von 2,9 cm/a angekommen ist.

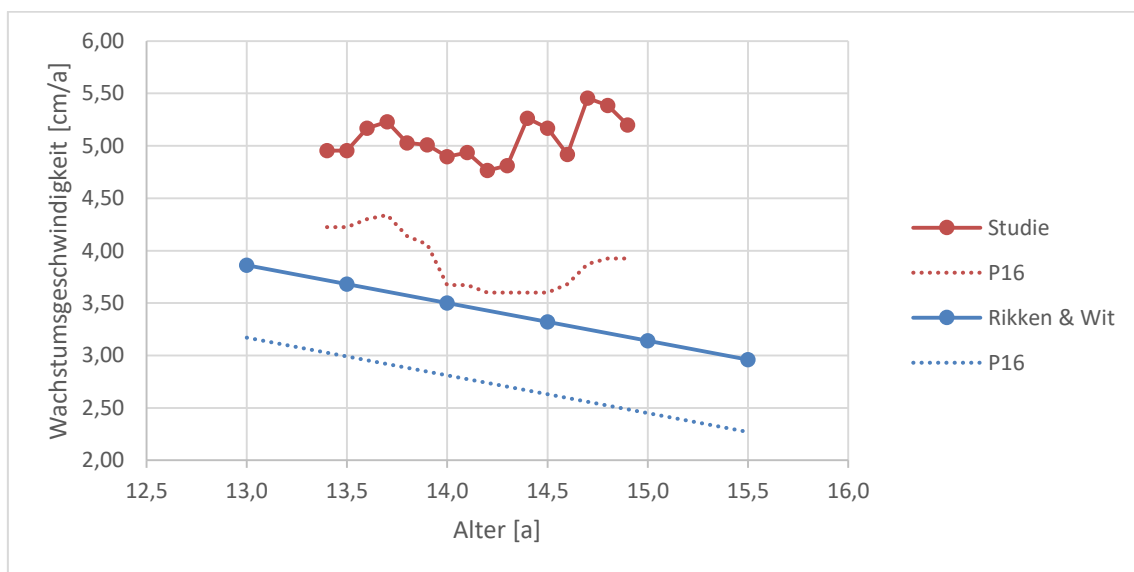


Abbildung 34 Vergleich des Arithmetischen Mittels und des 16. Perzentils der Wachstumsgeschwindigkeit zu den Ergebnissen von Rikken und Wit (1992)

Bei der Analyse der von uns erhobenen Daten im Vergleich zu Rikken und Wit (1992) zeigt sich:

Im ersten Abschnitt erstreckt sich die Kurve der Wachstumsgeschwindigkeit aus unserer Studie nahezu parallel zum Verlauf des Modells von Rikken und Wit (1992). Sie liegt mit den Werten etwas mehr als einen cm höher. Im Alter von

14,2 Jahren ist eine Tendenzumkehr zu sehen. Die Wachstumsgeschwindigkeit steigt bis auf Werte von 5,5 cm/a an. Es gibt somit zwei grobe Richtungen in der Bewegung der Werte aus unserer Studie. Zwischen 13,4 Jahre und 14,2 Jahre sinkt die Wachstumsgeschwindigkeit. Von 14,2 Jahre an steigt sie auf bis zu 5,5 cm/a und übertrifft die Ausgangsgeschwindigkeit um 0,5 cm/a.

Im Gesamten stellt sich dieser Teil der Wachstumskurve als ein Plateau mit einer stabilen Wachstumsgeschwindigkeit dar. Die Tendenz zeigt eine leichte Dezeleration.

Vom Arithmetischen Mittel ausgehend eine Standardabweichung nach unten entsteht die Linie des 16. Perzentils, dieses liegt im Mittel bei etwa 4 cm/a.

In dieser Darstellung ist zu sehen, dass die Linie des 16. Perzentils oberhalb der Werte aus Rikken und Wits Modell (1992) liegt. Unsere Werte weisen deutlich höhere Werte der Wachstumsgeschwindigkeit auf.

Die schiefe Ebene der Wachstumsgeschwindigkeit in der Childhood-Phase aus Karlbergs (1989) ICP-Modell stellt sich in der Realität eher als Waagrechte dar. Die Wachstumsgeschwindigkeit sinkt somit in der Realität nicht so weiter ab, wie von Rikken und Wit (1992) vermutet.

5.2.2.2 Vergleich zu Tanner & Davies (1985)

Mit ihrer Quer- und Längsschnitts-Populationsstudie haben die Autoren Tanner und Davies (1985) Daten von Nordamerikanischen Kindern gesammelt und Wachstumskurven beschrieben. Die Daten stammten aus dem nationalen Zentrum für Gesundheit und Statistik (National Center for Health Statistics), zusammengefasst in der Niederschrift von Hamill et al. (1977). Es wurden die Daten von Mädchen und Jungen erfasst. Diese wurden wiederum unterteilt in frühe, normale und späte Pubertät. Für jede Gruppe wurden separate Wachstumskurven erstellt.

Als Vergleichswerte zur Diskussion in dieser Studie wurden die Daten der Jungen mit später Pubertät verwendet. Für die späte Pubertät bei Jungen ergaben sich aus den Wachstumskurven nach Tanner und Davies (1985) im Alter zwischen 11,5 Jahre bis 13,5 Jahre Wachstumsgeschwindigkeiten von 4,3 cm/a bis 4,8 cm/a. Die präpubertäre Wachstumsgeschwindigkeit in unserer Studie betrug im

Arithmetischen Mittel 4,8 cm/a bis 5,5 cm/a. Die präpubertären Werte der Studien stimmen somit relativ gut überein. Wir können die Aussagekraft unserer Studienergebnisse mit den Daten von Tanner und Davies (1985) gut vergleichen und bestätigen.

Ein Vergleich der Wachstumsgeschwindigkeit im 16. Perzentil unserer Studie mit den Wachstumsgeschwindigkeiten nach Tanner und Davies (1985) zeigt sich eine Übereinstimmung. Da Tanner und Davies (1985) keine SD angegeben hatten, verwendeten wir für die Darstellung des 16. Perzents die von Rikken und Wit (1992) in ihrem Modell angenommene Standardabweichung von 0,7 cm/a.

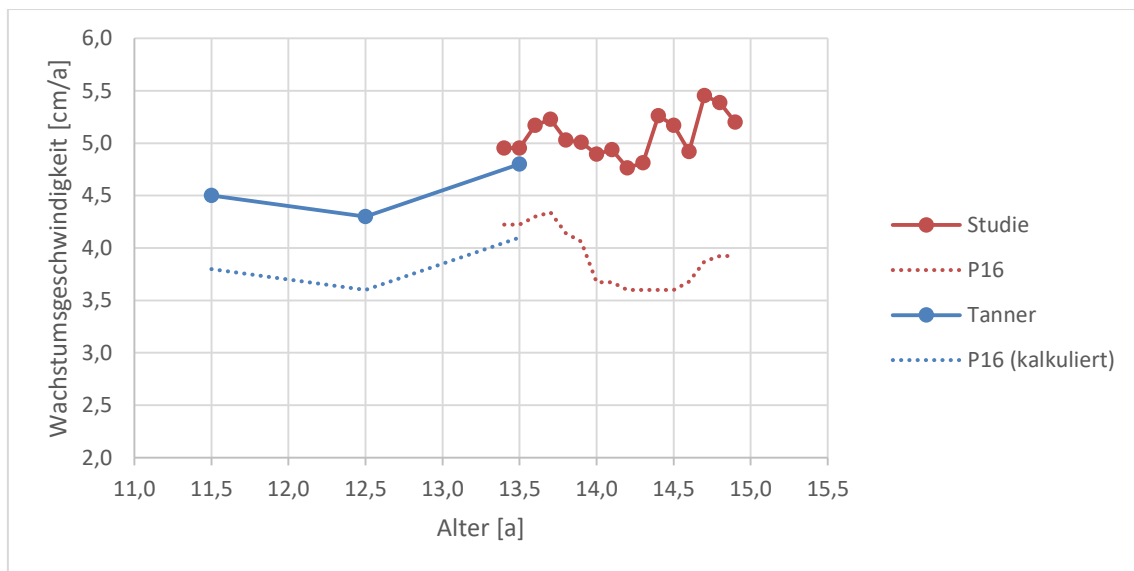


Abbildung 35 Vergleich des Arithmetischen Mittels und des P 16 der Wachstumsgeschwindigkeit unserer Studie zum Median und dem kalkulierten P 16 von Tanner und Davies (1985) [späte Pubertät]

Die Wachstumsgeschwindigkeit im 16. Perzentil unserer Studie erstreckt sich von 3,6 cm/a bis 4,3 cm/a. Die mittlere Wachstumsgeschwindigkeit im 16. Perzentil lag bei 3,9 cm/a.

Für die Studie von Tanner und Davies (1985) ergeben sich Wachstumsgeschwindigkeiten im 16. Perzentil zwischen 3,6 cm/a bis 4,1 cm/a. Der Mittelwert des 16. Perzents liegt bei 3,8 cm/a. Diese Werte bilden eine Übereinstimmung der Ergebnisse dieser Studie mit der unseren ab.

Tanner und Davies (1985) geben keine genauen Angaben zur Erhebung der Daten an. Die Daten stammen aus dem nationalen Zentrum für Gesundheit und Statistik. Es gibt keine Hintergrundinformationen zu den Probanden, weder zu den Messtechniken, dem Setting in dem die Daten aufgenommen wurden, noch zu den Personen, welche die Messungen durchgeführt haben. Als einzige Information wurde angegeben, dass die Probanden eine späte Pubertät hatten („late maturing children“). Aufgrund der intransparenten Datenlage ist nicht auszuschließen, dass die Kurven von Tanner und Davies (1985) auch Daten von Probanden ohne KEV beinhalten.

5.2.2.3 Vergleich zu Du Caju et al. (2000)

Die retrospektive Studie von Du Caju et al. (2000) wurde in der Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsklinik von Antwerpen, Belgien, und dem Institut für Physiologie und Pathophysiologie der Universität von Antwerpen, Belgien, durchgeführt.

Es wurden 85 ehemalige männliche Patienten für die Studie rekrutiert. Sie waren in ihrer Kindheit aufgrund von Wachstumsproblemen in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin vorstellig und wurden über einen längeren Zeitraum betreut.

Einschlusskriterien für die Studie waren:

- Ein Hodenvolumen von <4 ml im Alter von 14 Jahren
- Normale Körperlänge zur Geburt und normales Geburtsgewicht
- Deutliche Wachstumsbeschleunigung in der spontanen oder induziert einsetzenden Pubertät
- Endgröße erreicht und familiäre Zielgröße bekannt
- Der Abstand zwischen zwei Körperhöhenmessungen durfte nicht größer als zwei Jahre sein

Als Ausschlusskriterien galten:

- Dysmorphie Syndrome
- Chronische Krankheiten
- Endokrinologische Krankheiten

Die Daten aus der Kindheit der Probanden entstammen dem Gesundheitsregister der Schulen. Hier gaben die Autoren keine genauen Angaben zur Erhebung der Daten.

Die Körperhöhenmessungen zum präpubertären Zeitpunkt wurden mit einem fest installierten „Harpenden“-Stadiometer im Rahmen der Untersuchung in der Wachstumssprechstunde durchgeführt. Die Endgröße wurde im Rahmen einer Abschlussuntersuchung in der Wachstumssprechstunde von medizinischem Personal erhoben oder von Eltern bei den Probanden Zuhause, nach einer genauen Anweisung durch medizinisches Personal, gemessen.

Die Wachstumskurven von 85 männlichen Probanden wurden aufgezeichnet. Die Altersspanne erstreckte sich von 4 Jahre bis 14 Jahre. Die Jungen waren mit verzögerter Pubertät aufgefallen. Die erreichte Endgröße unterschied sich schlussendlich nicht von der familiären Zielgröße. Bei 61 Probanden lag eine positive Familienanamnese für verspätete Pubertät vor. 39 Probanden wurden über sechs Monate mit Testosteron behandelt, um die Pubertät zu induzieren.

Die Autoren Du Caju et al. (2000) kamen zu ganz ähnlichen Ergebnissen wie wir sie in unsere Studie dargestellt haben. Die Wachstumsgeschwindigkeit kurz vor Beginn der Pubertät lag in der Studie von Du Caju et al. (2000) im Median bei 4,3 cm/a, die Wachstumsgeschwindigkeit unser Probanden lag zum gleichen Zeitpunkt mit etwa 4,8 cm/a etwas darüber.

Die Autoren fassten ihre Ergebnisse dahingehend zusammen, dass sie eine fortschreitende Verzögerung des präpubertären Wachstums als ein frühes Zeichen für KEV erkannt haben. Eine weitere Kernaussage ihrer Studie war, dass sich das verzögerte präpubertäre Wachstum nicht negativ auf die Endgröße auswirkt. Es wurde ein kontinuierlicher Rückgang der Wachstumsgeschwindigkeit im Alter von 4 Jahr bis 12 Jahre beginnend bei 6 cm/a auf 4,3 cm/a wurde beobachtet. In der darauffolgenden präpubertären Zeitspanne von 12 Jahre bis 14 Jahre zeichneten Du Caju et al. (2000) eine gleichbleibende Wachstumsgeschwindigkeit im Median von 4,3 cm/a auf.

Die Daten dieser Studie zeigen somit eine näherungsweise Übereinstimmung mit unseren erhobenen Daten. Die Wachstumsgeschwindigkeit unserer Probanden lag in der Altersspanne 13,4 Jahre bis 14,9 Jahre als linearer Trend der

Medianwerte bei knapp 5 cm/a mit leicht ansteigender Tendenz. Beide Studien ergaben somit eine relativ stabile, keinesfalls rückläufige, Wachstumsgeschwindigkeit bei Jungen mit KEV im präpubertären Alter.

Ein graphischer Vergleich der Wachstumsgeschwindigkeit im 16. Perzentil unserer Studie mit den Wachstumsgeschwindigkeiten nach Du Caju et al. (2000) zeigt eine gute Übereinstimmung.

Da Du Caju et al. (2000) in ihrer Studie keine SD angegeben hatten, verwendeten wir zur Errechnung des 16. Perzents die Standardabweichung von 0,7 cm/a aus dem Modell von Rikken und Wit (1992).

Die Wachstumsgeschwindigkeit im 16. Perzentil unserer Studie erstreckt sich von 3,6 cm/a bis 4,3 cm/a. Die mittlere Wachstumsgeschwindigkeit im 16. Perzentil lag bei 3,9 cm/a.

Für die Studie von Du Caju et al. (2000) ergeben sich Wachstumsgeschwindigkeiten im 16. Perzentil zwischen 3,6 cm/a bis 4,3 cm/a. Der Mittelwert des 16. Perzents liegt bei 3,8 cm/a. Diese Werte bilden eine Übereinstimmung der Ergebnisse dieser Studie mit der unseren ab.

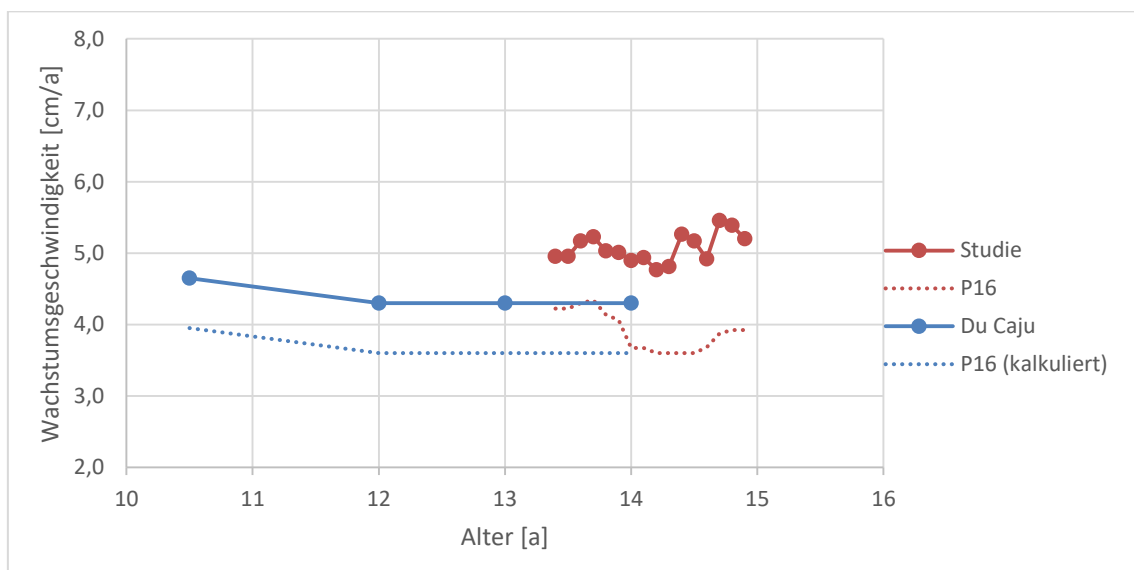


Abbildung 36 Vergleich der Medianwerte der Wachstumsgeschwindigkeit von Du Caju et al. (2000), mit Zusatz P16 als Theoriewert, mit den Studienergebnissen als Arithmetisches Mittel und dem 16. Perzentil.

Aufgrund der Studiendurchführung müssen die Ergebnisse von Du Caju et al. (2000) allerdings auch kritisch betrachtet werden. Der Einschluss von Probanden, die mit Hormonen behandelt wurden, kann die Ergebnisse möglicherweise verfälscht haben. Die Datenerfassung war heterogen. Die Körperhöhen wurden aus verschiedenen Quellen aufgenommen, haben somit eine unterschiedliche Qualität: Das Schulregister wurde zur Datenerhebung herangezogen, Ärzte haben Messungen durchgeführt und weitere Messungen wurden von Eltern mit einer Anleitung von medizinischem Personal durchgeführt. All diese Faktoren mindern die Güte und Qualität der Daten.

An dieser Stelle ist die Stärke unserer Studie darstellbar. Die Körperhöhenmessungen unserer Probanden wurden im klinischen Setting von medizinischem Fachpersonal oder bei den Probanden Zuhause von den zwei Doktorandinnen dieser Studie durchgeführt. Es wurden immer die gleichen Stadiometer benutzt. Der weitere Faktor, der unserer Studie Nachdruck verleiht, ist die Tatsache, dass unsere Probanden therapienaiv waren. Die Daten zum präpubertären Wachstumsverlauf wurden somit nicht durch von außen zugeführte Hormone verfälscht.

5.2.2.4 Zwischenfazit

In der Zusammenschau der Diskussion zur Wachstumsgeschwindigkeit von präpubertären Jungen mit KEV kann auf der Grundlage der vorliegenden Studie in Kombination mit dem Vergleich zur Literatur von einer stabilen präpubertären Wachstumsgeschwindigkeit im Alter zwischen 13,4 und 14,9 Jahren ausgegangen werden. Unsere Studienergebnisse stimmen gut mit den Studien von Tanner und Davies (1985) und Du Caju et al. (2000) überein. Die Wachstumsgeschwindigkeit im Arithmetischen Mittel liegt bei etwa 5 cm/a in der präpubertären Phase. Die Abgrenzung zu Störungen des Wachstums wird durch das 16. Perzentil definiert, hier lagen die Werte unserer Studie bei etwa 4 cm/a. Die Autoren Tanner und Davies (1985) und Du Caju et al. (2000) präsentierten selbst keine Werte für das 16. Perzentil. Verwendet man als Standardabweichung die errechneten Werte nach Rikken und Wit (1992), so ergeben sich bei Tanner und Davies (1985) und bei Du Caju et al. (2000) für das 16. Perzentil eine Wachstumsgeschwindigkeit von 3,8 cm/a.

Diese stellt wiederum eine Übereinstimmung mit der Wachstumsgeschwindigkeit aus unserer Studie dar.

Die von Rikken und Wit (1992) modellierten Daten scheinen eine zu niedrige präpubertäre Wachstumsgeschwindigkeit anzugeben. Die Wachstumsgeschwindigkeit nach Rikken und Wit (1992) sinkt bis zur Pubertät, während die gemessenen Daten eine stetig auf einem Niveau von etwa 5 cm/a im Arithmetischen Mittel und bei etwa 4 cm/a im 16. Perzentil bleibende Wachstumsgeschwindigkeit zeigen.

5.3 Die Lebensqualität

5.3.1 Allgemeines

Die Auswertung des SF-36-Fragebogens erfolgte im Vergleich mit der deutschen Norm von 1998, Männlich, 21 bis 30 Jahre (Ellert und Kurth 2004; Morfeld et al. 2011).

Die Ergebnisse dieser Studie stehen im Gegensatz zu Publikationen der letzten Jahre, die eine schlechte Lebensqualität nach KEV im Kindes- und Jugendalter befürchten. Bestätigen konnten wir mit unserer Auswertung der Daten andere Studien, die eine positive psychische Entwicklung nach KEV erhoben haben.

Die Ergebnisse des SF-36-Fragebogens zeigten, dass die Lebensqualität der jungen Erwachsenen in allen Bereichen des sozialen Lebens, des subjektiven gesundheitlichen Zustandes und des allgemeinen Wohlbefindens keine bedeutsamen Einschränkungen oder negative Auffälligkeiten hatte. Im Vergleich zu der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe (deutsche Norm 1998) gab es keine erkennbaren Abweichungen in den Ergebnissen unserer Probanden. In einigen Kategorien lagen die Werte unserer Probanden über dem Durchschnitt der Referenzgruppe.

Im Nachfolgenden werden direkte Vergleiche zu Studie gezogen, bei denen ebenfalls die Lebensqualität, das Wohlbefinden und der psychische Status nach KEV im Fokus stehen. Werden Bezüge zum gesellschaftlichen Auftreten und dem Behandlungskonzept im Allgemeinen hergestellt, so erfolgt ein indirekter Vergleich.

5.3.2 Direkte Vergleiche zur Literatur

5.3.2.1 Vergleich zu Mobbs (2005)

Die Studie von Mobbs (2005) stellt die Lebensqualität und das psychosoziale Outcome von jungen Erwachsenen dar, die in ihrer Kindheit eine KEV hatten.

Es handelt sich um eine teils prospektive und retrospektive Studie, die im Robert Vines Wachstumszentrums des Ray Williams Institut für Kinderendokrinologie des Royal Alexandra Kinderkrankenhauses in Sydney, Australien, und des

Wachstumsinstituts des Kinderkrankenhauses in Westmead, Australien, durchgeführt wurde.

48 erwachsene männliche Probanden im Alter zwischen 21 Jahre und 30 Jahre, die in ihrer Kindheit wegen eines verzögerten Wachstums in der Klinik vorstellig waren, wurden zum Zweck dieser Studie nachuntersucht.

Die Einschlusskriterien für die Studie waren zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Klinik wegen einer Wachstumsverzögerung:

- Verminderte Körperhöhe im Vergleich zur alters- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe um mindestens 2 Standardabweichungen
- Retardiertes Knochenalter im Vergleich zum chronologischen Alter um mindestens 1,5 Jahre
- Verzögerte Pubertät nach den Tannerstadien
- Testikuläres Volumen < 4 ml im Alter von 14 Jahren
- Keine chronische Krankheit oder ein Syndrom, welche das Körperhöhenwachstum hätten beeinflussen können

Ein Teil der Probanden wurde zum Anstoßen der Pubertät mit anabolen Steroiden behandelt, mit oralem Oxandrolon über 6 bis 12 Monate oder mit intramuskulärem Testosteron über 3 bis 6 Monate.

Die psychomorbide Testung wurde per Fragebogen in der Klinik oder bei den Probanden Zuhause durchgeführt. Zur Erfassung der Lebensqualität und des psychosozialen Outcomes wurden folgende standardisierte Fragebögen und Tests zur Psychodiagnostik verwendet.

Die „Symptom-Checklist-90-Revision (SCL-90-R)“ (Derogatis 1994, (Vaurio 2011) erfasst die Beeinträchtigung eines Probanden durch körperliche und psychische Symptome in den letzten sieben Tagen.

Der „Coopersmith Self Esteem Inventory (CSEI)“ (Coopersmith 1981, (Johnson et al. 1983; Potard 2017) überprüft das Selbstbewusstsein der Probanden in verschiedenen Bereichen des Lebens.

Die Lebensqualität wurde mit Hilfe des „Life Situation Survey (LSS)“ (Chubon 1990) erfasst.

Dieser stellt die aktuelle Lebensqualität der Probanden in unterschiedlichen Bereichen des Lebens dar.

Der „Kaufman-Brief Intelligence Test (K-BIT)“ (Kaufman 1990, (Carlozzi 2011) wurde zur Intelligenztestung angewendet.

Als Vergleichsparameter wurden die Ergebnisse einer gesunden und alters- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe verwendet.

Die Autoren gingen bei ihrer Studie von der Hypothese aus, dass Kinder mit Wachstumshormonmangel definitiv im Erwachsenenalter in einer schlechteren psychischen Verfassung und einem unsichereren Sozialverhalten seien als normal gewachsene Kinder.

Mit der Studie sollte untersucht werden, wie die Entwicklung und die Lebensqualität bei Kindern mit Wachstumsverzögerung ohne Wachstumshormonmangel verläuft. Inwiefern also Kinder mit KEV sich entwickeln und wie ihr psychischer Status im Erwachsenenalter sei.

Die Ergebnisse der Studie zeigten ein durchwachsendes Bild des psychosozialen Outcomes und der Lebensqualität. Vergleicht man die Lebensqualität der Erwachsenen nach KEV mit der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe, so ist in mehr als der Hälfte der Bereiche eine gleichwertige Lebensqualität zu sehen. Nur in sechs von 20 Bereichen liegen die Ergebnisse der ehemaligen Patienten unter den Werten der gesunden alters- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe. Die Autorin wertete dieses Ergebnis als grenzwertig. Bei der statistischen Prüfung ergab sich hier kein signifikanter Unterschied.

Die Auswertung unseres SF-36-Fragebogens hat ein ganz ähnliches Bild erbracht. Die Ergebnisse unserer Probanden lagen in durchschnittlichen und überdurchschnittlichen Bereichen im Vergleich zur alters- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe. Somit ergab sich für unsere Probanden ebenfalls kein signifikanter Unterschied in der Lebensqualität im Erwachsenenalter, nach KEV in der Kindheit.

Mit unserer Studie haben wir ebenfalls nur einen Status viele Jahre nach der Wachstumsproblematik erhoben. Unsere Probanden erzielten durchweg durchschnittliche bis überdurchschnittliche Punktescores im SF-36-Fragebogen zur Lebensqualität. Es gab keine bedeutsamen Auffälligkeiten oder negative Einschränkungen im Alltagsleben. Möglicherweise sind die Kinder und Jugendlichen mit KEV gerade dadurch, dass sie anders als Gleichaltrige waren, emotional stärker geworden. Sie mussten schon früh damit zurechtkommen, dass sie durch ihre niedrige Körperhöhe auffielen. Die Kinder konnten sich vermutlich oft nicht durch ihre körperliche Erscheinung ändern gegenüber beweisen. Daher mussten sie im jungen Alter eine mentale Stärke und Resilienz entwickeln. Dies ist allerdings nur eine Mutmaßung, belegen können wir mit unserer Studie lediglich die Lebensqualität im Erwachsenenalter, ermittelt mittels SF-36-Fragebogen.

Die Studie von Mobbs (2005) fasst zusammen, dass junge Erwachsene nach einer KEV in der Kindheit mehr emotionales Leid erleben. Im Bereich der Lebensqualität zeigte sich bei der Auswertung der Fragebögen jedoch kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur alters- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe. Mit unseren Ergebnissen können wir somit übereinstimmen mit der Studie von Mobbs (2005). Auch unsere Probanden erreichten durchschnittliche bis überdurchschnittliche Werte in vielen der gemessenen Bereiche der Lebensqualität.

5.3.2.2 Vergleich zu Holl et al. (1991)

In der Studie von Holl et al. (1991) wurde das psychosoziale Outcome und die Lebensqualität von Erwachsene dargestellt, die in ihrer Kindheit ein verzögertes Wachstum hatten.

Es handelt sich um eine retrospektive und prospektive Studie. Die Probanden wurden in der Kindheit wegen eines verzögerten Wachstums in der Universitäts-Kinderklinik in Ulm betreut. Retrospektiv wurde die Diagnose KEV gestellt.

Zur Nachuntersuchung konnten 77 männliche Probanden analysiert werden. Das Alter lag zwischen 20,8 Jahre bis 30,7 Jahre; das mittlere Alter bei 24,5 Jahre.

Einschlusskriterien für die Studie waren folgende:

- Mindestalter 20 Jahre zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung
- Keine organische Ursache für das verzögerte Wachstum, wie endokrinologische Ausfälle, chronische Krankheit, Skelettdysplasie
- Keine hormonelle Therapie
- Abweichung der Körperhöhe um 1,5 SD von der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Kindheit

Zur Erfassung der Lebensqualität wurde ein nichtstandardisierter Fragebogen verwendet. Dieser beinhaltete Fragen zu vielen verschiedenen Bereichen des Lebens. Teilweise bezogen sich die Fragen auf das aktuelle Leben, oder auf die Zeitspanne in der die Wachstumsverzögerung bestand.

In der Studie wurden sowohl subjektive Parameter, wie das allgemeine Befinden und die eigene Einstellung zur Körperhöhe, als auch objektive Kriterien bewertet. Hierzu zählten der Familienstand (alleinstehend, in einer festen Partnerschaft, verheiratet), wie viele Kinder vorhanden waren und wie der schulische und berufliche Werdegang verlaufen war. Die Ergebnisse wurden mit den Werten aus der Allgemeinbevölkerung verglichen (statistisches Landesamt Baden-Württemberg, deutsches Jugendinstitut München). Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die Zahl der verheirateten Probanden war ähnlich im Vergleich zur Referenzgruppe und es gab vergleichbar viele Kinder bei tendenziell höheren Schulabschlüssen bei den ehemaligen Patienten.

In Bezug auf die subjektive Belastungssituation durch die verminderte Körperhöhe in der Kindheit, gaben 80 bis 95% der Befragten an, dass sie nun im Erwachsenenalter keine Einschränkungen im alltäglichen Leben erfahren. Auch im Berufsleben und bei der Partnersuche gaben die meisten Probanden keine Benachteiligung an.

Ein leichter Trend ergab sich bei der Frage, ob in der Kindheit eine Wachstumshormontherapie gewünscht gewesen wäre. Hier zeigte sich, je kleiner die Körperhöhe in der Kindheit war und je geringer die erreichte Endgröße, desto eher waren die Probanden bereit eine Hormontherapie zur Beschleunigung des Wachstums anzuwenden.

Holl ging in seiner Studie von der Grundhypothese aus, dass kleinwüchsige Menschen im Allgemeinen weniger erfolgreich, angesehen und zufrieden im Erwachsenenalter seien. Diese Hypothese sei zwar schwer objektivierbar, halte sich dennoch fest in der gesellschaftlichen Meinung. In Analogie dazu steht die allgemeine Überzeugung, dass großgewachsene Menschen ein höheres Ansehen genießen würden, erfolgreicher im Beruf seien und als kompetenter eingeschätzt werden würden.

Bei Kinder mit hypophysärem Kleinwuchs könne man davon ausgehen, dass sie im Erwachsenenalter in einer deutlich schlechteren psychosozialen Verfassung seien. Die Erwachsenenkörperhöhe dieser Patienten sei wesentlich niedriger im Vergleich zur alters- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe. Damit ließe sich ihre schlechtere psychische Verfassung erklären.

Mit seiner Studie wollte Holl den Unterschied und eine Abgrenzung von Erwachsenen nach KEV im Vergleich zu oben genannter Patientengruppe mit organischer Wachstumshormonstörung erforschen und darstellen.

Wir konnten mit der Auswertung unseres SF-36-Fragebogens ein ganz ähnliches Bild der Lebensqualität junger Erwachsener nach KEV in der Kindheit zeigen. Die Probanden unserer Studie erreichten durchweg durchschnittliche bis überdurchschnittliche Ergebnisse in den Zahlenscores des SF-36-Fragebogens im Vergleich zur alters- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe. Die Probanden durchlebten anscheinend eine relativ unbeeinträchtigte psychische und soziale Entwicklung. Möglicherweise wurden Schwierigkeiten aus der Kindheit und Jugend überwunden und heute stehen die jungen Erwachsenen sicher im Leben.

Mit der Erhebung des SF-36-Fragebogens im Erwachsenenalter konnte zwar nur der Istzustand dargestellt werden, viele Jahre nach der möglicherweise belastenden Situation durch KEV, doch dadurch kann weiterhin von der Gutartigkeit der KEV ausgegangen werden. Das Leiden im Kindes- und Jugendalter hat irgendwann ein Ende genommen. Es ist somit keine chronische Krankheit, sondern eher als Phase zu betrachten. Für diese Phase ist es jedoch umso wichtiger die Kinder gut zu betreuen und zu unterstützen.

5.3.2.3 Vergleich zu Crowne et al. (1990)

Die prospektive Studie von Crowne et al. (1990) stellt die psychischen Auswirkungen eines verzögerten Wachstums in der Kindheit und Jugend aufgrund einer KEV dar.

Eingeschlossen wurden 38 Jungen, die in ihrer Kindheit und Jugend eine KEV hatten. Sie wurden im Erwachsenenalter, zwischen 18,6 Jahre bis 23,8 Jahre, zu ihrer Lebensqualität und dem psychischen Befinden befragt.

Durchgeführt wurde die Studie in der Royal Manchester Kinderklinik und der Abteilung für Endokrinologie des Christie Krankenhauses in Manchester.

Die Einschlusskriterien waren:

- Körperhöhe zum Zeitpunkt der Erstvorstellung lag ≥ 2 SD unter der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe
- Verspätete Pubertät, Hodenvolumen im Alter ≥ 14 Jahre unter 4 ml
- Knochenalter unter der 10. Perzentile, retardiert um mindestens 1,5 SD
- Kein klinischer Hinweis für die Ursache der Wachstumsverzögerung, keine endokrinologische Ursache
- Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung musste das Wachstum abgeschlossen sein, Alter ≥ 21 Jahre, Wachstumsgeschwindigkeit $\leq 2\text{cm/a}$

Retrospektiv wurde bei allen Probanden die Diagnose KEV gestellt.

Die Erfassung des psychischen Status der jungen Erwachsenen erfolgte mittels des Coopersmith Self-Esteem Inventory (CSEI) Fragebogens (Johnson et al. 1983). Dieser Fragebogen erfasst das Selbstwertgefühl in mehreren Bereichen des Lebens. Diese sind das generelle Selbstwertgefühl, in Beziehung zu Gleichaltrigen, im Verhältnis zu den Eltern, in der Schule, der Ausbildung oder im Berufsleben.

Zusätzlich wurde ein nichtstandardisierter Fragebogen zur Lebensqualität in den folgenden Bereichen ausgefüllt: die aktuelle Einstellung zur eigenen Körperhöhe, soziale Situation, Bildungsstand, etwaige Probleme in Bezug auf die Körperhöhe und das verzögerte Wachstum und der Frage nach dem Wunsch einer medikamentösen Therapie als Unterstützung in der Kindheit und Jugend.

Die Kontrollgruppe waren 43 junge Männer in gleichem Alter zu den Probanden, die in ähnlichen sozialen Verhältnissen und örtlichen Regionen lebten.

In ihrer Auswertung konnten die Autoren Crowne et al. (1990) keinen signifikanten Unterschied im Selbstwertgefühl zwischen den Jugendlichen mit KEV und der Kontrollgruppe erkennen. Die Probanden unterschieden sich ebenfalls nicht in der Gestaltung und dem Zustand ihres sozialen Lebens. Der Anteil an Verheirateten oder sich in festen Beziehungen befindlichen war sehr ähnlich zu den Referenzwerten. Zusammenfassend waren die jungen Erwachsenen zufrieden mit ihrer Körperhöhe. Sowohl in der Kontrollgruppe als auch unter den Probanden gab es Wünsche, größer oder anders zu sein. Dies könnte allerdings als normales selbstkritisches Verhalten eines Heranwachsenden betrachtet werden. Nahezu 80% der Probanden waren zufrieden mit ihrer Körperhöhe und das Thema war für sie nicht mehr wichtig. Trotzdem hätten sich einige Probanden eine Hormontherapie zum Anstoßen der Pubertät gewünscht. Sie würden sich für ihre Kinder in einer ähnlichen Situation für die Therapie entscheiden.

Mit den Ergebnissen unserer Studie konnten wir die Aussagen dieser Autoren bestätigen. Die Probanden unserer Studie haben in den körperlichen Dimensionen durchschnittliche bis überdurchschnittliche Ergebnisse in den Zahlenscores des SF-36-Fragebogens erreicht. Das allgemeine körperliche Wohlbefinden lag mit knapp 80% in einem überdurchschnittlichen Bereich. Auch für das psychische Wohlbefinden gaben die Probanden Werte von knapp 80% an. Einige unserer Probanden wurden zum Anstoßen der Pubertät über einen kurzen Zeitraum von drei bis sechs Monaten mit Hormonen behandelt. Dies konnte in der psychisch sehr vulnerablen Phase vor Beginn der Pubertät zu einer Stabilisation des emotionalen Leidensdrucks führen.

5.3.3 Indirekte Vergleiche zur Literatur

5.3.3.1 Vergleich zu Tang und Damian (2020)

Die Autoren Tang und Damian (2020) betrachteten in ihrer retrospektiven Studie über 232 Probanden mit verzögerter Pubertät, die im Palms West Hospital in Florida betreut wurden.

Tang und Damian (2020) gingen auf den professionellen Umgang mit Kindern mit KEV ein, um das Wohlbefinden der Patienten sicherzustellen und eine positive psychische Entwicklung zu unterstützen.

Ein multiprofessionelles Team ist nach Überzeugung der Autoren entscheidend für die psychische Entwicklung eines betroffenen Kindes und den persönlichen Umgang mit KEV. Kinderärzte, Endokrinologen, andere Spezialisten, Psychologen, Erzieher, Sozialarbeiter und auch die Eltern bilden diesen Verbund. Sie bilden ein Netz, eine Struktur, die das Kind in seiner Entwicklung unterstützt und sicher einbindet. Ein Austausch und eine enge Zusammenarbeit zwischen den einzelnen Mitgliedern sind wichtig und muss gepflegt werden (Tang und Damian 2020).

Nur wenn dieses Zusammenarbeiten funktioniert, sind die Kinder mit Wachstumsverzögerungen besser vor einem schlechteren psychischen Zustand geschützt. Die Probanden unserer Studie erreichten sowohl in den Dimensionen der körperlichen als auch der psychischen Komponenten der Lebensqualität durchschnittliche bis überdurchschnittliche Ergebnisse. In Bezug auf die psychosoziale Entwicklung kam es in unserer Kohorte nicht zu negativen Auffälligkeiten. Da allerdings unsere Befragung im Erwachsenenalter und ohne Bezug zur Behandlungszeit durchgeführt wurde, kann nur indirekt auf eine funktionierende interprofessionelle Behandlung geschlossen werden. Auch muss beachtet werden, dass nicht alle Kinder mit KEV in einem klinischen Setting angebunden sind. Nur wenn der Leidensdruck zu hoch wird, müssen die Kinder einem Endokrinologen vorgestellt werden.

5.3.3.2 Vergleich zu Bannard und Schnell (1991)

Die Autoren Bannard, Psychologe der endokrinologischen Abteilung des Alberta Children's Hospital in Calgary, und Schnell, wissenschaftlicher Mitarbeiter im Fach Allgemeinmedizin der medizinischen Fakultät der Universität von Calgary, haben eine Studie zum Thema Wachstum, Pubertät und das psychische Wohlbefinden erstellt.

In der Studie von Bannard und Schnell (1991) wurde eine niedrige Körperhöhe gleichgesetzt mit anderen chronischen Krankheiten im Kindesalter wie Diabetes, Asthma oder Rheuma. In gleicher Weise bräuchten Kinder mit Wachstumsverzögerung von Anfang an psychologische Unterstützung. In Bezug auf die schulischen Leistungen war fraglich, ob Kinder mit KEV wirklich mehr Schwierigkeiten im Lernen hatten. Die Beschleunigung der Wachstumsgeschwindigkeit durch Therapie zeigte keine direkte Verbesserung der intellektuellen Fähigkeiten. Möglicherweise blieben manche betroffene Kinder hinter ihrem Potential zurück. Sie erreichten trotz hoher Intelligenz nur schlechte Noten. Kindern mit Wachstumsverzögerung wurden gewisse Persönlichkeitseigenschaften zugesprochen. Dazu zählten soziale Isolation und Unreife, Schüchternheit, eine Haltung zur Konfliktvermeidung, niedrige Selbstachtung und Scharmgefühl aufgrund der Körperhöhe und Verleugnung der eigenen Bedürfnisse und Empfindungen. Wichtig war zu bedenken, dass diese Annahmen nicht pauschalisiert werden durften. Ein Großteil der Kinder mit KEV hatte eine ausgeglichene Persönlichkeit und keine auffälligen psychischen Einschränkungen.

Ein weiterer wichtiger Aspekt im Leben eines jungen Menschen mit KEV war die körperliche Außenwirkung, so die Studie. Das Alter und die damit verbundene Umgangsform mit einem Menschen werden durch sein äußeres Erscheinungsbild bestimmt. Ein Jugendlicher, der trotz einem höheren chronologischen Alters jünger aussieht, wird eher wie ein Kind behandelt. Dieses Phänomen wird als Infantilisierung bezeichnet. Passierte dies obwohl ein Mensch mit Gleichaltrigen zusammen unterwegs war, so trat es umso stärker hervor. Durch diese Behandlung wurde dem Betroffenen die Fähigkeit aberkannt, bereits eine gewisse geistige Reife zu haben. Teilweise hatte auch das medizinische

Personal Schuld, wenn es Jugendliche ebenfalls aufgrund eines kindlichen Aussehens wie Kinder behandelte. In psychologischen Therapieeinheiten konnte genau auf diese Problematik eingegangen werden. In Rollenspielen lernten die Jugendlichen, durch ihr Auftreten und ihr Handeln das Gegenüber von ihrer psychischen Reife zu überzeugen.

In den Routineuntersuchungen sollte darauf geachtet werden, dass die Körperhöhe und das Wachstum nicht das Hauptthema sei sondern dass alle Bereiche aus dem Leben des Kindes von Interesse sein sollen. Freizeitaktivitäten und Dinge, mit denen sich das Kind gedanklich befasst, sollten frei besprochen werden.

Ein sehr wichtiger und dennoch extrem schwieriger Bereich in der Betreuung von Kindern mit KEV ist die Stellung eines Kindes oder Jugendlichen in seinem Freundeskreis. Es ist eine sensible und komplexe Thematik. Neben der Familie sind die Gleichaltrigen ein sehr prägendes und wegweisendes Element in der Entwicklung eines Kindes. Häufig ist die kleine Statur eines Kindes mit KEV ein Grund gemobbt zu werden. Das Kind muss Coping-Strategien erlernen und darin unterstützt werden, diese anzuwenden.

Mit unserer Studie haben wir einen subjektiven Status der Probanden zu ihrer Lebensqualität im Erwachsenenalter erhoben. Dieser fiel insgesamt durchschnittlich bis überdurchschnittlich aus. Sowohl die körperlichen als auch die psychischen Bereiche im Leben der jungen Erwachsenen erschienen nicht nachhaltig durch die Wachstumsproblematik in der Kindheit negativ beeinträchtigt worden zu sein. Mit den Ergebnissen aus unserer Studie können wir der KEV ihren Krankheitswert nehmen, und sie als Normvariante des Wachstums dastehen lassen. Wir stimmen mit Bannard und Schnell (1991) überein, dass manche dieser Kinder eine intensive Betreuung brauchen mögen, damit sie trotz ihrer Art und Weise zu wachsen, ein gutes Selbstbewusstsein ausbilden können.

5.3.3.3 Vergleich zu Stanhope und Preece (1988)

Die Autoren Stanhope und Preece (1988), der Abteilung für Wachstum und Entwicklung des Instituts für Kindergesundheit in London, nutzten für ihre Studie die Daten des Middlesex Hospitals in London.

Die Theorie der Autoren war, dass die Pubertät eine besonders sensible Lebensphase des Menschen sei. Besonders in Bezug auf die soziale Entwicklung, die emotionale Reife und den schulischen Werdegang nehme diese Lebensphase großen Einfluss. Da es in diesem Alter auch beginnt, dass ein junger Mensch sexuelle Beziehungen eingeht, spielen hier das körperliche Erscheinungsbild und die Körperhöhe bedeutende Rollen. Der Druck innerhalb des Freundeskreises ist hoch. Mobbing ist für viele Kinder eine schmerzhaft Erfahrung. Häufig kommen Jugendliche mit KEV in Konflikte durch Straftaten etwa Ladendiebstahl oder Vandalismus. Auf die Frage, ob das verzögerte Wachstum oder die verspätete Pubertät das größere Problem sei, antworteten die meisten, dass das Wachstum größeren Einfluss hätte. Daher erachteten Stanhope und Preece (1988) die hormonelle Therapie der Wachstumsverzögerung als wichtige Maßnahme.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigten eine durchweg positive Entwicklung der Lebensqualität im jungen Erwachsenenalter. Die Probanden hatten in allen Bereichen Werte erreicht, die vergleichbar mit oder sogar positiver als der Referenzgruppe waren. Nach unseren Ergebnissen ist der Bedarf für eine Hormonbehandlung (Anschub der Pubertät) nur mittelbar bei starker psychischer Belastungssituation gegeben.

5.3.3.4 Zwischenfazit

Vergleicht man die Ergebnisse unserer Studie mit diesen Publikationen, so ist ein relativ einheitliches Bild entstanden. Durch KEV im Kindes- und Jugendalter besteht die Gefahr einer negativen Entwicklung der psychosozialen Bereiche im Leben eines Betroffenen. Es zeigt sich jedoch, dass in den Befragungen zum Zeitpunkt viele Jahre nach KEV durchweg positive Ergebnisse hervortreten. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die psychische Belastung und der Stress unter dem die Kinder mit KEV stehen, endlich ist. So wie das Wachstum in vergleichbarer Form zur alters- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe aufholt, scheint sich auch die psychosoziale Situation eines Adoleszenten nach KEV zu stabilisieren.

5.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Wachstumsgeschwindigkeit der Kinder mit KEV kurz vor Beginn der Pubertät höher ist als bisher nach Rikken und Wit (1992) angenommen.

Im Vergleich mit der spärlichen Fachliteratur (Du Caju et al. 2000; Tanner und Davies 1985) zeigte sich größtenteils Übereinstimmung. Hervorzuheben ist die Abgrenzung und die Gegendarstellung zum Modellansatz nach Rikken und Wit (1992). Als problematisch anzusehen ist die Tatsache, dass die Wachstumsgeschwindigkeit nach Rikken und Wit (1992) in der AWMF-Leitlinie geführt wird.

Hier wäre eine Neuerung der Leitlinie aus Studien mit gemessenen Daten sicher sinnvoller. Aufgrund der niedrigen Probandenzahl in unserer Kohorte müssen die Ergebnisse der Wachstumsgeschwindigkeit durch weitere Erhebungen bestätigt werden. Es sollten Perzentilenkurven für das Wachstum bei KEV erstellt werden, sodass in der Zukunft Kinder mit KEV an diesen Perzentilen gemessen werden können. Damit geht eine Verbesserung der Diagnostik einher; in Abgrenzung zu familiärem Kleinwuchs, Wachstumshormonmangel oder Hypogonadismus.

Im Verlauf der Erstellung dieser Dissertationsschrift wurde eine neue AWMF-Leitlinie erstellt und veröffentlicht. Sie enthält unter anderem auch die Wachstumsdaten aus dieser Studie. In der neuen Leitlinie wird explizit darauf hingewiesen, dass präpubertäre Jungen mit KEV nicht anhand der bisher verfügbaren Daten nach Rikken und Wit (1992) beurteilt werden sollen. Vielmehr sollen die aktualisierten und auf gemessenen Daten basierenden Wachstumsgeschwindigkeiten zur Beurteilung angewendet werden. Die neue Leitlinie gilt seit März 2022 (DGKED 2022).

Das zweite Studienteilziel, die Erfassung der Lebensqualität im Erwachsenenalter, von Jungen mit KEV, hat ein durchweg positives Ergebnis erbracht. Den jungen Erwachsenen ging es vergleichbar mit der Referenzgruppe durchschnittlich bis überdurchschnittlich gut. Sie zeigten keine negativen Auffälligkeiten in der Lebensqualität oder Einschränkungen in ihrem Leben und

ihrer psychischen Entwicklung aufgrund der KEV in ihrer Kindheit. Im Vergleich mit gängiger Fachliteratur zeigte sich ein gemischtes Bild. Die Gutartigkeit der KEV kann durch die Ergebnisse dieser Studie dargestellt werden. Den betroffenen Kindern, ihren Eltern und Familien kann die Angst und Sorge genommen werden, dass die Kinder durch ihr verlangsamtes Wachstum eine schlechtere Lebensqualität im Erwachsenenalter im Vergleich zur alters- und geschlechtsspezifischen Referenzgruppe erlangen. Durch das Wissen um den positiven Verlauf der Entwicklung und die Gutartigkeit der Wachstumsvariante können die Familien gestärkt werden. Die ausführliche Aufklärung, die engmaschige Betreuung und die Begleitung durch geschultes Personal sind entscheidende Faktoren an einem positiven Verlauf.

5.5 Stärken und Schwächen der Studie

Unsere Kohorte zur Wachstumsgeschwindigkeit war mit 38 Probanden relativ klein. Ursachen dafür waren strenge Ein- bzw. Ausschlusskriterien und eine schwierige Rekrutierung. Es ist eine natürliche Entwicklung, dass sich junge Erwachsene von ihrem ursprünglichen Wohnort entfernen und dadurch schlechter zu erreichen sind. Die ehemaligen Patienten haben nun ein eigenständiges Leben und wollten möglicherweise nicht an die frühere Zeit erinnert werden. Teilweise wurde unser Informationsbrief von den Eltern nicht an ihre Kinder weitergegeben. Hier war ein aufwendiges Nachforschen nötig. Teilweise blieb der Erfolg der Rekrutierung gänzlich aus.

Die niedrige Probandenzahl kann möglicherweise zu einer Verzerrung in den Ergebnissen führen. Auch die üblichen statistischen Mittel können bei kleinen Kohorten diese Verzerrungen nicht ausgleichen. Die Gefahr sowohl einer Überschätzung als auch einer Unterschätzung der Wachstumsgeschwindigkeit besteht; punktuelle Schwankungen fallen stärker ins Gewicht.

Es kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden, dass auch wir Probanden eingeschlossen haben, die bereits pubertär waren. Der Übergangsbereich ist schwer definierbar.

Weiterhin kritisch betrachtet werden muss die Tatsache, dass sich die Probanden freiwillig für die Teilnahme an unserer Studie gemeldet haben. Es gab keine Verpflichtung zur Teilnahme. Eine Stichprobenverzerrung könnte dadurch entstanden sein, dass sich nur Patienten zurückgemeldet haben, welchen es gut geht. Probanden mit etwa niedrigem Selbstwertgefühl, sozialen Schwierigkeiten oder physischen Auffälligen und Beschwerden haben sich möglicherweise aufgrund von Schamgefühlen oder zu schmerzlichen Erinnerungen an die Wachstumsproblematik in der Kindheit und Jugend nicht zurückgemeldet. Als Folgen würden zu positive Ergebnisse auftreten, welche nicht die Gesamtheit repräsentieren.

Gestärkt wird die Aussagekraft unserer Ergebnisse durch die Tatsache, dass unsere Probanden im Themenbereich Wachstumsgeschwindigkeit therapienaiv waren. Wir können demnach eine Aussage über das Wachstum tätigen, ohne dass es durch eine Hormontherapie beeinflusst wurde. Unsere

Wachstumskurven sind nicht durch äußere Hormoneinflüsse gestört. Die Probanden wurden zur Zeit der Behandlung in der Wachstums- und Hormonambulanz engmaschig betreut.

Unsere Messungen wurden von medizinischem und geschultem Personal durchgeführt sowie transparent dokumentiert. Wir geben klare Informationen zur Geschichte der Probanden an. Alle Probanden, die eingeschlossen wurden, erfüllten die strengen Einschlusskriterien unserer Studie. Sobald ein Ausschlusskriterium erfüllt wurde, wurden die Daten des Probanden nicht verwendet.

Für den Ausgleich der genannten Schwächen ist eine Überprüfung unserer Ergebnisse erforderlich. In einer kürzlich veröffentlichten Studie (Binder et al. 2021) erfolgte ein Vergleich der Wachstumsgeschwindigkeit unserer Probanden mit der Wachstumsgeschwindigkeit von erst-diagnostizierten gleichaltrigen Patienten mit organischem Wachstumshormonmangel aus einer internationalen Anwendungsbeobachtung. Dieser Vergleich konnte aufzeigen, dass Kinder mit KEV schneller wachsen als Kinder mit Wachstumshormonmangel. Man kann die Kinder mit KEV also klar abgrenzen von Kinder mit organischem Wachstumshormonmangel.

Es muss noch mehr solcher Studien zur Wachstumsgeschwindigkeit bei KEV geben, um große Mengen an Daten für die Erstellung von Perzentilenkurven für das Wachstum bei KEV erstellen zu können. Zukünftige Studien sollten auf klare Diagnostik achten, die Einteilung der Geschlechter berücksichtigen und nach der bisherig angewandten Therapie differenzieren.

Für die Erhebung der Lebensqualität haben wir 84 Probanden in die Studie eingeschlossen. Diese Zahl sehen wir als adäquat an, um eine repräsentative Aussage für die ehemaligen Probanden zu treffen.

Wissenschaftlich wünschenswert wäre eine psychologische Untersuchung zu Beginn einer Betreuungsphase wegen des verzögerten Wachstums gewesen. Diese hätte als Ausgangswert für die Beurteilung des Zustandes im Erwachsenenalter und als Vergleichs- bzw. als Entwicklungsparameter dienen können. Die Ergebnisse unserer Studie könnten noch besser Aufschluss darüber geben, wie sich ein Kind auf psychischer und emotionaler Ebene entwickelt. Die ständige Evaluation im Lauf der Zeit könnte einen objektiven Verlauf darstellen und negativen Veränderungen zielgenau und zeitnah entgegenwirken.

6 Zusammenfassung

Das zu geringe Wachstum eines Kindes im Vergleich zu anderen Kindern ist ein häufiger Grund für die Vorstellung in der Sprechstunde für Wachstumsstörungen. Die Familien der Betroffenen sind belastet durch die Situation und haben Angst um die Gesundheit ihres Kindes.

Bei einigen der Kinder ist eine gutartige Tempovariante verantwortlich für die verringerte Wachstumsgeschwindigkeit. Diese Kinder erhalten die Diagnose Konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertät (KEV). Es ist keine Krankheit, sondern eine Tempovariante des kindlichen Wachstums mit einem verlangsamten Wachstum, einem verspäteten Pubertätseintritt und einem späteren Wachstumsende. Etwa drei Prozent aller Kinder sind von dieser Normvariante des Wachstums betroffen. Auch wenn die Geschlechterverteilung wahrscheinlich nahezu identisch ist, werden Jungen deutlich häufiger vorstellig. Möglicherweise ist der Leidensdruck bei Jungen größer, da auch die Pubertätsmerkmale deutlicher sichtbar werden im Vergleich zu Mädchen.

Obgleich die Abgrenzung zu Wachstumshormonmangel und Hypogonadismus von eminenter diagnostischer Bedeutung ist, gab es vorher keine ausreichend longitudinalen Daten zum charakteristischen Wachstum dieser Kinder und Jugendlichen.

Auch war wenig erforscht, ob die betroffenen Kinder eine verminderte Lebensqualität im jungen Erwachsenenalter aufweisen.

In dieser retrospektiven und prospektiven Studie wurden 100 Jungen untersucht. Sie waren alle im Kindes- und Jugendalter als Patienten in der Ambulanz für Wachstumsstörungen vorstellig. Klinisch und laborchemisch wurde bei den Kindern die Diagnose KEV gestellt. Von 38 Probanden lagen ausreichend Daten zum präpubertären Wachstum im Alter zwischen 13,4 Jahre bis 14,9 Jahre vor. 84 Probanden nahmen an der Erhebung der Lebensqualität teil.

Die Studie zeigt, präpubertäre Jungen mit KEV wachsen kurz vor Eintritt der Pubertät schneller als bisher in Modellrechnungen nach Rikken und Wit (1992) angenommen. Mit 14 Jahren betrug die Wachstumsgeschwindigkeit im Mittel 4,9 cm/a, das 16. Perzentil lag bei 3,7 cm/a. Der Vergleich mit den Publikationen von Du Caju et al. (2000) und Tanner und Davies (1985) zeigt eine Übereinstimmung

der Ergebnisse unserer Studie. Hier wurde ein ganz ähnliches Muster des präpubertären Wachstums bei Jungen mit KEV gefunden.

Die Erfassung des charakteristischen Wachstums der KEV ist wichtig um eine Abgrenzung zu Kindern mit organischem Wachstumshormonmangel zu schaffen. Kinder mit KEV werden trotz ihrer Tempovariante des Wachstums an den Perzentilenkurven für Kinder mit normalem Wachstumsverlauf gemessen. Da bei ihnen das Wachstum langsamer und über einen längeren Zeitraum verläuft, passen diese Perzentilenkurven nicht für diese Kinder. Es müsste spezielle Kurven für Kinder mit KEV geben. Zur Kontrolle und Ergänzung der hier aufgezeigten Ergebnisse und Rückschlüsse sollten weitere Studien folgen.

Die Ergebnisse der Befragung zur Lebensqualität per SF-36-Fragebogens zeigen, dass die jungen Erwachsenen eine ähnliche Lebensqualität nach KEV wie die alters- und geschlechtsspezifische Referenzgruppe haben. In den vier körperlichen Dimensionen liegen die Werte unserer Probanden knapp 10 Punkte über den Standardwerten. Hier werden somit überdurchschnittliche Werte erreicht. In den vier psychischen Dimensionen erreichen unsere Probanden ähnliche Werte zur Referenzgruppe. Im Gesamten zeigen sich keine Einschränkungen oder Auffälligkeiten. Es besteht kein Anhalt für ein geringeres Selbstbewusstsein, eine Neigung zu Depressionen oder einem gesteigerten Aggressionsverhalten. Als Kernaussage der vorliegenden Arbeit für den Bereich Lebensqualität kann festgehalten werden: Mit der Diagnose KEV muss nicht die Befürchtung im Raum stehen, dass durch das verzögerte Wachstum psychische Auffälligkeiten oder anderweitige Probleme, im jungen Erwachsenenalter, auftreten werden.

Es gibt aktuell keine Leitlinie und keine spezifischen Perzentilenkurven für Kinder mit KEV. Diese würden den betreuenden Ärzten jedoch als Hilfestellung zur Diagnosefindung dienen und könnten auch den Eltern zur Beruhigung und Aufklärung an die Hand gegeben werden. Es gäbe wohl seltener Fehldiagnosen und Kinder würden nicht fälschlicherweise mit Hormonen therapiert werden.

7 Literaturverzeichnis

Banerjee, Indraneel; Trueman, Julie A.; Hall, Catherine M.; Price, David A.; Patel, Leena; Whatmore, Andrew J. et al. (2006): Phenotypic variation in constitutional delay of growth and puberty: relationship to specific leptin and leptin receptor gene polymorphisms. In: *European journal of endocrinology* 155 (1), S. 121–126. DOI: 10.1530/eje.1.02184.

Bannard, James R.; Schnell, Frank N. (1991): Short Stature in Childhood and Adolescence: Part 2: Psychological management. In: *Canadian Family Physician* 37, S. 2217–2222.

Bayley, Nancy; Pinneau, Samuel R. (1952): Tables for predicting adult height from skeletal age: Revised for use with the greulich-pyle hand standards. In: *The Journal of pediatrics* 40 (4), S. 423–441. DOI: 10.1016/s0022-3476(52)80205-7.

Bierich, Jürgen R. (1992): 6 Constitutional delay of growth and adolescence. In: *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism* 6 (3), S. 573–588. DOI: 10.1016/s0950-351x(05)80113-2.

Binder, Gerhard; Hauffa, Berthold P. (2015): Auxologische Diagnostik in der Endokrinologie. 1. Auflage. Heidelberg: Biomedpark Medien GmbH.

Binder, Gerhard; Lehrian, Theresa J.; Hoffmann, Elisa; Blumenstock, Gunnar; Rahmaoui, Abdelkader; Trzaskoma, Benjamin; Reinehr, Thomas (2021): Adolescent boys with constitutional delay of growth and puberty grow faster than patients with organic growth hormone deficiency. In: *Clinical endocrinology*. DOI: 10.1111/cen.14358.

Binder, Gerhard; Schweizer, Roland; Blumenstock, Gunnar; Braun, Regina (2015): Inhibin B plus LH vs GnRH agonist test for distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism in boys. In: *Clinical endocrinology* 82 (1), S. 100–105. DOI: 10.1111/cen.12613.

Binder, Gerhard; Wölfle, Joachim (2020): Störungen des Wachstums. In: Olaf Hiort, Thomas Danne und Martin Wabitsch (Hg.): Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Bd. 93. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Springer Reference Medizin), S. 299–321.

Carlozzi, Noelle E. (2011): Kaufman Brief Intelligence Test. In: Jeffrey S. Kreutzer, John DeLuca und Bruce Caplan (Hg.): *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*, Bd. 5. New York, NY: Springer New York, S. 1398–1400.

Chicurel, M. (2000): Whatever happened to leptin? In: *Nature* 404 (6778), S. 538–540. DOI: 10.1038/35007253.

Clarkson, Jenny; d'Anglemont de Tassigny, Xavier; Moreno, Adriana Santos; Colledge, William H.; Herbison, Allan E. (2008): Kisspeptin-GPR54 signaling is essential for preovulatory gonadotropin-releasing hormone neuron activation and the luteinizing hormone surge. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 28 (35), S. 8691–8697. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1775-08.2008.

Crowne, E. C.; Shalet, S. M.; Wallace, W. H.; Eminson, D. M.; Price, D. A. (1990): Final height in boys with untreated constitutional delay in growth and puberty. In: *Archives of disease in childhood* 65 (10), S. 1109–1112. DOI: 10.1136/adc.65.10.1109.

DGKED (2014): S2e-Leitlinie. Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Kinderdiabetologie, zuletzt geprüft am 24.07.2014.

DGKED (2022): S2e-Leitlinie. Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Kinderdiabetologie, zuletzt geprüft am 14.03.2022.

Du Caju, M. V.; Beeck, L. op de; Sys, S. U.; Hagendorens, M. M.; Rومان, R. P. (2000): Progressive deceleration in growth as an early sign of delayed puberty in boys. In: *Hormone research* 54 (3), S. 126–130. DOI: 10.1159/000053245.

Dunzinger M; Esterbauer B; Lintner C (2008): Leitlinie hypogonadotroper Hypogonadismus.

Ellert, U.; Kurth, B-M (2004): Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 47 (11), S. 1027–1032. DOI: 10.1007/s00103-004-0933-1.

Finkelstein, J. S.; Neer, R. M.; Biller, B. M.; Crawford, J. D.; Klibanski, A. (1992): Osteopenia in men with a history of delayed puberty. In: *The New England journal of medicine* 326 (9), S. 600–604. DOI: 10.1056/NEJM199202273260904.

Freeman, J. V.; Cole, T. J.; Chinn, S.; Jones, P. R.; White, E. M.; Preece, M. A. (1995): Cross sectional stature and weight reference curves for the UK, 1990. In: *Archives of disease in childhood* 73 (1), S. 17–24. DOI: 10.1136/adc.73.1.17.

Gajdos, Zofia K. Z.; Henderson, Katherine D.; Hirschhorn, Joel N.; Palmert, Mark R. (2010): Genetic determinants of pubertal timing in the general population. In: *Molecular and cellular endocrinology* 324 (1-2), S. 21–29. DOI: 10.1016/j.mce.2010.01.038.

Ghizzoni, L.; Mastorakos, G.; Street, M. E.; Mazzardo, G.; Vottero, A.; Vanelli, M.; Bernasconi, S. (2001): Leptin, cortisol, and GH secretion interactions in short normal prepubertal children. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 86 (8), S. 3729–3734. DOI: 10.1210/jcem.86.8.7758.

Greulich; Pyle (1959): Hand Bone Age. A Digital Atlas of Skeletal Maturity.

Guo, Michael H.; Hirschhorn, Joel N.; Dauber, Andrew (2018): Insights and Implications of Genome-Wide Association Studies of Height. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 103 (9), S. 3155–3168. DOI: 10.1210/jc.2018-01126.

Hamill, P. V.; Drizd, T. A.; Johnson, C. L.; Reed, R. B.; Roche, A. F. (1977): NCHS growth curves for children birth-18 years. United States. In: *Vital and health statistics. Series 11, Data from the National Health Survey* (165), i-iv, 1-74.

Han, Joan C.; Balagopal, Prabharakan; Sweeten, Shawn; Darmaun, Dominique; Mauras, Nelly (2006): Evidence for hypermetabolism in boys with constitutional

delay of growth and maturation. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 91 (6), S. 2081–2086. DOI: 10.1210/jc.2005-2762.

Han, Joan C.; Damaso, Ligeia; Welch, Susan; Balagopal, Prabhakaran; Hossain, Jobayer; Mauras, Nelly (2010): Effects of Growth Hormone and Nutritional Therapy in Boys with Constitutional Growth Delay: A Randomized Controlled Trial. In: *The Journal of pediatrics* 158 (3), S. 427–432. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.09.006.

Harms, Volker (1998): Biomathematik, Statistik und Dokumentation. Eine leichtverständliche Einführung, [mit ausführlich kommentierten Prüfungsfragen] ; nach den Gegenstandskatalogen für den 1. und 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung. 7., überarb. Aufl. Kiel: Harms.

Hirschhorn, J. N.; Lindgren, C. M.; Daly, M. J.; Kirby, A.; Schaffner, S. F.; Burt, N. P. et al. (2001): Genomewide linkage analysis of stature in multiple populations reveals several regions with evidence of linkage to adult height. In: *American journal of human genetics* 69 (1), S. 106–116. DOI: 10.1086/321287.

Holl, R. W.; Schröder, H.; Heinze, E. (1991): Sind kleinwüchsige Jungen als Erwachsene benachteiligt? Nachuntersuchung von 77 Männern mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung und (oder) familiärem Kleinwuchs. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 116 (24), S. 928–934. DOI: 10.1055/s-2008-1063699.

Johnson, Brian W.; Redfield, Doris L.; Miller, Richard L.; Simpson, Robert E. (1983): The Coopersmith Self-Esteem Inventory: A Construct Validation Study. In: *Educational and Psychological Measurement* 43 (3), S. 907–913. DOI: 10.1177/001316448304300332.

Karlberg, J. (1989): A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. In: *Acta paediatrica Scandinavica. Supplement* 350, S. 70–94.

Karlberg, P.; Taranger, J.; Engström, I.; Karlberg, J.; Landström, T.; Lichtenstein, H. et al. (1976): I. physical growth from birth to 16 years and longitudinal outcome of the study during the same age period. In: *Acta paediatrica Scandinavica. Supplement* (258), S. 7–76. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1976.tb14761.x.

Largo, R. H.; Prader, A. (1983): Pubertal development in Swiss boys. In: *Helvetica paediatrica acta* 38 (3), S. 211–228.

Lettre, Guillaume; Jackson, Anne U.; Gieger, Christian; Schumacher, Fredrick R.; Berndt, Sonja I.; Sanna, Serena et al. (2008): Identification of ten loci associated with height highlights new biological pathways in human growth. In: *Nature genetics* 40 (5), S. 584–591. DOI: 10.1038/ng.125.

Luca, F. de; Argente, J.; Cavallo, L.; Crowne, E.; Delemarre-Van Waal, H. A. de; Sanctis, C. de et al. (2001): Management of puberty in constitutional delay of growth and puberty. In: *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 14 Suppl 2, S. 953–957.

Marouli, Eirini; Graff, Mariaelisa; Medina-Gomez, Carolina; Lo, Ken Sin; Wood, Andrew R.; Kjaer, Troels R. et al. (2017): Rare and low-frequency coding variants

alter human adult height. In: *Nature* 542 (7640), S. 186–190. DOI: 10.1038/nature21039.

Marshall, W. A.; Tanner, J. M. (1970): Variations in the pattern of pubertal changes in boys. In: *Archives of disease in childhood* 45 (239), S. 13–23. DOI: 10.1136/adc.45.239.13.

Mayer, Horst (2006): Beschreibende Statistik. Mit 80 Beispielen, Aufgaben und Kontrollfragen mit Lösungen. 4., überarb. Aufl. München: Hanser (Studienbücher der Wirtschaft). Online verfügbar unter http://deposit.dnb.de/cgi-bin/dokserv?id=2683093&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm.

Mobbs, Elsie J. (2005): The psychological outcome of constitutional delay of growth and puberty. In: *Hormone research* 63 Suppl 1, S. 1–66. DOI: 10.1159/000084606.

Moreira-Andrés, M. N.; Cañizo, F. J.; La Cruz, F. J. de; La Gómez-de Cámara, A.; Hawkins, F. G. (2000): Evaluation of radial bone mineral content in prepubertal children with constitutional delay of growth. In: *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 13 (6), S. 591–597. DOI: 10.1515/JPEM.2000.13.6.591.

Morfeld, Matthias; Kirchberger, Inge; Bullinger, Monika (2011): SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. Deutsche Version des Short Form-36 Health Survey. 2., erg. und überarb. Auflage: Hogrefe.

Oakley, Amy E.; Clifton, Donald K.; Steiner, Robert A. (2009): Kisspeptin signaling in the brain. In: *Endocrine reviews* 30 (6), S. 713–743. DOI: 10.1210/er.2009-0005.

Onis, Mercedes de (2006): WHO Child Growth Standards - Length/Height-for-age, Weight-for-age, Weight-for-length, Weight-for-height and Body Mass Index-for age. Methods and Development. Geneva: World Health Organization. Online verfügbar unter <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=284729>.

Otto, Christiane; Ravens-Sieberer, Ulrike (2020): Gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Papadimitriou, A.; Wacharasindhu, S.; Pearl, K.; Preece, M. A.; Stanhope, R. (1991): Treatment of constitutional growth delay in prepubertal boys with a prolonged course of low dose oxandrolone. In: *Archives of disease in childhood* 66 (7), S. 841–843.

Pearson, K. (1903): BIOMETRY AND BIOMETRIKA. In: *Science (New York, N.Y.)* 17 (432), S. 592–594. DOI: 10.1126/science.17.432.592-a.

Potard, Catherine (2017): Self-Esteem Inventory (Coopersmith). In: Virgil Zeigler-Hill und Todd K. Shackelford (Hg.): *Encyclopedia of Personality and Individual Differences*, Bd. 163. Cham: Springer International Publishing, S. 1–3.

Prader, A. (1975): Delayed adolescence. In: *Clinics in endocrinology and metabolism* 4 (1), S. 143–155.

Prader, A.; Largo, R. H.; Molinari, L.; Issler, C. (1989): Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development. In: *Helvetica paediatrica acta. Supplementum* 52, S. 1–125.

Ranke et al. (2013): Kinder- und Jugendmedizin. Wachstumsstörungen. 14., vollst. aktualisierte Aufl. Hg. v. Koletzko. Berlin [u.a.]: Springer (Springer-Lehrbuch).

Reinehr, Thomas; Hoffmann, Elisa; Rothermel, Juliane; Lehrian, Theresa Johanna; Binder, Gerhard (2019a): Characteristic dynamics of height and weight in preschool boys with constitutional delay of growth and puberty or hypogonadotropic hypogonadism. In: *Clinical endocrinology* 91 (3), S. 424–431. DOI: 10.1111/cen.14048.

Reinehr, Thomas; Hoffmann, Elisa; Rothermel, Juliane; Lehrian, Theresa Johanna; Brämwig, Jürgen; Binder, Gerhard (2019b): A New Model of Adult Height Prediction Validated in Boys with Constitutional Delay of Growth and Puberty. In: *Hormone research in paediatrics* 91 (3), S. 186–194. DOI: 10.1159/000499712.

Rikken, B.; Wit, J. M. (1992): Prepubertal height velocity references over a wide age range. In: *Archives of disease in childhood* 67 (10), S. 1277–1280.

Rosenbaum, Michael; Leibel, Rudolph L. (1998): Leptin: A Molecule Integrating Somatic Energy Stores, Energy Expenditure and Fertility. In: *Trends in Endocrinology & Metabolism* 9 (3), S. 117–124. DOI: 10.1016/S1043-2760(98)00028-9.

Rosenfeld, Ron G. (2003): Insulin-like growth factors and the basis of growth. In: *The New England journal of medicine* 349 (23), S. 2184–2186. DOI: 10.1056/NEJMp038156.

Rosenfield, R. L. (1990): Clinical review 6: Diagnosis and management of delayed puberty. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 70 (3), S. 559–562. DOI: 10.1210/jcem-70-3-559.

Rüeger, Sina; McDaid, Aaron; Kutalik, Zoltán (2018): Evaluation and application of summary statistic imputation to discover new height-associated loci. In: *PLoS genetics* 14 (5), e1007371. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007371.

Schmidt, Robert F.; Thews, Gerhard; Lang, Florian (2000): Physiologie des Menschen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Schumacher, Jörg; Klaiberg, Antje; Brähler, Elmar (Hg.) (2003): Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag für Psychologie (Diagnostik für Klinik und Praxis, Band 2).

Sedlmeyer, Ines L.; Hirschhorn, Joel N.; Palmert, Mark R. (2002): Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance patterns. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 87 (12), S. 5581–5586. DOI: 10.1210/jc.2002-020862.

Sedlmeyer, Ines L.; Palmert, Mark R. (2002): Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 87 (4), S. 1613–1620. DOI: 10.1210/jcem.87.4.8395.

Silventoinen, K.; Kaprio, J.; Lahelma, E.; Koskenvuo, M. (2000): Relative effect of genetic and environmental factors on body height: differences across birth

cohorts among Finnish men and women. In: *American journal of public health* 90 (4), S. 627–630. DOI: 10.2105/ajph.90.4.627.

Stanhope, R.; Preece, M. A. (1988): Management of constitutional delay of growth and puberty. In: *Archives of disease in childhood* 63 (9), S. 1104–1110. DOI: 10.1136/adc.63.9.1104.

Stolecke, H. (Hg.) (1982): Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-96694-1>.

Stolecke et al. (Hg.) (2014): Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters. Unter Mitarbeit von V. Eysselein, J. Girard, H. Goebell, D. Grandt, B. P. Hauffa, P. Hürter et al. 3., Aufl. 1997. Softcover reprint of the original 3rd ed. 1997. Berlin: Springer Berlin.

Tang, Christine; Damian, Middey (2020): Delayed Puberty. Treasure Island (FL).

Tanner, J. M.; Davies, P. S. (1985): Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. In: *The Journal of pediatrics* 107 (3), S. 317–329.

The International HapMap Consortium (2005): A haplotype map of the human genome. In: *Nature* 437 (7063), S. 1299–1320. DOI: 10.1038/nature04226.

The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL) (1995). In: *Social Science & Medicine* 41 (10), S. 1403–1409.

Vaurio, Rebecca (2011): Symptom Checklist-90-Revised. In: Jeffrey S. Kreutzer, John DeLuca und Bruce Caplan (Hg.): *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*, Bd. 89. New York, NY: Springer New York, S. 2447–2450.

Wauters, M.; Considine, R. V.; van Gaal, L. F. (2000): Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. In: *European journal of endocrinology* 143 (3), S. 293–311. DOI: 10.1530/eje.0.1430293.

Wehkalampi, Karoliina; Widén, Elisabeth; Laine, Tiina; Palotie, Aarno; Dunkel, Leo (2008): Patterns of inheritance of constitutional delay of growth and puberty in families of adolescent girls and boys referred to specialist pediatric care. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 93 (3), S. 723–728. DOI: 10.1210/jc.2007-1786.

Wilkins, L. (1958): The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence. In: *Archives of disease in childhood* 33 (168), S. 184.

Wood, Andrew R.; Esko, Tonu; Yang, Jian; Vedantam, Sailaja; Pers, Tune H.; Gustafsson, Stefan et al. (2014): Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. In: *Nature genetics* 46 (11), S. 1173–1186. DOI: 10.1038/ng.3097.

World Health Organization (2011): Growth Charts. In: Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie (Hg.): *Wachstumskurven*. Online verfügbar unter www.who.int/childgrowth/standards.

World Health Organization (2017): Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse, 18.08.2017.

Yengo, Loic; Sidorenko, Julia; Kemper, Kathryn E.; Zheng, Zhili; Wood, Andrew R.; Weedon, Michael N. et al. (2018): Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700000 individuals of European ancestry. In: *Human molecular genetics* 27 (20), S. 3641–3649. DOI: 10.1093/hmg/ddy271.

Zhang, Y.; Proenca, R.; Maffei, M.; Barone, M.; Leopold, L.; Friedman, J. M. (1994): Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. In: *Nature* 372 (6505), S. 425–432. DOI: 10.1038/372425a0.

Zotter, Heinz; Kerbl, Reinhold; Gallistl, Siegfried; Aigner, Reingard; Pichler, Gerhard; Borkenstein, Martin (2005): Leptin responses to insulin administration in children with short stature. In: *Metabolism: clinical and experimental* 54 (7), S. 862–865. DOI: 10.1016/j.metabol.2005.01.032.

8 Anhang

8.1 Brief an potentielle Probanden zur Studienteilnahme

 <p>UNIVERSITÄTS KLINIKUM TÜBINGEN</p>	<p>Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie Hormonelle Erkrankungen, Wachstumsstörungen Diabetes mellitus, Adipositas</p>								
<p>• Klinik für Kinder- und Jugendmedizin • • Pädiatrische Endokrinologie • Hoppe-Seivler-Straße 1 • 72076 Tübingen •</p>	 <p>Kinderklinik Tübingen</p> <p>Geschäftsleitung Prof. Dr. med. R. Handgretinger Stephanie Rich, MBA</p>								
	<p>Prof. Dr. G. Binder (Leitung Endokrinologie, Adipositas und Labor) Prof. Dr. Andreas Neu (Leitung Diabetologie) Dr. Roland Schweizer Dr. Julian Ziegler Akkreditiertes Labor nach DIN EN ISO 15189</p> <table border="0"><tr><td>☎ Deutschland (49)</td><td>Tübingen (07071)</td></tr><tr><td>Information</td><td>29 83781 Sekretariat 29 83795</td></tr><tr><td>Labor 1</td><td>29 83411 Labor 2 29 83796</td></tr><tr><td>Ambulanz Endokrinologie (14-16 Uhr)</td><td>29 85132</td></tr></table> <p>Fax Endokrinologie 29 4157 Fax Diabetologie 29 5475</p> <p>e-mail: gerhard.binder@med.uni-tuebingen.de</p> <p>Datum: Unser Zeichen: Prof. Dr. Binder/bg</p>	☎ Deutschland (49)	Tübingen (07071)	Information	29 83781 Sekretariat 29 83795	Labor 1	29 83411 Labor 2 29 83796	Ambulanz Endokrinologie (14-16 Uhr)	29 85132
☎ Deutschland (49)	Tübingen (07071)								
Information	29 83781 Sekretariat 29 83795								
Labor 1	29 83411 Labor 2 29 83796								
Ambulanz Endokrinologie (14-16 Uhr)	29 85132								
<p>Information zu: Prospektive Studie zur Erfassung des natürlichen Wachstumsverlaufs und der Lebensqualität von Jungen mit konstitutioneller Verzögerung von Wachstum und Pubertät</p>									
<p>Sehr geehrter Herr ,</p>									
<p>wir schreiben Sie an, da Sie vor Jahren in unserer Kinder-Hormonsprechstunde in Tübingen behandelt wurden.</p>									
<p>Sie kamen damals zu uns wegen einer Verzögerung Ihrer Pubertät oder wegen eines aus dieser Verzögerung resultierenden Kleinwuchses. Diese Besonderheit der Pubertätsentwicklung wird „konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertät“ (KEV) genannt und betrifft circa 3 Prozent aller gesunden Jungen. Die genauen Umstände, die zu einer KEV führen und wie sich die KEV auf die Erwachsenengröße auswirkt, sind weitgehend unverstanden.</p>									
<p>Die KEV ist gekennzeichnet durch eine verminderte Wachstumsgeschwindigkeit sowie einen verspäteten Pubertätseintritt. Es ist allerdings immer noch unklar, ab wann die Wachstumsverzögerung auftritt und welche Erwachsenenkörperhöhe erreicht wird. Eine Abgrenzung zum Mangel an Wachstumshormon oder zu einem Mangel an dem Sexualhormon Testosteron ist nicht immer eindeutig möglich und soll durch diese Untersuchung vereinfacht werden. Auch ist nicht bekannt, ob die Betroffenen eine verminderte Lebensqualität im jungen Erwachsenenalter aufweisen.</p>									
<p>Wir möchten im Rahmen einer Zwei-Zentren-Studie in den Universitätskliniken Tübingen und Datteln diese gesunde Normvariante der menschlichen Entwicklung bei 120 bis 150 jungen Männern näher untersuchen. Das Ziel dieser Untersuchung ist eine genaue Beschreibung des Wachstums im Kindes- und Jugendalter, die Erfassung der erreichten Erwachsenengröße und eine Abschätzung einer möglichen psychischen Belastung durch den verspäteten Pubertätsbeginn.</p>									
<p>Was würde die Teilnahme an dieser Studie für Sie bedeuten: Wir möchten Sie mit diesem Schreiben über unser Forschungsvorhaben informieren und Sie herzlich bitten, an dieser kurzen und für Sie nicht belastenden Nachuntersuchung teilzunehmen.</p>									
<p>1. Zur Erfassung des Körperwachstums von Jungen mit KEV in den ersten 5 Lebensjahren und kurz vor der Pubertät wollen wir, Ihr Einverständnis vorausgesetzt, Ihr Gelbes Untersuchungsheft (das Vorsorgeheft des</p>									
<p>Universitätsklinikum Tübingen Anstalt des öffentlichen Rechts Sitz Tübingen Geisweg 3 - 72076 Tübingen Telefon (07071) 29-0 www.medizin.uni-tuebingen.de Steuer-Nr. 86156/09402 USt-ID: DE 146 889 674</p>	<p>Aufsichtsrat Ulrich Steinbach (Vorsitzender)</p>								
	<p>Vorstand Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender) Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende) Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz-Schmidt Prof. Dr. Ingo B. Autenrieth Klaus Tischler</p>								
	<p>Banken Baden-Württembergische Bank Stuttgart (BLZ 600 501 01) Konto-Nr. 7477 5037 93 IBAN: DE41 6005 0101 7477 5037 93 SWIFT-Nr.: SOLADEST Kreissparkasse Tübingen (BLZ 641 500 20) Konto-Nr. 14 144 IBAN: DE79 6415 0020 0000 0141 44 SWIFT-Nr.: SOLADES1TUB</p>								

Kinderarztes) einsehen und die dort dokumentierten Daten zu Gewicht, Größe und Kopfumfang notieren (Vorsorgeuntersuchungen U1 bis U9a). Zusätzlich wollen wir die in ihrer Krankenakte unserer Klinik vermerkten Untersuchungsdaten verwenden.

2. Zur **Messung der Erwachsenen-Körperhöhe und -Gewicht** möchten wir Ihre Körperhöhe im Stehen messen und Sie in leichter Kleidung wiegen.

3. Zur Erfassung Ihrer aktuellen **Lebensqualität** möchten wir Sie bitten, den Short Form (36) Gesundheitsfragebogen zu beantworten, der 36 Fragen enthält. Bei den Fragen geht es um Ihre Vitalität, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, Ihre allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Ihre körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit und Ihr psychisches Wohlbefinden. Es ist ein Standardfragebogen, der sehr häufig in der Medizin eingesetzt wird.

Wenn Sie an der Studie teilnehmen möchten, werden Sie von Frau Theresa Lehrian (Doktorandin der Medizin) telefonisch oder per E-Mail für eine Terminabstimmung kontaktiert. Die Untersuchungen finden je nach Ihrem Wunsch bei Ihnen zu Hause oder in unseren Räumen der Krankenhausambulanz statt. Die Messungen von Gewicht und Körperhöhe sowie das Ausfüllen des Fragebogens benötigen circa 30 bis 45 Minuten. In dieser Zeit wird die Doktorandin das Gelbe Untersuchungsheft einsehen und die Wachstumsdaten in ein Datenblatt eintragen. Es gibt keine weiteren Untersuchungen und auch keine Blutentnahme.

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie an unserer Studie teilnehmen würden. Falls noch Fragen offen sind, zögern Sie bitte nicht, Kontakt mit uns aufzunehmen! Wir rufen Sie auch gerne zurück, um Ihre Fragen zu beantworten.

Wir bitten Sie um Rücksendung des Antwortabschnitts in dem beigelegten frankierten Umschlag. Bitte senden Sie den Abschnitt auch dann zurück, wenn Sie NICHT teilnehmen möchten; damit würden Sie uns die Organisation sehr erleichtern!

Die Studienteilnahme ist freiwillig. Sie dürfen die Zusage zu dieser Studie ohne Angabe von Gründen zurückziehen, wenn Sie das wollen, ohne dass daraus Nachteile für die medizinische Betreuung erwachsen.

Wichtige Datenschutzerklärung:

DATENSCHUTZ – die im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung von Ihnen erhobenen Daten werden vertraulich behandelt und ausschließlich in verschlüsselter Form verarbeitet, d.h. erhoben, gespeichert, übermittelt, genutzt oder gelöscht. Die für die wissenschaftliche Untersuchung wichtigen Daten werden dann in verschlüsselter Form, nur mit einer sinnfreien Kodierziffer versehen, in einen gesonderten Dokumentationsbogen eingetragen. Dies bezeichnet man als Pseudonymisierung; die Zuordnung dieser pseudonymisierten Daten zu Ihnen ist nur anhand einer Liste möglich, die in einem verschlossenen Schrank, und getrennt von den anderen Studienunterlagen aufbewahrt wird. Die Daten werden für die Dauer von 15 Jahren in den Universitätskinderkliniken Tübingen und der Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln aufbewahrt. Sollten Sie von der Studie zurücktreten, können Sie entscheiden, ob die bereits vorliegenden Daten vernichtet werden müssen oder weiterverwendet werden dürfen. Eine Weitergabe persönlicher Daten an Dritte erfolgt in keinem Fall.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Gerhard Binder
Leitung Pädiatrische Endokrinologie, Universitätsklinikum Tübingen

Wie erreichen Sie uns?
Prof. Dr. med. Gerhard Binder
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung I
Hoppe-Seyler-Straße 1, 72076 Tübingen
Tel.: 07071 - 29 83795 Fax 07071 - 29 4157
Gerhard.Binder@med.uni-tuebingen.de

8.2 Nachfrage zur Studienteilnahme bei ausbleibender Antwort



• Klinik für Kinder- und Jugendmedizin •
• Pädiatrische Endokrinologie • Hoppe-Seivler-Straße 1 • 72076 Tübingen •

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie
Hormonelle Erkrankungen, Wachstumsstörungen
Diabetes mellitus, Adipositas



Geschäftsleitung
Prof. Dr. med. R. Handgretinger
Stephanie Rich, MBA

Prof. Dr. G. Binder (Leitung Endokrinologie, Adipositas und Labor)
Prof. Dr. Andreas Neu (Leitung Diabetologie)
Dr. Roland Schweizer
Dr. Julian Ziegler
Akkreditiertes Labor nach DIN EN ISO 15189

☎ Deutschland (49) Tübingen (07071)
Information 29 83781 Sekretariat 29 83795
Labor 1 29 83411 Labor 2 29 83796
Ambulanz Endokrinologie (14-16 Uhr) 29 85132

Fax Endokrinologie 29 4157
Fax Diabetologie 29 5475

e-mail: gerhard.binder@med.uni-tuebingen.de

Datum:
Unser Zeichen: Prof. Dr. Binder/bg

Sehr geehrter Herr...

Vor einigen Wochen haben Sie eine Anfrage bezüglich der Teilnahme an einer Studie der Kinderklinik Tübingen erhalten.

Mein Name ist Theresa Lehrian, ich bin die Doktorandin welche die Studie durchführen wird und würde Sie sehr bitten sich bezüglich einer Zu- oder Absage Gedanken zu machen und mir Ihre Entscheidung mitzuteilen.

Ich wünsche Ihnen und Ihrer Familie eine schöne Weihnachtszeit und einen guten Start in das neue Jahr!!!

Mit freundlichen Grüßen

Theresa Lehrian

Universitätsklinikum Tübingen
Anstalt des öffentlichen Rechts
Sitz Tübingen
Geissweg 3 - 72076 Tübingen
Telefon (07071) 29-0
www.medizin.uni-tuebingen.de
Steuer-Nr. 86156/09402
USt-ID: DE 146 889 674

Aufsichtsrat
Ulrich Steinbach
(Vorsitzender)

Vorstand
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)
Gabriele Sonntag (Stellv. Vorsitzende)
Prof. Dr. Karl Ulrich Bartz-Schmidt
Prof. Dr. Ingo B. Autenrieth
Klaus Tischler

Banken
Baden-Württembergische Bank Stuttgart
(BLZ 600 501 01) Konto-Nr. 7477 5037 93
IBAN: DE41 6005 0101 7477 5037 93
SWIFT-Nr.: SOLADEST
Kreissparkasse Tübingen
(BLZ 641 500 20) Konto-Nr. 14 144
IBAN: DE79 6415 0020 0000 0141 44
SWIFT-Nr.: SOLADES1TUB

9 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde im Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, in der

Pädiatrischen Endokrinologie unter Betreuung von Professor Dr. med Binder durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Professor Dr. med Binder in Zusammenarbeit mit Professor Dr. med Reinehr (Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Universität Witten-Herdecke, Pädiatrische Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin).

Die Datenerhebung wurde von mir eigenständig und in Zusammenarbeit mit Cand. med. Elisa Sophie Hoffmann (Datteln) durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Darmstadt, den 06.05.2022

10 Veröffentlichungen

Reinehr, Thomas; Hoffmann, Elisa; Rothermel, Juliane; Lehrian, Theresa Johanna; Binder, Gerhard (2019a): Characteristic dynamics of height and weight in preschool boys with constitutional delay of growth and puberty or hypogonadotropic hypogonadism. In: Clinical endocrinology 91 (3), S. 424–431. DOI: 10.1111/cen.14048

Reinehr, Thomas; Hoffmann, Elisa; Rothermel, Juliane; Lehrian, Theresa Johanna; Brämwig, Jürgen; Binder, Gerhard (2019b): A New Model of Adult Height Prediction Validated in Boys with Constitutional Delay of Growth and Puberty. In: Hormone research in paediatrics 91 (3), S. 186–194. DOI: 10.1159/000499712

Binder, Gerhard; Lehrian, Theresa J.; Hoffmann, Elisa; Blumenstock, Gunnar; Rahmaoui, Abdelkader; Trzaskoma, Benjamin; Reinehr, Thomas (2021): Adolescent boys with constitutional delay of growth and puberty grow faster than patients with organic growth hormone deficiency. In: Clinical endocrinology. 94(2) 237-241. DOI: 10.1111/cen.14358

Kongressbeteiligung an der Jahrestagung der DGKED e.V., November 2019
Bewerbung und Annahme zum Steps Award der DGKED (Wettbewerb zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchs).

Teilnahme an der Posterausstellung und Gewinnerin des Posterpreises „Klinische Forschung“, Postertitel: „Erfassung des natürlichen Wachstumsverlaufs und der Lebensqualität von Jungen mit konstitutioneller Verzögerung von Wachstum und Pubertät“, Autoren: T. J. Lehrian¹, E. Hoffmann², G. Blumenstock³, T. Reinehr², G. Binder¹

1. Universitätsklinikum Tübingen, Pädiatrische Endokrinologie, 2. Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Universität Witten/Herdecke, Pädiatrische Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin, 3. Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie, Universität Tübingen

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit geholfen haben und mir zur Seite standen.

Mein besonderer Dank geht an Herrn Professor Binder, der mir die Arbeit überhaupt ermöglicht hat. Vielen Dank für die gute Betreuung. Frau Berg möchte ich ebenfalls für die Unterstützung und Hilfe, besonders im Versand der Briefe, danken.

Danke an meine Eltern und meine Familie. Ihr habt mich immer begleitet, gestärkt, motiviert und gefördert.

Von ganzem Herzen danke ich meinem Mann, für deine Ermutigungen, deine Geduld, deine Unterstützung und deine Stärke.