

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

**Insulin-like Growth Factor I (IGF-I),
IGF Binding Protein-3 (IGFBP-3) und
Alkalische Phosphatase (AP) bei organischem
Wachstumshormonmangel (GHD), intrauteriner
Wachstumsretardierung und idiopathischem
Kleinwuchs (ISS), vor und während der Therapie
mit Wachstumshormon (GH)**

**INAUGURAL-DISSERTATION
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

der
**MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von
**EDGAR LUDWIG EUGEN EIBERGER
aus Urach (Württ.)**

2003

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

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

2. Berichterstatter: Professor Dr. E. Schleicher

Meinen Eltern Kannelore und Ludwig Eiberger gewidmet

Danksagung

Für die Überlassung dieses Themas, die Betreuung und die Korrektur bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. Ranke. Desweiteren danke ich Herrn Dr. R. Schweizer für seine große Hilfsbereitschaft, die vielen wertvollen Anregungen und die Korrektur des Manuskriptes. Mein Dank gebührt auch Frau Grauer, die mich in die Datenerhebung mithilfe der entsprechenden Software unterwies und allen Mitarbeitern der endokrinologischen Abteilung der Universitätsklinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Tübingen, die mir jederzeit mit ihren Auskünften weiterhalfen. Recht herzlich bedanke ich mich bei meinen Eltern für die Unterstützung bei der Erstellung dieser Dissertation.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Kleinwuchs	1
1.2	Wachstumshormonmangel (growth hormone deficiency (GHD))	2
1.2.1	Organischer GHD.....	2
1.2.2	Intrauteriner Kleinwuchs (intrauterine growth retardation, IUGR; frühere Bezeichnung: primordialer Kleinwuchs).....	2
1.2.2.1	Silver-Russell-Syndrom (SRS)	3
1.2.3	Noonan-Syndrom	4
1.2.4	Idiopathischer Kleinwuchs (Idiopathic Short Stature (ISS))	4
1.3	Diagnostik des Wachstumshormonmangels	5
1.4	Wachstumshormon [WH, "(human) growth hormone", (h)GH]	5
1.4.1	Rekombinantes humanes Wachstumshormon (rhGH)	6
1.5	Insulin-like growth factors (IGFs) und deren Bindungsproteine (IGFBPs)	7
1.6	Alkalische Phosphatase (AP)	8
1.7	Ziele der Studie	8
2	Patienten, Material und Methoden	9
2.1	Patienten	9
2.1.1	Die Patienten der vorliegenden Studie.....	9
2.1.2	Alter zu Therapiebeginn	9
2.1.3	Patientengesamtgruppe und Einzelgruppen – Übersicht.....	10
2.1.4	Die Patientengruppen im einzelnen	11
2.1.4.1	Gruppe 1: Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD	11
2.1.4.2	Gruppe 2: Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstums- retardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom	12
2.1.4.3	Gruppe 3: ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs.....	14

2.1.5 Durchschnittliche wöchentliche hGH-Dosis der über ein Jahr und über drei Jahre therapierten Patienten.....	15
2.1.6 Zusätzliche Medikation.....	16
2.1.7 Schwangerschaft, Geburt und Daten zur Neugeborenenperiode	16
2.1.7.1 Gestationsalter	16
2.1.7.2 Beschreibung des Geburtsmodus	17
2.1.7.3 Geburtsgröße und Geburtsgewicht	17
2.1.8 Grunddaten der Patientengesamtgruppe und der Gruppen 1, 2 und 3.....	18
2.1.8.1 Gesamtzahl der Patienten.....	19
2.1.8.2 Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD (Gruppe 1).....	20
2.1.8.3 Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russel- oder Noonan-Syndrom (Gruppe 2).....	21
2.1.8.4 ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs (Gruppe 3).....	22
2.1.9 Stimulations- und Spontansekretionstests der drei Patientengruppen	23
2.2 Messung und Berechnung auxologischer Parameter	25
2.2.1 Bestimmung der Körpergröße	25
2.2.2 Berechnung der Zielgröße	25
2.2.3 Ermittlung des Körpergewichts	25
2.2.4 Body Mass Index (BMI).....	25
2.3 Überblick der eingesetzten Reagenzien	26
2.4 Laborparameter	27
2.4.1 Prinzip der Parameter-Bestimmung: Radioimmunoassay (RIA).....	27
2.4.2 Versuchsablauf und Messung von hGH.....	28
2.4.3 Durchführung der Tests zur Bestimmung der Serumspiegel von IGF-I, IGFBP-3 und AP	28
2.4.3.1 Die Bestimmung des IGF-I-Serumspiegels	28
2.4.3.2 Die Bestimmung des IGFBP-3-Serumspiegels	29
2.4.3.3 Die Bestimmung des AP-Serumspiegels	30
2.5 Orientierung an Referenzwerten.....	30
2.6 Statistische Methoden	31
2.6.1 Die Analyse der Daten	31
2.6.2 Signifikanz.....	32
2.6.3 Die Korrelation von Untersuchungsgrößen	32

2.6.4 Perzentilen	33
3 Ergebnisse	34
3.1 Körpergröße	34
3.1.1 Therapiebeginn	34
3.1.2 Das erste Therapiejahr.....	36
3.1.3 Die ersten drei Therapiejahre.....	41
3.2 Körpergewicht	54
3.2.1 Verlauf im ersten Jahr unter hGH-Substitution	54
3.2.2 Verlauf in den ersten drei Jahren unter hGH-Substitution	58
3.3 Body Mass Index (BMI).....	69
3.3.1 Verlauf im ersten Jahr unter hGH-Substitution	69
3.3.2 Verlauf in den ersten drei Jahren unter hGH-Substitution	72
3.4 Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I)	81
3.4.1 Therapiebeginn	81
3.4.2 Das erste Therapiejahr.....	82
3.4.3 Die ersten drei Therapiejahre.....	87
3.5 Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP-3)	96
3.5.1 Therapiebeginn	96
3.5.2 Das erste Therapiejahr.....	97
3.5.3 Die ersten drei Therapiejahre.....	102
3.6 Alkalische Phosphatase (AP).....	111
3.6.1 Therapiebeginn	111
3.6.2 Das erste Therapiejahr.....	112
3.6.3 Die ersten drei Therapiejahre.....	117
3.7 Korrelation zwischen der Körpergröße, IGF-I, IGFBP-3 und AP.....	128
3.7.1 Vergleichende Darstellung des Verhaltens der Körpergröße und der Laborparameter IGF-I, IGFBP-3 und AP unter hGH-Substitution inner- halb der jeweiligen Pat.-Gruppe, ausgedrückt als SDS des Mittel- wertes	128
3.7.1.1 Therapiebeginn	128
3.7.1.2 Die ersten drei Monate	129

3.7.1.3 Die folgenden neun Monate	129
3.7.1.4 Nach Ablauf eines Jahres	130
3.7.1.5 Nach Ablauf von zwei Jahren	131
3.7.1.6 Nach Ablauf von drei Jahren	131
3.7.1.7 Der Zeitraum der höchsten Zunahme der Parameter	133
3.7.2 Gegenüberstellung der drei Patientengruppen bezüglich des Mittelwertes [SDS] der Körpergröße und der Laborparameter IGF-I, IGFBP-3 und AP unter hGH-Substitution.....	133
3.7.2.1 Therapiebeginn	133
3.7.2.2 Die ersten drei Monate	134
3.7.2.3 Verhalten der Parameter im ersten Therapiejahr	134
3.7.2.4 Nach Ablauf eines Jahres	135
3.7.2.5 Verhalten der Parameter im zweiten Therapiejahr	136
3.7.2.6 Nach Ablauf von zwei Jahren	136
3.7.2.7 Verhalten der Parameter im dritten Therapiejahr	137
3.7.2.8 Nach Ablauf von drei Jahren	138
3.7.2.9 Zunahme (insgesamt) innerhalb der ersten drei Therapiejahre	139
4 Diskussion	146
4.1 Die Diagnose 'Kleinwuchs bei bestehendem Wachstumshormonmangel' – gerechtfertigt unter Beachtung der multifaktoriellen Ätiologie.....	146
4.1.1 Stimulationstests und Tests zur Messung der WH-Spontansekretion	146
4.1.2 Normwerte.....	146
4.1.3 Vergleichbarkeit der Parameter zwischen verschiedenen Populationen	146
4.1.4 Wachstumshormonresistenz.....	147
4.1.5 Der Einfluss organischer Erkrankungen auf IGF-I, IGFBP-3 und AP	147
4.1.6 Lebensalter und Geschlecht	148
4.1.7 Weitere beeinflussende Faktoren	148
4.2 Analysen von Körpergröße, IGF-I und IGFBP-3 in Longitudinalstudien diverser Arbeitsgruppen während hGH-Therapie: Übereinstimmung der Resultate mit denen der vorliegenden Studie?.....	149
4.2.1 Vergleichende Darstellung: Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD	149

4.2.2 Vergleichende Darstellung: Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom	152
4.2.3 Vergleichende Darstellung: ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs	155
4.2.4 Vergleichende Darstellung: Zusammensetzung des Kollektivs aus Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD und idiopathischem Kleinwuchs (ISS).....	160
4.2.5 Zusammenhang der alkalischen Phosphatase-Änderung im Serum und der Wachstumsgeschwindigkeit während den einzelnen Therapieabschnitten ...	162
5 Zusammenfassung und Ausblick.....	170

Abkürzungsverzeichnis

a	anno, im Jahre
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon (Corticotropin)
ADH	Antidiuretisches Hormon (Adiuretin)
AP	Alkalische Phosphatase
ASD	Atrialer Septumdefekt, Vorhofseptumdefekt
ATT	Arginintoleranztest
B-ALP	Bone-Alkaline Phosphatase = die spezifische alkalische Phosphatase des Knochengewebes
BMI	Body Mass Index = Körpermassenzahl
cpm	counts per minute = Zählimpulse pro Minute
D	Dalton
DDAVP	Desamino-D-Argininvasopressin, Desmopressin = synthetisches antidiuretisches Hormon
v _w	Wachstumsgeschwindigkeit
EPH	engl. für: Ödem, Proteinurie und Hochdruck
E2	Estradiol
FSS	Familial Short Stature = Familiärer Kleinwuchs
GHBP	Growth Hormone Binding Protein = Bindungsprotein für Wachstumshormon
GHD	Growth Hormone Deficiency = Wachstumshormonmangel
GHRH	Growth Hormone-Releasing Hormone = das für die Freisetzung von Wachstumshormon verantwortliche Hormon
GHRIH	Growth Hormone Release-Inhibiting Hormone = das die Wachstumshormonfreisetzung inhibierende Hormon
Gr	Grad
HC	Hydrocortison
HCG	humanes Choriongonadotropin
hGH	human Growth Hormone = humanspezifisches Wachstumshormon
IE	Internationale Einheit
IGF-I/II	Insulin-like Growth Factor-I/II = Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor-I/II
IGFBP-3	Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 = Bindungsprotein-3 des Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktors

ISS	Idiopathic Short Stature = idiopathischer Kleinwuchs
ITT	Insulintoleranztest
IUGR	Intrauterine Growth Retardation = intrauterine Wachstumsretardierung
Ju	Jungen
kg	Kilogramm
KGew	Körpergewicht
KGr	Körpergröße
M	Mol (mol/l)
Mä	Mädchen
MW	Mittelwert
NFSS	Non-Familial Short Stature = nicht auf den nächsten Verwandtenkreis zurückzuführender Kleinwuchs
OP	Operation, chirurgischer Eingriff
PEG	Polyethylenglykol
p	Signifikanz
Pr	Prader (Normwerte)
rhGH	recombinant human Growth Hormone = synthetisches humanspezifisches Wachstumshormon
RIA	Radioimmunoassay
r	Korrelationskoeffizient
rpm	round(s) per minute = Umdrehung(en) pro Minute
RTX	Renal Transplantation = Nierentransplantation
SD	Standard Deviation = Standardabweichung
SDS	Standard Deviation Score
SRS	Silver-Russell-Syndrom
SSW	Schwangerschaftswoche
T	Testosteron
Ta/Wh	Tanner/Whitehouse (Normwerte)
TB	Therapiebeginn
T4	Thyroxin
V. a.	Verdacht auf
VA-Shunt	ventrikulo-atrialer Shunt, Kammer-Vorhof-Shunt
WH	Wachstumshormon
Wo	Woche
ZG	Zielgröße
Z. n.	Zustand nach

1 Einleitung

1.1 Kleinwuchs

Kleinwuchs liegt vor, wenn das Größendefizit des Kindes, bezogen auf die Normpopulation, mehr als zwei Standardabweichungen beträgt bzw. die Körpergröße unterhalb der dritten Perzentilkurve liegt. Kleinwuchs kann für die betroffene Person zu ausgeprägten Störungen ihrer psychischen Entwicklung und ihrer sozialen Integration führen (113). Wenn es die Rahmenbedingungen zulassen, sollte daher eine möglichst frühzeitige Korrektur des Körperwachstums erfolgen.

Nach ätiologischen Gesichtspunkten unterscheidet man den primären vom sekundären Kleinwuchs. Der primäre Kleinwuchs fasst Störungen des wachsenden Gewebes zusammen. Dazu gehören der familiäre Kleinwuchs, Skelettdysplasien, Knochenstoffwechselstörungen, Chromosomenanomalien, intrauterin erworbener Kleinwuchs und Kleinwuchssyndrome (z. B. Silver-Russell-Syndrom).

Der sekundäre Kleinwuchs hält die Veränderungen der Faktoren fest, die das Wachstum regulieren: Mangel- und Unterernährung, chronische Organerkrankungen (Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Darmerkrankungen, zyanotische Herzfehler, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises), metabolische Störungen des Kohlenhydrat-, Eiweiß-, und Fettstoffwechsels, hormonelle Störungen (Wachstumshormonmangel, Hypothyreose), psychosoziale Deprivation sowie die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung.

Ein Charakteristikum der sekundären Wachstumsstörungen ist die Retardierung der Knochenreife gegenüber der Norm.

1.2 Wachstumshormonmangel (growth hormone deficiency (GHD))

1.2.1 Organischer GHD

Nach der Leukämie stellen Tumoren des Zentralnervensystems wie beispielsweise Astrozytome, Medulloblastome, Glioblastome, Ependymome, Kraniopharyngeome und Pinealome die am häufigsten auftretenden Tumorarten während der Kindheit dar (93). In der Altersklasse bis 15 Jahre liegt die Inzidenz bei 24 Fällen auf 1 000 000 Kinder (12). Die Lokalisation des Tumors, dessen Malignitätsgrad als auch das Alter des Patienten sind die wesentlichen Größen, nach denen sich die Therapiemaßnahmen richten, wobei man heutzutage auf chirurgische Maßnahmen sowie auf die Radio- und Chemotherapie zurückgreifen kann (119). Im Falle des in der Hypophysenregion vorkommenden gutartigen Kraniopharyngeoms bietet die Behandlung in Form lokaler Maßnahmen (Operation und lokale Bestrahlung) zwar den Vorteil einer Schonung von wachsendem Knochen- und Knorpelgewebe, doch führen derartige Läsionen zu erheblichen, nicht nur die Wachstumshormonausschüttung betreffenden, hormonellen Einbußen und weiterhin zu Ess- und/oder Verhaltensstörungen mit zusätzlicher negativer Beeinflussung des Wachstums (92). Die Bestrahlung von Tumoren stellt die häufigste Ursache eines erworbenen Wachstumshormonmangels dar, wobei dieser abhängig ist von der Höhe der Strahlendosis, der Anzahl der jeweiligen Strahlungsfraktionen und der Gesamtdauer der Strahlentherapie (110). Desweiteren kann bei extrakraniellen Tumoren eine Bestrahlung der Wirbelsäule zu einem reduzierten Rumpfwachstum führen (119). Doch auch die Chemotherapie kann sich negativ auf das Wachstum auswirken (118) und eventuell zu einem Wachstumshormonmangel führen.

1.2.2 Intrauteriner Kleinwuchs (intrauterine growth retardation, IUGR; frühere Bezeichnung: primordiales Kleinwuchs)

Bei den Patienten mit IUGR sind die Geburtslänge und das Geburtsgewicht, bezogen auf das Gestationsalter, deutlich unter dem Normbereich angesiedelt, wobei die Kinder postnatal zu klein bleiben (2, 60). Das Grand der Betroffenen holt zwar das Wachstumsdefizit bis zum zweiten Lebensjahr wieder auf, doch bleiben 10-20% der Patienten kleinwüchsig (2). Die Wachstumsrate nimmt in der zweiten Hälfte der 'Aufholphase' ab und ist im 4.-5. Lebensjahr abgeschlossen (25).

Die Ätiologie sowie die postnatale Wachstumsretardierung sind in der Mehrzahl der Fälle ungeklärt (25, 92), doch spielen die im folgenden angeführten Faktoren eine gewichtige Rolle: mütterliche Variablen beinhalten eine kleine Körpergröße, bereits erfolgte Geburten kleinwüchsiger Kinder, körperliche Arbeit während der Schwangerschaft, Erkrankungen der Niere sowie EPH-Gestosen (115). Medikamente, von denen eine wachstumshemmende Wirkung ausgeht, schließen u. a. Zytostatika sowie bestimmte Antiepileptika ein und von den Genussgiften kann Alkohol als entscheidendes schädigendes Agens angesehen werden (115). Neben diesen Faktoren sind weiterhin Nikotinabusus, plazentare Komplikationen und fetale Störungen zu nennen (25). Die Inzidenz wird mit 2,5% der Neugeborenen angegeben (25).

1.2.2.1 Silver-Russell-Syndrom (SRS)

Das Silver-Russell-Syndrom fasst die Symptome zusammen, die 1953 von Silver et al. (121) und 1954 von Russell (108) propagiert wurden. Die Erkrankung ist durch eine stark ausgeprägte intrauterine Wachstumsretardierung gekennzeichnet (132). Während die psychomotorische Entwicklung normal verläuft (109), fallen klinisch einerseits kraniofaziale Abnormitäten, ein zierliches dreieckförmiges Gesicht, Körperasymmetrien und andere unregelmäßig auftretende Abweichungen von der Norm auf, andererseits ist das Größen- und Gewichtsdefizit in den ersten drei Lebensjahren besonders hoch (132). Im weiteren Verlauf liegt das Wachstum mit wechselnden Abständen unterhalb der dritten Perzentile, jedoch parallel zu ihr (60, 132). Nach Wollmann et al. ist der puberale Wachstumsschub im Vergleich zur Normpopulation vermindert und die mittlere Körpergröße beim Erwachsenen liegt bei $151,2 \pm 7,8$ cm für das männliche und bei $139,9 \pm 9,0$ cm für das weibliche Geschlecht. Derzeit können noch keine Aussagen über die Inzidenz als auch über die Häufigkeitsverteilung zwischen den Geschlechtern gemacht werden (132).

Auch die Ätiologie ist bislang noch ungeklärt (92): zwar existieren mehrere Theorien über die Pathogenese, doch muss letztendlich die Diagnose aufgrund klinischer Gesichtspunkte gestellt werden (132).

1.2.3 Noonan-Syndrom

Das Noonan-Syndrom ist eine Erkrankung, die sowohl das männliche als auch das weibliche Geschlecht gleichermaßen betrifft (84, 92) und mit einer Inzidenz von 1:1000 (81) beobachtet wird. Die Ätiologie ist weitgehend unbekannt; in 20% der Fälle lässt sich ein autosomal-dominanter Erbgang nachweisen (84). Zu den Symptomen zählen u. a. häufig auftretende Herzfehler, die das rechte Herz betreffen (z. B. Pulmonalstenose) und eine oft zu beobachtende leichte bis mittelschwere mentale Retardierung (92). Die Neugeborenen zeigen eine der Norm entsprechende Geburtslänge, aber während der Pubertät schreitet das Wachstum nur langsam voran und der puberale Wachstumsspur ist leicht verzögert und weniger ausgeprägt (99, 131). Bezogen auf das Lebensalter entspricht die mittlere Größe in etwa der 3. Perzentile der Normkurve und die adulte Größe für den Mann beträgt im Mittel 162,5 cm, für die Frau 152,7 cm (99).

1.2.4 Idiopathischer Kleinwuchs (Idiopathic Short Stature (ISS))

Bei dieser am häufigsten vorkommenden Form des Kleinwuchses (97) sind Ätiologie und/oder Pathogenese (noch) ungeklärt. Bevor die Diagnose 'Idiopathischer Kleinwuchs' gestellt werden kann, müssen zunächst alle weiteren für den Kleinwuchs in Frage kommenden ursächlichen Faktoren ausgeschlossen werden. ISS-Minimalkriterien umfassen ein normales Geburtsmaß, unauffällige Körperproportionen, keine chronisch-organischen Erkrankungen, emotionale Ausgeglichenheit, normalen Ernährungszustand und den Ausschluss endokrinologischer Funktionsstörungen (94). Die Wachstumsgeschwindigkeit kann normal oder verzögert sein (92). Liegt die Größe eines kleinwüchsigen Kindes innerhalb der Norm der Familienmitglieder, kann ein familiärer Kleinwuchs (FSS: familial short stature) in Betracht gezogen werden; andernfalls liegt keine familiäre Kausalität zugrunde: NFSS (non-familial short stature) (130). Durch den Eintritt der Pubertät (zeitgemäß oder retardiert) werden FSS und NFSS weiter unterteilt (94). Patienten mit FSS erreichen normalerweise ihre (unter der Norm liegende) Zielgröße, während NFSS-Patienten im Durchschnitt etwa eine halbe Standardabweichung (SD) unterhalb der Zielgröße persistieren (96).

1.3 Diagnostik des Wachstumshormonmangels

Zur Abklärung der Ätiologie und Pathogenese des Minderwuchses hat sich im Rahmen der endokrinologischen Diagnostik mittlerweile die routinemäßige Messung der IGF-I- und IGFBP-3-Serumspiegel als Screening-Methode etabliert (19, 46). Neben diesen Parametern können Stimulationstests wie z. B. Arginin- und Insulintoleranztests oder deren Kombination, Clonidin-, Glukagon- sowie L-Dopa-Stimulationstests als auch Testmethoden zur Messung der WH-Spontansekretion die Diagnosestellung eines WH-Mangels erhärten (3, 42, 98). Der Schwachpunkt sämtlicher Testverfahren liegt in dem Fehlen von "Goldstandards" (42). In unterschiedlichen Studien findet sich eine erhebliche Schwankungsbreite in den Cut-off-Werten für die WH-Peaks bei tatsächlichem Vorliegen eines WH-Mangels (WH = 4 bis 10 ng/ml) (1, 39, 46, 98, 112). In dem Bestreben, einheitliche Standards zu erzielen, müssen sowohl das pulsatile zirkadiane Sekretionsmuster des Wachstumshormons (3, 42) als auch die WH-Sekretion in Abhängigkeit von Alter, Ernährungszustand (28) und Wachstumsgeschwindigkeit (42) der Patienten Berücksichtigung finden.

Ungewissheit besteht hinsichtlich der Reliabilität und Reproduzierbarkeit des Testergebnisses und dessen Korrelation mit der Diagnose eines WH-Mangels (3, 30, 39, 42, 112). So kann es bei minderwüchsigen Patienten ohne WH-Mangel durchaus vorkommen, dass die durch einen Stimulationstest hervorgerufene WH-Sekretionsspitze Werte von 10 ng/ml im Serum nicht überschreitet (42).

1.4 Wachstumshormon [WH, "(human) growth hormone", (h)GH]

Wachstumshormon setzt sich aus 191 Aminosäuren zusammen und weist zwei intramolekulare Disulfidbrücken auf. Es besitzt ein Molekulargewicht von 21 900 D (36) und ist speziesspezifisch (60). Die Wachstumshormonsynthese und -sekretion unterliegen der Regulation durch die hypothalamischen Neuropeptide Growth Hormone-Releasing Hormone (GHRH) und Growth Hormone Release-Inhibiting Hormone (GHRH) (auch Somatostatin genannt). GHRH wirkt hierbei stimulierend, Somatostatin hemmend auf die Freisetzung des im Hypophysenvorderlappen gebildeten Wachstumshormons. Aus den Wirkungen der beiden Neuropeptide resultiert ein pulsatile Sekretionsmuster (36). Im Blut bindet Wachstumshormon an ein spezifisches Protein (GHBP) (6, 49) und entfaltet letztendlich seine Wirkung direkt auf das Epiphysenwachstum, zum größten Teil jedoch indirekt über die Somatomedine.

1.4.1 Rekombinantes humanes Wachstumshormon (rhGH)

Im Jahre 1958 gelang erstmals eine erfolgreiche Behandlung eines kleinwüchsigen Kindes mit Wachstumshormon (89). Zu dieser Zeit stellten Autopsie-Hypophysen die einzige Quelle humanen Wachstumshormons dar, was die verfügbare Menge desselben und somit die Behandlungsmöglichkeiten kleinwüchsiger Kinder in Form der GH-Substitution einschränkte (13). Die Behandlungsergebnisse waren nicht zufriedenstellend, da die erzielten Größenwerte bei mehr als 50% der Patienten das Niveau oberhalb der dritten Perzentilkurve der Normpopulation nicht erreichten (59). Weiterhin barg das auf diese Weise gewonnene Wachstumshormon das Risiko der Übertragung diverser Krankheiten, so der Creutzfeldt-Jakob Krankheit (87). Mit der Möglichkeit des Transfers des für hGH codierenden Gens in das Bakterium *Escherichia coli* (Goeddel et al., 1979) (37) wurde der Grundstein für die biosynthetische Herstellung von Wachstumshormon gelegt, welches in Deutschland seit 1987 zugelassen ist (92). Dank gentechnologischer Methoden ist man heutzutage in der Lage, GH-defizienten Kindern eine kontinuierliche Behandlung in Form einer GH-Substitution in physiologischer Dosierung zukommen zu lassen (13, 95). Um das physiologische pulsatile Sekretionsmuster endogenen Wachstumshormons möglichst genau zu imitieren (11, 51, 110), hat sich die tägliche subcutane Applikation von rhGH am Abend als am günstigsten erwiesen, zumal dadurch auch höhere GH-Peaks erzielt werden als bei entsprechendem morgendlichen Applikationsmodus (57). Vergleichbare zirkadiane GH-Plasmaspiegel lassen sich mit intramuskulären rhGH-Injektionen nicht erzielen, doch übersteigt die Bioverfügbarkeit von rhGH Werte von 60-75% wie sie bei subcutaner Verabreichung vorliegen (10), und das GH-Maximum im Plasma wird schon nach 2-3 Stunden erreicht (im Gegensatz zu 4-6 Stunden nach subcutaner Gabe) (58). Beeinträchtigungen der Therapie ergeben sich durch das Vorliegen einer GH-Resistenz, bedingt durch eine Rezeptorinsuffizienz für Wachstumshormon (Laron-Syndrom) (40, 70) und/oder durch Störungen auf der Ebene der Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktoren (IGFs) und deren Bindungsproteine (104). Ferner wurde von einem Auftreten hoher Antikörpertiter bei Verwendung bestimmter GH-Präparate berichtet (11).

Als Antwort auf die rhGH-Therapie kann es zu Therapiebeginn zu akuten Insulin-ähnlichen Wirkungen kommen, während bei Langzeittherapie erhöhte Plasmainsulinspiegel mit konsekutiver Insulinresistenz auftreten können (41). Diese gesteigerte Insulinsekretion kann sich jedoch wieder, prätherapeutisch physiologische Insulinsekretion vorausgesetzt, nach einjähriger Therapie normalisieren (23). Schädigende

Nebenwirkungen einer Behandlung mit Wachstumshormon konnten bisher durch wissenschaftliche Studien nicht belegt werden.

1.5 Insulin-like growth factors (IGFs) und deren Bindungsproteine (IGFBPs)

Unter den Wachstumsfaktoren kennt man Polypeptide, die unmittelbar wachstumsfördernd wirken. Es sind die "Insulin-like growth factors" (Insulin-ähnliche Wachstumsfaktoren) IGF-I und IGF-II. IGF-I entspricht dem Somatomedin C (15, 67). Strukturell mit dem Proinsulin verwandt, stellt IGF-I ein basisches Polypeptid dar, zusammengesetzt aus 70 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 7649 D (103). IGF-I kann heutzutage gentechnisch synthetisiert werden. Das entsprechende Gen ist auf Chromosom 12 lokalisiert. Stimulus für die Transkription des IGF-I ist die Wirkung des Wachstumshormons (WH). IGF-I wiederum entfaltet seine Wirkung über spezifische Rezeptoren (48, 71). Zu mehr als 99% sind die IGFs an spezifische Proteine (IGFBPs) gebunden (48). Von den IGF-Bindungsproteinen sind in der Literatur bislang sechs unterschiedliche Klassen beschrieben (82, 120), die mit IGFBP-1 bis IGFBP-6 bezeichnet werden (5). Diese Proteine können als Vorratsformen der Insulin-like growth factors aufgefasst werden. Sie bieten Schutz gegenüber enzymatischem Abbau und tragen somit maßgeblich zur Verlängerung der Wirkungsdauer der IGFs bei. IGFBP-3, ein Glykoprotein, besteht aus zwei Komponenten: der säurelabilen Untereinheit IGFBP-3 α (Molekulargewicht: 85 kD) sowie der säurestabilen Untereinheit IGFBP-3 β (Molekulargewicht: 40-60 kD). Die Untereinheiten bilden mit IGF-I oder -II einen hochmolekularen ternären 125-150 kD-Komplex (7). Hauptsyntheseort von IGF-I, IGF-II und IGFBP-3 stellt die Leber dar (116); in geringerem Maße sind jedoch auch Fibroblasten, Chondroblasten und Osteoblasten zur Synthese und zur autokrinen bzw. parokrinen Sekretion dieser Faktoren fähig (15, 29). Während IGF-I in der Hauptsache die Wirkung des Wachstumshormons weitervermittelt, werden die Konzentrationen von IGF-I und -II im Serum überwiegend durch IGFBP-3 bestimmt, welches nach den ersten Lebenswochen quantitativ die wichtigste Rolle der IGF-Bindungsproteine einnimmt (15).

1.6 Alkalische Phosphatase (AP)

Die alkalische Phosphatase stellt ein Enzym aus der Gruppe der Hydrolasen dar mit einem pH-Optimum von 7-8 (88), welches u. a. in Osteoblasten synthetisiert wird (61) und neben der Kallusbildung an Wachstumsprozessen beteiligt ist, wobei ein gesteigerter Knochenanbau mit einer Erhöhung der Konzentration an AP einhergeht (61). Das Enzym kommt in Leber, Knochen, Dünndarmschleimhaut und im Epithel der Gallenwege vor (88).

Tobiume et al. konnten zeigen, dass bei Kindern mit Wachstumshormonmangel, die unter Wachstumshormontherapie ein starkes Knochenwachstum aufweisen, wenige Monate nach Therapiebeginn ein signifikanter Anstieg der in den Osteoblasten gebildeten alkalischen Phosphatase im Serum (B-ALP) stattfand. Da eine Zunahme der Wachstumsrate mit einer Erhöhung der B-ALP-Konzentration einhergeht, kann diese als Indikator des Knochenwachstums angesehen und eine Vorhersage über die Effektivität der WH-Therapie gemacht werden (127). Die Korrelation zwischen WH-Therapie und konsekutivem Anstieg des B-ALP-Levels im Serum kann allerdings durch pathologisch erhöhte Werte der AP, wie sie beispielsweise bei Knochenerkrankungen und Knochenmetastasen, Erkrankungen der Leber und der Gallenwege (v. a. Verschlussikterus) vorkommen (63), verfälscht werden, was bei der Erstellung der zu untersuchenden Patientengruppen zu berücksichtigen ist.

1.7 Ziele der Studie

- Ziel 1: Darstellung der Änderungen von IGF-I, IGFBP-3 und AP im Serum während hGH-Substitution innerhalb der drei Patientengruppen
- Ziel 2: Vergleich der Änderungen der IGF-I-, IGFBP-3- und AP-Serumspiegel zwischen den drei Patientengruppen
- Ziel 3: Korrelieren die Änderungen von IGF-I, IGFBP-3 und AP mit dem Wachstum?

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Die Patienten der vorliegenden Studie

Im Rahmen der hier beschriebenen Studie wurden 70 als kleinwüchsig diagnostizierte Patienten (45 Jungen und 25 Mädchen) an der Universitäts-Kinderklinik Tübingen, Sektion Pädiatrische Endokrinologie, einer Therapie mit rekombinantem humanem Wachstumshormon (rhGH) unterzogen. WH wurde täglich subcutan appliziert. Die wöchentliche Therapiedosis betrug durchschnittlich rund 0,61 bzw. 0,59 IE/kg Körpergewicht für eine Dauer der Therapie von einem Jahr bzw. drei Jahren. Diese Studie greift insgesamt auf Daten aus ambulanten Terminen von Januar 1986 bis Februar 1999 zurück.

2.1.2 Alter zu Therapiebeginn

Der Zeitraum, in dem mit der Substitution in Form von rekombinantem humanem Wachstumshormon begonnen wurde, erstreckt sich von Januar 1986 bis September 1997. Das Alter der insgesamt 70 behandelten Patienten beträgt dabei im Durchschnitt 8,7 Jahre. Fig. 1 berücksichtigt den zahlenmäßigen Anteil der Patienten in der jeweiligen Altersklasse.

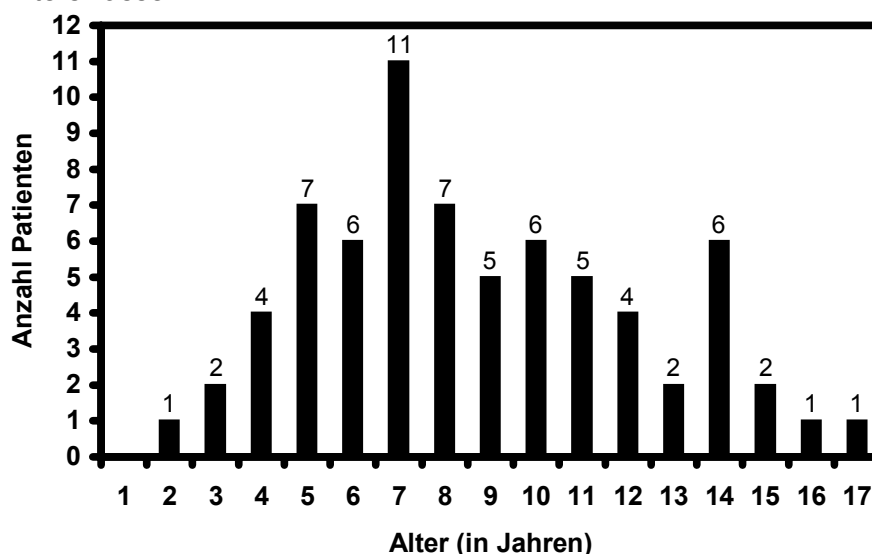


Fig. 1: Altersverteilung zu Beginn der Therapie

2.1.3 Patientengesamtgruppe und Einzelgruppen – Übersicht

Die Einteilung in drei Patientengruppen fand unter Berücksichtigung der Diagnosen 'Kleinwuchs bei organischem GHD' (Gruppe 1), 'Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom' (Gruppe 2) und 'idiopathischer Kleinwuchs (ISS) bzw. nicht klassifizierbarer Kleinwuchs' (Gruppe 3) statt. In jeder Gruppe soll der Verlauf von IGF-I, IGFBP-3 und AP über eine Therapiedauer von einem Jahr bzw. drei Jahren untersucht werden. Nach Ende des ersten Therapiejahres reduziert sich das Gesamtkollektiv um 10 Patienten.

Eine Übersicht der Patientenzahl und der Geschlechtsverteilung gemäß der Therapiedauer und der jeweiligen Diagnosestellung als auch die Gesamtzahl der untersuchten Patienten ist aus Tab. 1 ersichtlich.

Patientengruppe	Anzahl Patienten (gesamt)		Anzahl Jungen		Anzahl Mädchen	
	ein Jahr	drei Jahre	ein Jahr	drei Jahre	ein Jahr	drei Jahre
Gruppe 1	n=20	n=17	n=10	n=07	n=10	n=10
Gruppe 2	n=20	n=18	n=14	n=12	n=06	n=06
Gruppe 3	n=30	n=25	n=21	n=17	n=09	n=08
Gesamtzahl der Patienten	n=70	n=60	n=45	n=36	n=25	n=24

Tab. 1: Verteilung der Jungen und Mädchen auf die drei Gruppen und die Gesamtgruppe in Abhängigkeit der WH-Applikationsdauer

2.1.4 Die Patientengruppen im einzelnen

2.1.4.1 Gruppe 1: Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD

Zu den Patienten mit organischem GHD gehören insgesamt 20 Patienten. Die Geschlechtsverteilung männlich:weiblich liegt bei 10:10 nach einem Jahr bzw. 7:10 nach drei Jahren Therapie. Das Alter zu Therapiebeginn liegt zwischen 4,5 und 17 Jahren bei einem mittleren Alter von 11,2 Jahren. Zwölf Patienten (fünf Jungen und sieben Mädchen) litten an einem Kraniopharyngeom. Zusatzdiagnosen der Patienten mit Kraniopharyngeom sind in Tab. 2 aufgeführt, in der sich bei den Patienten mit den zugewiesenen Nummern 3, 10 und 12 die Therapie auf ein Jahr beschränkt (Mittelwert des Alters dieser 12 Patienten zu Therapiebeginn: 11,3 Jahre). Organischer GHD, der nicht auf ein Kraniopharyngeom zurückzuführen ist, sondern auf andere Faktoren wie beispielsweise bestehende Gliome bei M. v. Recklinghausen, Rhabdomyosarkomen, Germinomen und Hypophysenadenomen und die diesbezüglich durchgeführte Behandlung, treten bei den verbleibenden fünf Jungen und drei Mädchen auf (Tab. 3). Das mittlere Alter dieser Patienten beträgt zu Therapiebeginn 11,1 Jahre. Die Therapiedosis der über ein Jahr bzw. drei Jahre behandelten Patienten mit organischem GHD beträgt im Mittel ca. 0,45 bzw. 0,44 IE/kg Körpergewicht pro Woche.

Nr.	Geschlecht	Alter zu Therapiebeginn (Jahre)	Zusatzbefunde/Zusatzdiagnosen
1	m	4,7	Z. n. OP und Bestrahlung 1988; Amaurose
2	w	14,3	Z. n. OP und Bestrahlung; multiple hypothalamo-hypophysäre Ausfälle
3	m	6,8	Z. n. OP; Amaurose
4	w	12,8	Z. n. OP 1987 und 1990; VA-Shunt seit 1998
5	w	13,7	Z. n. OP 1993 und 1998
6	w	11,2	Z. n. OP; Adipositas, Skoliose
7	w	14,2	Z. n. OP
8	m	17,0	Z. n. OP mit Stauungspapille links; Diabetes insipidus, Adipositas
9	w	7,0	Z. n. OP
10	m	6,8	Z. n. OP 1990
11	w	11,4	Z. n. OP 1989
12	m	15,3	Z. n. OP

Tab. 2: Patienten mit organischem GHD und Z. n. Kraniopharyngeom-Operation

Nr.	Geschlecht	Alter zu Therapiebeginn (Jahre)	Zusatzbefunde/Zusatzdiagnosen
13	m	11,5	M. v. Recklinghausen mit Chiasmabeteiligung, Gliome im Verlauf des N. opticus, sekundäre Hypothyreose, psychomotorische Retardierung
14	m	15,6	Z. n. Dysgerminom, Z. n. Bestrahlung und Chemotherapie; hypothalamo-hypophysäre Insuffizienz, kompensierte Niereninsuffizienz mit Hypertonus
15	w	10,2	Z. n. Dysgerminom, Z. n. Bestrahlung
16	w	8,2	Z. n. Rhabdomyosarkom des Nasopharynx, Z. n. Resektion und Chemotherapie sowie Bestrahlung, Z. n. Nephrektomie links wegen Zystenniere
17	m	8,2	Hydrozephalus internus bei suprasellärer präpontiner Arachnoidalzyste, operative Fensterung und Shunt-Anlage
18	w	9,4	Panhypopituitarismus bei Z. n. Operation eines suprasellären Germinoms und Radiotherapie; Pubertas praecox, Adipositas
19	m	14,8	Hypophysenadenom, Z. n. Operation eines nekrotisierenden intrasellären Hypophysenadenoms
20	m	11,2	Z. n. Pseudopubertas praecox auf der Basis eines HCG-produzierenden Tumors (Chorio-Karzinom) der Pinealisregion; Z. n. Operation und Bestrahlung sowie Chemotherapie

Tab. 3: Patienten mit organischem GHD und Z. n. operativer Therapie

2.1.4.2 Gruppe 2: Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom

Dieser Gruppe gehören 20 Patienten an: 14 Jungen und 6 Mädchen. Im einzelnen sind dies: 12 Patienten mit Kleinwuchs, der auf eine intrauterine Wachstumsretardierung zurückgeht (männlich:weiblich = 8:4); bei zwei Jungen und zwei Mädchen lässt sich eine spezielle Form, das Silver-Russell-Syndrom, abgrenzen (Silver et al. (1953) und Russell (1954); Übersicht in Tab. 4). Acht Patienten mit Noonan-Syndrom (männlich:weiblich = 6:2; Übersicht in Tab. 5). Zu Therapiebeginn mit rhGH liegt das Alter der Patienten zwischen ca. drei und 14,3 Jahren; Mittelwert: 8,4 Jahre (7,8 Jahre bei IUGR- und SRS-Patienten, 9,4 Jahre bei Noonan-Syndrom-Patienten). Nach einem Jahr Therapie verkleinert sich die Gruppe um zwei Jungen (Nr. 12 in Tab. 4 und Nr. 5 in Tab. 5). Im Mittel nahm jeder zur Gruppe 2 zählende Patient während der Substitution mit Wachstumshormon über ein Jahr bzw. drei Jahre etwa 0,80 bzw. 0,76 IE/kg Körpergewicht pro Woche ein.

Nr.	Geschlecht	Alter zu Therapiebeginn (Jahre)	Zusatzbefunde/Zusatzdiagnosen
1	m	6,9	Neurosekretorische Dysfunktion
2	w	11,8	Silver-Russel-Syndrom; Z. n. Korrektur einer Fallotschen Tetralogie; psychomotorische Retardierung
3	m	2,9	Unklares Dysmorphie-Retardierungssyndrom; Z. n. Thrombozytopenie
4	m	4,7	Frühgeborenes der 28. SSW, Z. n. Langzeitbeatmung, bronchopulmonale Dysplasie, statomotorische Entwicklungsretardierung
5	m	13,2	(V. a.) Silver-Russel-Syndrom
6	w	7,7	Silver-Russel-Syndrom
7	m	8,3	Zweites von Drillingen; Ductusligatur, Dystrophie
8	w	8,2	Drillingsfrühgeborenes; Mikrozephalie, Dystrophie, allgemeine Entwicklungsverzögerung
9	m	5,0	Frühgeborenes, Z. n. Gaumenspalte, Schalleitungsschwerhörigkeit beidseits mit Sprachentwicklungsverzögerung
10	m	6,1	partieller Wachstumshormonmangel
11	w	9,2	—
12	m	9,5	Silver-Russel-Syndrom; multiple Dysmorphien: Oligodaktylie links, Ulna-Aplasie, Streckhemmung im linken Ellenbogengelenk, Pterygium

Tab. 4: Patienten mit Kleinwuchs bei IUGR und SRS

Nr.	Geschlecht	Alter zu Therapiebeginn (Jahre)	Zusatzbefunde/Zusatzdiagnosen
1	m	4,2	Z. n. Operation einer Pulmonalstenose
2	w	9,9	Z. n. ASD-Korrektur
3	m	14,3	—
4	m	7,0	Teilleistungsschwäche, Aufmerksamkeitsstörung, Hyperaktivität; V. a. offenes Foramen ovale
5	m	9,5	Pulmonalstenose rechts (ohne klinische Bedeutung)
6	m	11,8	Milde Aortenisthmusstenose
7	m	10,2	Partieller Gonadotropinmangel, Arachnoidalzyste
8	w	8,7	—

Tab. 5: Patienten mit Noonan-Syndrom

2.1.4.3 Gruppe 3: ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs

Anfang der Therapie sind die Patienten zwischen 1,6 und 14 Jahre alt. Im Mittel wird die Therapie im Alter von 7,2 Jahren aufgenommen. Ein Überblick mit den angeführten Zusatzbefunden bzw. Zusatzdiagnosen ist in Tab. 6 festgehalten. Bei vier Jungen und einem Mädchen (Zuordnung der Nummern 4, 18, 23, 24 und 26 in Tab. 6.1 und 6.2) wurde die Therapie lediglich über ein Jahr durchgeführt, bei den anderen Patienten über drei Jahre. Während einem Jahr bzw. drei Jahren wurde den Patienten eine mittlere Dosis von ca. 0,57 bzw. 0,56 IE Wachstumshormon pro Kilogramm Körpergewicht und Woche verabreicht.

Nr.	Geschlecht	Alter zu Therapiebeginn (Jahre)	Zusatzbefunde/Zusatzdiagnosen
1	m	5,02	—
2	w	3,81	—
3	m	5,95	Nierenhyperplasie; große supraselläre Cisternen
4	w	8,27	—
5	m	4,34	Geringe Hypoplasie der Adenohypophyse; V. a. Asperger-Syndrom, intellektuelle Behinderung
6	w	6,70	—
7	w	9,59	Unklares Dysmorphie-Retardierungssyndrom, Adipositas per magna, Z. n. Pubertas praecox
8	m	7,34	Entwicklungsverzögerung, V. a. Kowarski-Syndrom
9	m	1,67	—
10	m	11,04	Rheumatoide Arthritis
11	w	3,19	Schwächige Hypophyse, V. a. Arnold-Chiari-Malformation Grad I
12	m	6,71	—
13	m	13,95	Humoraler Immundefekt, psychomotorische Retardierung, Zapfen-Stäbchen-Degeneration, Myopie, Astigmatismus
14	w	5,36	Zyste der Glandula pinealis mit diskreter Impression der Vierhügelplatte
15	m	6,87	früh-normale Pubertät

Tab. 6.1: Erste Hälfte der Patienten mit ISS und nicht klassifizierbarem Kleinwuchs

Nr.	Geschlecht	Alter zu Therapiebeginn (Jahre)	Zusatzbefunde/Zusatzdiagnosen
16	m	6,91	familiärer Kleinwuchs
17	m	7,79	—
18	m	10,70	—
19	m	7,38	Dysproportionierter Kleinwuchs
20	w	8,63	Familiärer Kleinwuchs
21	m	5,71	Z. n. Ureterneueinpflanzung und Orchidopexie beidseits, Z. n. offener Komissurotomie einer valvulären Pulmonalstenose, Pulmonalinsuffizienz, Hodenhochstand links
22	m	4,75	—
23	m	5,41	—
24	m	5,92	—
25	w	13,54	—
26	m	5,73	Z. n. Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Z. n. Aortenisthmusstenose, Entwicklungsverzögerung
27	m	10,31	—
28	w	5,62	Z. n. exogen allergischer Alveolitis, diverse Sensibilisierungen
29	m	12,16	—
30	m	4,31	—

Tab. 6.2: Zweite Hälfte der Patienten mit ISS und nicht klassifizierbarem Kleinwuchs

2.1.5 Durchschnittliche wöchentliche hGH-Dosis der über ein Jahr und über drei Jahre therapierten Patienten

Die Gabe von rekombinantem synthetischem Wachstumshormon verschiedener Hersteller erfolgte regelmäßig und kontinuierlich, ohne Unterbrechung, über ein Jahr bzw. über drei Jahre. Folgende Präparate kamen zum Einsatz: Genotropin, Norditropin, Humatrope, Saizen und Somatonorm. Die mittleren Dosen (in mg/kg Körpergewicht) sind für jede der drei Patientengruppen den zuvor aufgeführten Abschnitten zu entnehmen (Punkte 2.1.4.1 bis 2.1.4.3).

2.1.6 Zusätzliche Medikation

Erweiterte Hormonsubstitution:

Neben der Substitutionstherapie mit rhGH erfolgte bei einigen der 70 Patienten eine zusätzliche Substitution mit Hormonen wie Thyroxin, Hydrocortison, Desmopressin, Testosteron und Estradiol (Tab. 7).

		Anzahl Patienten		
		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Anzahl Patienten (gesamt)		20	20	30
Anzahl Patienten mit Hormonsubstitutionstherapie (kein rhGH!)		16	–	3
Hormon	Substitution von			
Thyroxin (T4)	T4	16	–	3
Hydrocortison (HC)	ACTH	13	–	–
Desmopressin (DDAVP)	ADH	10	–	–
Testosteron (T)	T	3	–	–
Estradiol (E2)	E2	9	–	–

Tab. 7: Anzahl der mit weiteren Hormonen therapierten Patienten (unter gleichzeitiger rhGH-Substitution) innerhalb der einzelnen Gruppen

2.1.7 Schwangerschaft, Geburt und Daten zur Neugeborenenperiode

2.1.7.1 Gestationsalter

Die Schwangerschaftsdauer betrug bei 35 Patienten (50%) 40 Wochen. Bei 13 Patienten (18,6%) wurden diese 40 Wochen überschritten (41 Wochen bei sieben und 42 Wochen bei sechs Patienten). Zwei Patienten wurden in der 39., neun in der 38. und drei in der 37. Woche entbunden. Frühe Entbindungen (11,4%) erfolgten bei jeweils einem Patienten in der 35., 33., 32. und 31. und bei vier Patienten bereits in der 28. Schwangerschaftswoche.

2.1.7.2 Beschreibung des Geburtsmodus

Bei 55 Patienten verlief die Entbindung spontan vaginal, wobei in einem Fall ein vorzeitiger Plazentasprung, im anderen eine Plazentainsuffizienz, in einem weiteren eine Nabelschnurumschlingung vorkamen und eine Patientin als Zwillingenfrühgeborenes zur Welt kam. Zwei Patienten wurden nach medikamentöser Einleitung entbunden. Eine Sectio wurde bei 15 Patienten durchgeführt, bei einem wegen vorzeitiger Plazentaablösung, bei einem anderen wegen Plazentainsuffizienz, bei zwei aufgrund einer Mehrlingsgeburt, bei einem weiteren wegen Erregerübertragung durch die Mutter, bei einem Patienten aufgrund pathologischem Kardiotokogramm und in einem Fall zwingen auftretende Blutungen und bei drei Patienten ein relatives Missverhältnis zu dieser Vorgehensweise. Bei weiteren fünf Patienten sind keine Ursachen für die Sectio bekannt.

2.1.7.3 Geburtsgröße und Geburtsgewicht

Die Normwerte für die Geburtsgröße und das Geburtsgewicht wurden entsprechend den Normwerten nach Niklasson et al. (1991) (80) in Abhängigkeit von Geschlecht und Gestationsalter berechnet und der Normbereich auf \pm zwei Standardabweichungen festgelegt. Die Anzahl der Patienten mit jeweiliger perinataler Körpergröße und Gewichtsklasse ist in der folgenden Darstellung angegeben. In den unter Punkt 2.1.8 aufgeführten Übersichtstabellen (Tab. 8 bis Tab. 15) sind Angaben über die Standard-Deviation-Scores dieser Parameter aufgeführt.

Geburtsgröße (in cm)	Anzahl Patienten	Darstellung der Verteilung der Patienten auf die einzelnen Körperlängen und Gewichtsspannen zum Zeitpunkt der Geburt.	
		Geburtsgröße (in cm)	Geburtsgewicht (in g)
28	1	5	<1000
30	3	3	1000-2000
33,5	1	10	2000-2500
37	1	15	2500-3000
40	1	26	3000-3500
43	1	9	3500-4000
44	1	2	>4000
45	3		
46	3		
47	3		
47,5	1		
48	6		
49	9		
50	10		
51	6		
52	14		
54	5		
55	1		

2.1.8 Grunddaten der Patientengesamtgruppe und der Gruppen 1, 2 und 3

Im folgenden werden die Übersichtstabellen der Grunddaten der Patientengesamtgruppe und der Gruppen 1, 2 und 3 mit jeweils ein- bzw. dreijähriger Therapiedauer aufgeführt. In die Grunddaten wurden neben dem Alter zu Therapiebeginn, Stimulationstest-Maximum und dem SDS von Geburtsgröße und -gewicht das Gestationsalter und die Zielgröße sowie der SDS der Größe zu Therapiebeginn, der Zielgröße und deren Differenz gemäß den Normwerten nach Prader und Tanner einbezogen. Für die genannten Parameter wurden dann jeweils der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median sowie der kleinste und größte Wert berechnet.

2.1.8.1 Gesamtzahl der Patienten

Alle Patienten n=70	Einheit	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Kleinster Wert	Größter Wert
Alter zu Therapiebeginn	[Jahre]	8,7	3,53	8,2	1,7	17,0
Stimulationstest-Maximum	[ng/ml]	17,9	13,50	17,2	0,7	78,5
Geburtsgröße	[SDS]	-0,50	1,68	0,01	-5,79	2,74
Geburtsgewicht	[SDS]	-1,04	1,37	-0,86	-5,35	1,98
Gestationsalter	[Wochen]	38,8	3,37	40,0	28,0	42,0
Zielgröße	[cm]	170,9	7,59	170,4	149,5	187,3
Zielgröße Pr	[SDS]	-0,33	0,96	-0,24	-3,12	1,68
Zielgröße Ta	[SDS]	0,12	0,97	0,20	-2,76	2,05
Größe Therapiebeginn Pr	[SDS]	-2,93	1,17	-3,01	-5,59	1,45
Größe Therapiebeginn Ta	[SDS]	-2,28	1,11	-2,24	-5,02	1,86
TB Pr – Größe ZG Pr	[SDS]	-2,60	0,21	-2,77	-2,47	-0,23
TB Ta – Größe ZG Ta	[SDS]	-2,39	0,14	-2,44	-2,26	-0,19

Tab. 8: Daten der über ein Jahr therapierten Patienten

Alle Patienten n=60	Einheit	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Kleinster Wert	Größter Wert
Alter zu Therapiebeginn	[Jahre]	8,7	3,62	8,2	1,7	17,0
Stimulationstest-Maximum	[ng/ml]	17,4	13,24	16,4	0,7	78,5
Geburtsgröße	[SDS]	-0,48	1,63	0,01	-5,79	2,74
Geburtsgewicht	[SDS]	-0,99	1,30	-0,84	-3,95	1,98
Gestationsalter	[Wochen]	38,5	3,56	40,0	28,0	42,0
Zielgröße	[cm]	170,0	7,03	170,0	149,5	183,0
Zielgröße Pr	[SDS]	-0,39	0,90	-0,27	-3,12	1,68
Zielgröße Ta	[SDS]	0,06	0,91	0,13	-2,76	2,05
Größe Therapiebeginn Pr	[SDS]	-2,93	1,12	-3,06	-4,99	1,45
Größe Therapiebeginn Ta	[SDS]	-2,28	1,06	-2,25	-4,65	1,86
TB Pr – Größe ZG Pr	[SDS]	-2,55	0,22	-2,79	-1,87	-0,23
TB Ta – Größe ZG Ta	[SDS]	-2,33	0,15	-2,38	-1,90	-0,19

Tab. 9: Daten der über drei Jahre therapierten Patienten

2.1.8.2 Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD (Gruppe 1)

Patienten der Gruppe 1 n=20	Einheit	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Kleinster Wert	Größter Wert
Alter zu Therapiebeginn	[Jahre]	11,2	3,47	11,3	4,7	17,0
Stimulationstest-Maximum	[ng/ml]	4,1	4,26	1,7	0,7	15,4
Geburtsgröße	[SDS]	0,81	1,18	0,80	-2,11	2,74
Geburtsgewicht	[SDS]	-0,25	0,99	-0,34	-2,44	1,98
Gestationsalter	[Wochen]	39,8	1,24	40,0	37,0	42,0
Zielgröße	[cm]	172,3	8,60	172,0	158,5	187,3
Zielgröße Pr	[SDS]	0,16	0,65	0,18	-1,03	1,35
Zielgröße Ta	[SDS]	0,61	0,67	0,69	-0,62	1,91
Größe Therapiebeginn Pr	[SDS]	-2,03	1,48	-2,29	-4,99	1,45
Größe Therapiebeginn Ta	[SDS]	-1,54	1,42	-1,85	-4,65	1,86
TB Pr – Größe ZG Pr	[SDS]	-2,19	0,82	-2,47	-3,96	0,10
TB Ta – Größe ZG Ta	[SDS]	-2,15	0,75	-2,54	-4,04	-0,05

Tab. 10: Daten der über ein Jahr therapierten Patienten

Patienten der Gruppe 1 n=17	Einheit	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Kleinster Wert	Größter Wert
Alter zu Therapiebeginn	[Jahre]	11,5	3,28	11,4	4,7	17,0
Stimulationstest-Maximum	[ng/ml]	4,5	4,51	1,6	0,7	15,4
Geburtsgröße	[SDS]	0,70	1,19	0,70	-2,11	2,74
Geburtsgewicht	[SDS]	-0,30	1,03	-0,48	-2,44	1,98
Gestationsalter	[Wochen]	39,8	1,35	40,0	37,0	42,0
Zielgröße	[cm]	170,6	7,99	169,5	158,5	183,0
Zielgröße Pr	[SDS]	0,08	0,64	0,15	-1,03	1,00
Zielgröße Ta	[SDS]	0,52	0,64	0,65	-0,62	1,38
Größe Therapiebeginn Pr	[SDS]	-2,13	1,51	-2,31	-4,99	1,45
Größe Therapiebeginn Ta	[SDS]	-1,64	1,44	-1,87	-4,65	1,86
TB Pr – Größe ZG Pr	[SDS]	-2,20	0,87	-2,46	-3,96	0,45
TB Ta – Größe ZG Ta	[SDS]	-2,16	0,80	-2,52	-4,04	0,47

Tab. 11: Daten der über drei Jahre therapierten Patienten

2.1.8.3 Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom (Gruppe 2)

Patienten der Gruppe 2 n=20	Einheit	Mittel- Wert	Standard- abweichung	Median	Kleinster Wert	Größter Wert
Alter zu Therapiebeginn	[Jahre]	8,4	3,02	8,4	2,9	14,3
Stimulationstest-Maximum	[ng/ml]	26,2	16,18	21,9	10,6	78,5
Geburtsgröße	[SDS]	-2,10	1,79	-2,02	-5,79	1,19
Geburtsgewicht	[SDS]	-2,06	1,46	-1,84	-5,35	0,23
Gestationsalter	[Wochen]	37,0	4,65	39,0	28,0	42,0
Zielgröße	[cm]	170,9	7,85	172,6	156,5	187,0
Zielgröße Pr	[SDS]	-0,46	0,96	-0,18	-3,12	1,30
Zielgröße Ta	[SDS]	-0,01	0,99	0,29	-2,76	1,86
Größe Therapiebeginn Pr	[SDS]	-3,51	0,85	-3,35	-5,59	-2,17
Größe Therapiebeginn Ta	[SDS]	-2,84	0,91	-2,64	-5,02	-1,59
TB Pr – Größe ZG Pr	[SDS]	-3,06	-0,11	-3,17	-2,47	-3,48
TB Ta – Größe ZG Ta	[SDS]	-2,83	-0,08	-2,92	-2,26	-3,46

Tab. 12: Daten der über ein Jahr therapierten Patienten

Patienten der Gruppe 2 n=18	Einheit	Mittel- wert	Standard- abweichung	Median	Kleinster Wert	Größter Wert
Alter zu Therapiebeginn	[Jahre]	8,3	3,17	8,1	2,9	14,3
Stimulationstest-Maximum	[ng/ml]	25,3	16,22	21,9	10,6	78,5
Geburtsgröße	[SDS]	-2,01	1,74	-2,02	-5,79	1,19
Geburtsgewicht	[SDS]	-2,00	1,20	-1,84	-3,95	-0,11
Gestationsalter	[Wochen]	36,5	4,68	38,0	28,0	41,0
Zielgröße	[cm]	169,7	7,13	168,9	156,5	180,7
Zielgröße Pr	[SDS]	-0,56	0,91	-0,18	-3,12	0,39
Zielgröße Ta	[SDS]	-0,12	0,93	0,29	-2,76	0,91
Größe Therapiebeginn Pr	[SDS]	-3,47	0,67	-3,35	-4,88	-2,61
Größe Therapiebeginn Ta	[SDS]	-2,78	0,74	-2,64	-4,34	-1,94
TB Pr – Größe ZG Pr	[SDS]	-2,91	-0,24	-3,17	-1,76	-3,00
TB Ta – Größe ZG Ta	[SDS]	-2,67	-0,20	-2,92	-1,58	-2,85

Tab. 13: Daten der über drei Jahre therapierten Patienten

**2.1.8.4 ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs
(Gruppe 3)**

Patienten der Gruppe 3 n=30	Einheit	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Kleinster Wert	Größter Wert
Alter zu Therapiebeginn	[Jahre]	7,2	2,98	6,7	1,7	13,9
Stimulationstest-Maximum	[ng/ml]	21,5	7,66	20,0	7,4	37,4
Geburtsgröße	[SDS]	-0,31	0,86	0,01	-2,21	1,16
Geburtsgewicht	[SDS]	-0,89	1,13	-0,93	-3,28	1,25
Gestationsalter	[Wochen]	39,3	2,92	40,0	28,0	42,0
Zielgröße	[cm]	170,0	6,78	169,9	149,5	185,5
Zielgröße Pr	[SDS]	-0,58	1,04	-0,56	-2,56	1,68
Zielgröße Ta	[SDS]	-0,14	1,04	-0,13	-2,12	2,05
Größe Therapiebeginn Pr	[SDS]	-3,15	0,74	-3,31	-4,47	-1,13
Größe Therapiebeginn Ta	[SDS]	-2,40	0,69	-2,57	-3,67	-0,60
TB Pr – Größe ZG Pr	[SDS]	-2,57	-0,30	-2,75	-1,91	-2,81
TB Ta – Größe ZG Ta	[SDS]	-2,26	-0,35	-2,44	-1,56	-2,65

Tab. 14: Daten der über ein Jahr therapierten Patienten

Patienten der Gruppe 3 n=25	Einheit	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Kleinster Wert	Größter Wert
Alter zu Therapiebeginn	[Jahre]	7,1	3,14	6,7	1,7	13,9
Stimulationstest-Maximum	[ng/ml]	20,6	7,35	19,6	7,4	37,4
Geburtsgröße	[SDS]	-0,17	0,77	0,06	-2,21	1,16
Geburtsgewicht	[SDS]	-0,73	1,11	-0,68	-3,14	1,25
Gestationsalter	[Wochen]	39,1	3,16	40,0	28,0	42,0
Zielgröße	[cm]	169,7	6,54	170,3	149,5	178,5
Zielgröße Pr	[SDS]	-0,58	0,96	-0,54	-2,56	1,68
Zielgröße Ta	[SDS]	-0,13	0,95	-0,13	-2,12	2,05
Größe Therapiebeginn Pr	[SDS]	-3,10	0,75	-3,28	-4,18	-1,13
Größe Therapiebeginn Ta	[SDS]	-2,35	0,71	-2,66	-3,37	-0,60
TB Pr – Größe ZG Pr	[SDS]	-2,52	-0,21	-2,74	-1,62	-2,81
TB Ta – Größe ZG Ta	[SDS]	-2,21	-0,25	-2,52	-1,26	-2,65

Tab. 15: Daten der über drei Jahre therapierten Patienten

2.1.9 Stimulations- und Spontansekretionstests der drei Patientengruppen

Als Stimulationstests werden die Argininbelastungs- und Insulintoleranztests zusammengefasst. Grenze für die hGH-Maxima: 10 ng/ml, für die mittlere spontane hGH-Sekretion: 3,5 ng/ml. Jedes Histogramm zeigt die Tests einer Gruppe für jeden einzelnen Patienten anhand von Balken mit zugehöriger Legende. Gr. 1: Ju: Nr. 1-10, Mä: Nr. 11-20; Gr. 2: Ju: Nr. 1-14, Mä: Nr. 15-20; Gr. 3: Ju: Nr. 1-21, Mä: Nr. 22-30.

Fig. 2a: Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD (Gruppe 1)

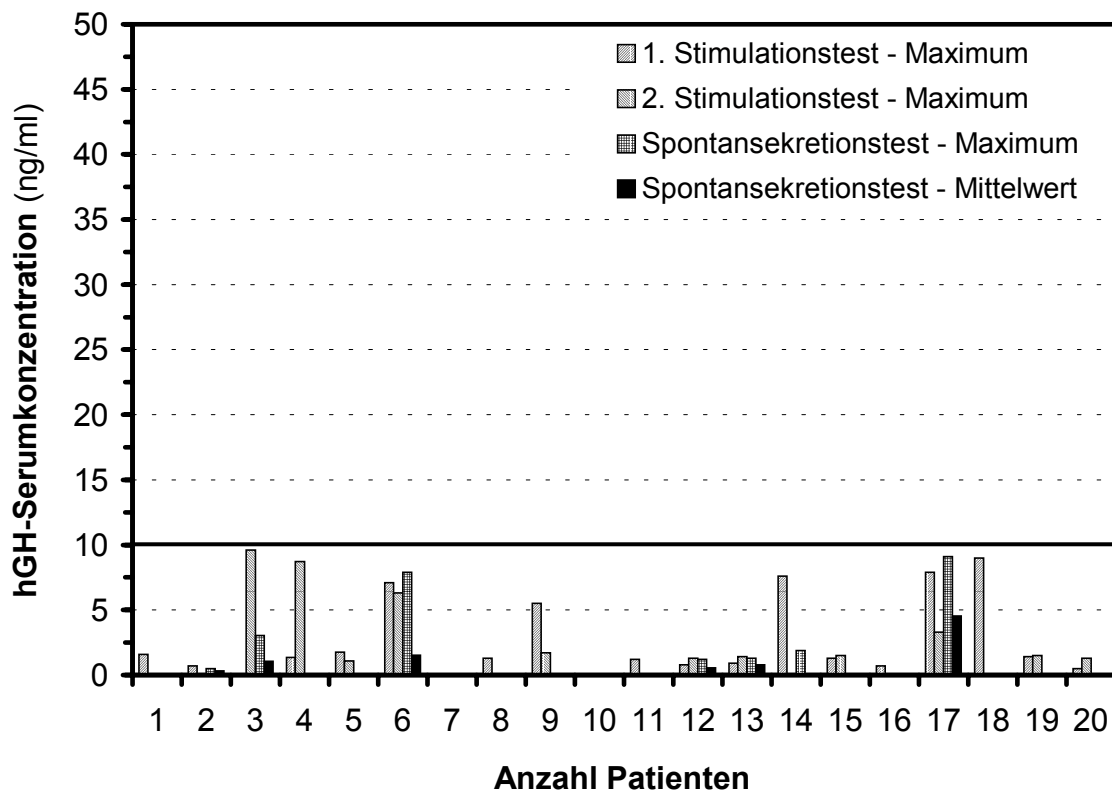


Fig. 2b: Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom (Gruppe 2)

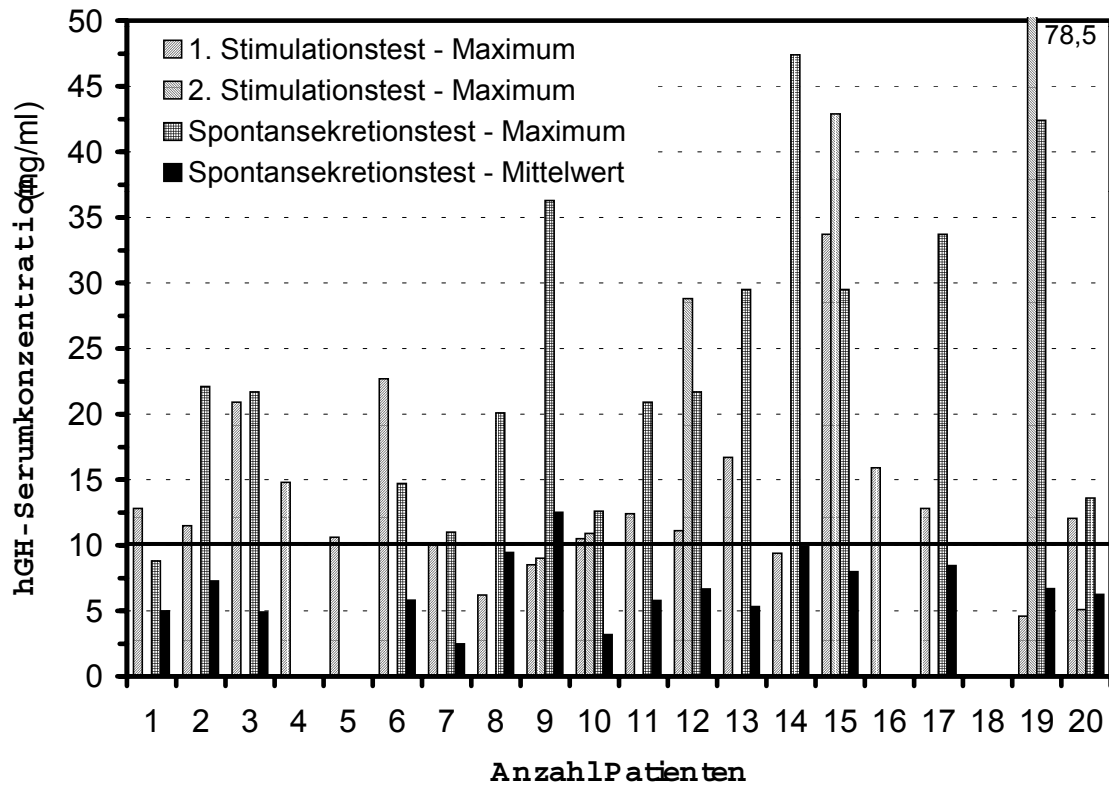
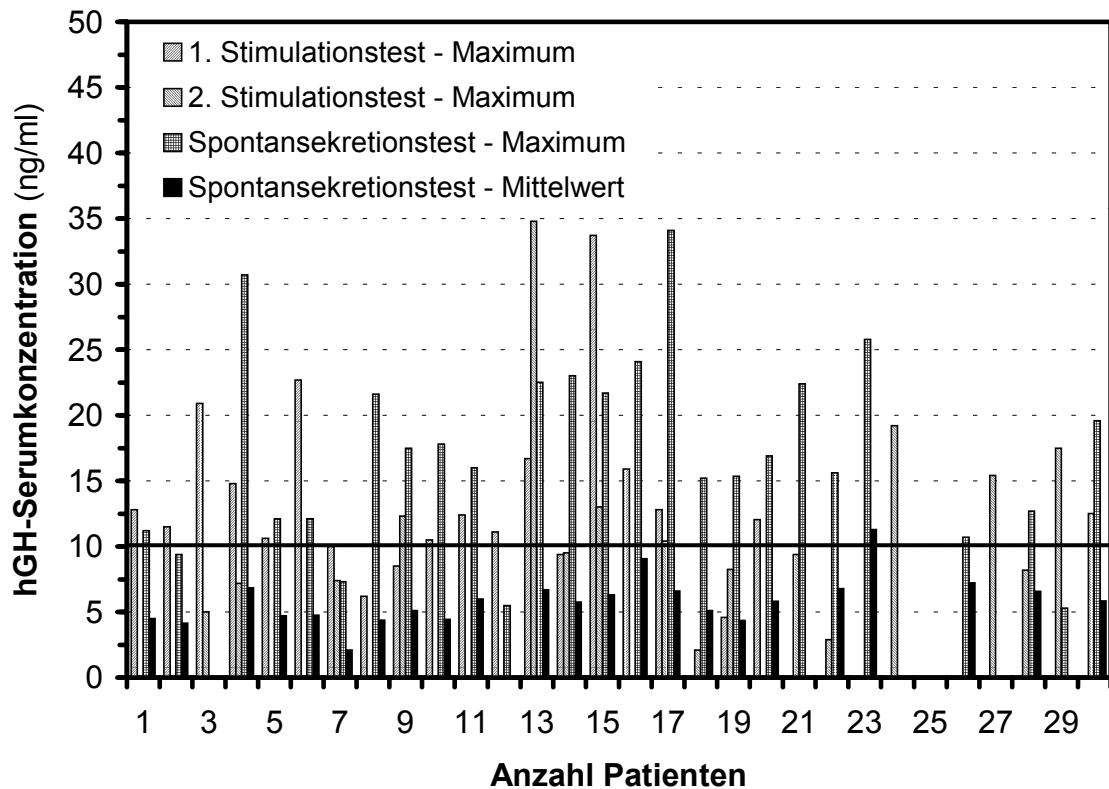


Fig. 2c: ISS-Patienten und Pat. mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs (Gr. 3)



2.2 Messung und Berechnung auxologischer Parameter

2.2.1 Bestimmung der Körpergröße

Bis zur Vollendung des zweiten Lebensjahres wird die Körpergröße am liegenden Patienten gemessen. Danach kommt das Ulmer Stadiometer nach Prof. Heinze zum Einsatz. Der barfüßige und aufrecht stehende Patient muss dabei den Kopf so halten, dass die Nasenspitze und beide Ohrläppchen in einer gedachten horizontalen Ebene liegen. Nach dreimaliger Messung der Größe auf eine Nachkommastelle genau wird der entsprechende Mittelwert in Zentimetern festgehalten.

2.2.2 Berechnung der Zielgröße

Als Zielgröße wird die theoretisch erreichbare Körpergröße im Erwachsenenalter (Verknöcherung der Epiphysenfugen!) in Abhängigkeit der Größe der Eltern verstanden. Mit Rücksichtnahme auf das Geschlecht lauten die Berechnungen (123) wie folgt:

Zielgröße (Jungen) = (Größe (cm) Mutter + Größe (cm) Vater) / 2 + 6,5 cm

Zielgröße (Mädchen) = (Größe (cm) Mutter + Größe (cm) Vater) / 2 - 6,5 cm

Unter Punkt 2.1.8 sind in den Übersichtstabellen für die Gesamtheit der Patienten sowie für die einzelnen Patientengruppen Angaben zur Zielgröße, unter Anlehnung an die Normwerte nach Prader bzw. Tanner/Whitehouse, aufgestellt.

2.2.3 Ermittlung des Körpergewichts

Zunächst muss sich der Patient seiner Kleidung bis auf die Unterwäsche entledigen. Weiterhin muss neben der geforderten exakten Eichung der Waage der Patient dazu angehalten werden, während der Messung so regungslos wie möglich zu verweilen. Entsprechend der Körpergröße (in cm) wird das Körpergewicht (in kg) auf eine Nachkommastelle genau angegeben.

2.2.4 Body Mass Index (BMI)

Das Verhältnis zwischen dem Körpergewicht in kg und dem Quadrat der Körpergröße in m² und dessen Abweichung von der altersentsprechenden Normpopulation wird durch den Body Mass Index beschrieben.

2.3 Überblick der eingesetzten Reagenzien

☞ RIA-Puffer:

- 0,05 mol/l Natriumphosphat (7,1 g/l $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; 1,35 g/l $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$)
- 0,10 mol/l NaCl (5,83 g/l), 0,05 % NaN_3
- 0,2 % fettsäure-freies BSA und 0,1 % Triton X-100
- Einstellung mit 2 N NaOH auf pH 7,4

☞ Kaninchen-Gammaglobulin-Lösung:

- 50 µg/ml Kaninchengammaglobulin in RIA-Puffer

☞ Kaninchen-anti-hGH-Serum:

- Herstellung: Prof. Ranke, Hormonlabor der Kinderklinik Tübingen

☞ Polyklonales Kaninchen IGF-I bzw. IGFBP-3-Antiserum

- hergestellt über die Immunisierung von weißen Neuseeland-Kaninchen mit 100 µg rhIGF-I bzw. nativem hIGFBP-3

☞ Chloramin T-Lösung:

- 10 mg in 50 ml Ampuwa, frisch angesetzt

☞ Tracer:

- Iodierung der Messgröße (rhGH, rhIGF-I, rhIGFBP-3, AP) mit ^{125}I durch die modifizierte Chloramin-T-Methode (52) zum entsprechenden radioaktiv markierten Komplex.

☞ Präzipitationsreagenz:

- Ziegen-anti-Kaninchen-Immunglobulin-Serum und
- Polyethylenglykol (PEG; 4 %ig, Temperatur: 4°C)
in einem Mischungsverhältnis von 1:160 (frisch verdünnt)

2.4 Laborparameter

2.4.1 Prinzip der Parameter-Bestimmung: Radioimmunoassay (RIA)

Im Vergleich zu herkömmlichen chemischen Verfahren erlauben es Radioimmunoassays, selbst kleinste Substanzmengen zu bestimmen. Im Mittelpunkt steht die Antigen-Antikörperreaktion. Für ein aussagekräftiges Ergebnis müssen die Mengen an radioaktiv markiertem Antigen und spezifischen Antikörpern vor Beginn der Assay-Durchführung genau definiert werden. Polyklonale als auch monoklonale Antikörper können eingesetzt werden, wobei jeweils die Forderung nach hoher Spezifität und hoher Affinität für das zu bestimmende Antigen erhoben wird (15). Genutzt wird die Konkurrenz des ^{125}I -markierten Antigens mit der zu bestimmenden, als unmarkiertes Antigen fungierenden Untersuchungsgröße um eine begrenzte Anzahl an Antikörperbindungsstellen. Je höher der Gehalt der zu analysierenden Substanz in der Serumprobe ist, desto weniger ^{125}I -markiertes Antigen wird von dem zugefügten Antikörper gebunden. Das am Antikörper gebundene Antigen mit Signalaktivität verhält sich umgekehrt proportional zu der unbekanntem Menge des zu ermittelnden Analyten. Die Abtrennung von Antikörper-gebundenem und freiem radioaktiv-markiertem Antigen kommt durch das Hinzufügen eines zweiten Antikörpers im Überschuss zustande (Doppelantikörpermethode). Dieser ist gegen den F_c -Abschnitt des ersten Antikörpers gerichtet, sodass sich nach einer gewissen Inkubationszeit schließlich ein Doppelantikörper-Antigen-Komplex bildet. Dieser Komplex wird durch Zentrifugieren abgetrennt, das ungebundene Antigen wird dekantiert und die Radioaktivität des im Teströhrchen verbleibenden Präzipitats im Gamma-Zähler gemessen. Anhand bekannter Konzentrationen mit den jeweils zugehörigen Aktivitäten des Analyten kann eine Eichkurve erstellt und so auf die Konzentration des interessierenden Antigens im Serum geschlossen werden (125).

Hinsichtlich der eingesetzten Chemikalien beziehen sich sämtliche Angaben in den folgenden Beschreibungen der Versuchsdurchführung des jeweiligen Untersuchungsparameters, wenn nicht extra vermerkt, auf die unter Punkt 2.3 aufgelisteten Reagenzien.

2.4.2 Versuchsablauf und Messung von hGH

Radioimmunoassays versetzen den Endokrinologen heutzutage in die Lage, die Konzentration von hGH im Blut aus den angewendeten Stimulations- (Arginin, Insulin) und Spontansekretionstests anzugeben (4). Von den einzelnen in den Tests gewonnenen Serumproben wurden jeweils 50 µl mit 100 µl Kaninchen-anti-hGH-Serum versetzt und anschließend im Verhältnis 1:10 000 mit Kaninchen-Gammaglobulin-Lösung verdünnt. Die Zugabe von 100 µl des ¹²⁵I-hGH-Tracers (Firma DPC-Biermann GmbH, Bad Nauheim, Deutschland), verdünnt mit Assay-Puffer auf 15 000 cpm, komplettierte den Ansatz und nach ordentlicher Durchmischung folgte die 24stündige Inkubation bei 4°C. Nach diesem Zeitraum wurde der Ansatz nach Mischung mit 500 µl Präzipitationsreagenz für eine Stunde bei 4°C inkubiert. Nach der anschließenden 15minütigen Zentrifugation bei 3800 rpm, dem Absaugen des Überstandes, der Spülung mit 1 ml deionisiertem Wasser (4°C) und der Wiederholung der Zentrifugation (5 Minuten) und des Absaugens konnte schließlich die Messung des Präzipitats im Gammazähler vorgenommen werden (Angabe der Ergebnisse in ng/ml).

Standard

Als Internationaler Standard fungierte das Referenzserum IRP 80/505 mit Standard 8 = 50 ng/ml.

2.4.3 Durchführung der Tests zur Bestimmung der Serumspiegel von IGF-I, IGFBP-3 und AP

2.4.3.1 Die Bestimmung des IGF-I-Serumspiegels

Die Festlegung der Messergebnisse basiert auf einem Doppelantikörper-RIA als Bestimmungsmethode (16). Um ein aussagekräftiges Ergebnis zu bekommen, muss das unter physiologischen Verhältnissen zu 99% in der an Bindungsproteine gekoppelten Form vorkommende IGF-I in die ungebundene, freie Form überführt werden (15). Für die zunächst durchzuführende Dissoziation des IGF/IGFBP-Komplexes in saurem Milieu (pH < 3) stehen diverse Maßnahmen zur Verfügung. Ein im Anschluss weiterer wichtiger Schritt liegt darin, die erneute Assoziation von IGF-I und dessen Bindungsproteinen zu verhindern, hier geschehen durch die angewendete funktionelle

Separation': die Bindungsstellen der IGF-BPs werden im Falle des IGF-I-Assays durch Zugabe von IGF-II im Überschuss besetzt (IGFBP-geblockter IGF-I-RIA).

Vorgehen und Messung

Nach der Überführung von IGF-I in die messbare Form entsprach das weitere Vorgehen den anderen Assays unter Verwendung der entsprechenden Reagenzien (s. unter 2.3). Die verwendeten RIA-Komponenten wurden im Hormonlabor der Kinderklinik Tübingen zusammengestellt. Auch hier erfolgte die Angabe der Ergebnisse in ng/ml.

Standard

Verwendung fand rIGF-I der Firma Pharmacia (Kabi Peptidhormone, Erlangen, Deutschland) mit Standard 7 = 500 pg/100 µl.

2.4.3.2 Die Bestimmung des IGFBP-3-Serumspiegels

Als quantitative Nachweismethode fand ebenfalls ein Doppelantikörper-RIA Anwendung. Die Reinigung des hIGFBP-3 vollzog sich nach speziellen hauseigenen Auszugverfahren.

Vorgehen und Messung

Für die Messung der IGFBP-3-Konzentration im Serum erfolgte zunächst eine Verdünnung von 5 µl Patientenserum mit RIA-Puffer im Verhältnis 1:50. 100 µl der Verdünnung von Kaninchen-anti-IGFBP-3-Serum mit Kaninchen-Gammaglobulin-Lösung auf 1:7000 wurden mit 100 µl der verdünnten Serumprobe und 100 µl des ¹²⁵I-IGFBP-3-Tracers (Mediagnost, Tübingen, Deutschland) versetzt und gemischt. Die Inkubation erstreckte sich über 48 h bei 4°C. Das weitere Vorgehen nach Hinzufügen von 500 µl Präzipitationsreagenz verlief in analoger Weise zu den in den vorangegangenen Abschnitten beschriebenen Assays (s. a. unter 2.4.2). Die Messwerte dieses Parameters werden in ng/ml angegeben.

Standard

Standard: Lyophilisierte Serumpoolverdünnung mit Standard 7 = 4 ng/100 µl.

Sensitivität des IGFBP-3-Assays

Die Sensitivität des Assays liegt bei 1 ng/ml.

Präzision des IGFBP-3-Assays

Intraassay-Koeffizient: 7,6 %

Interassay-Koeffizient: 8,2 %

2.4.3.3 Die Bestimmung des AP-Serumspiegels

Vorgehen und Messung

Das hier verwendete Verfahren nutzt als Substrat das p-Nitrophenylphosphat (Boehringer Mannheim). AP katalysiert die Hydrolyse des farblosen p-Nitrophenylphosphats in anorganisches Phosphat und p-Nitrophenol. In alkalischer Lösung lassen sich aufgrund des gelben Farbumschlags durch die entstehenden Nitrophenolationen mittels spektroskopischer Bestimmung Rückschlüsse auf die AP-Konzentration, welche in IE/l festgehalten wird, ziehen.

2.5 Orientierung an Referenzwerten

Auxologische und laborchemische Referenzdaten im einzelnen:

- Körpergröße: Referenz nach Prader (1989) (86)
bzw. nach Tanner/Whitehouse (1966) (124)
- Zielgröße: Referenz nach Tanner/Whitehouse (1970) (122, 123)
- Körpergewicht: Referenz nach Prader (1989) (86)
bzw. nach Tanner/Whitehouse (1966) (124)
- BMI: Referenz nach Cole (1995) (27)
- IGF-I: Referenz nach Ranke und Schweizer et al. (2000) (91)
- IGFBP-3: Referenz nach Ranke und Schweizer et al. (2000) (91)
- AP: Referenz nach Lockitch und Halstead (1988) (75)

2.6 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung dieser longitudinal-retrospektiven Studie wurde mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel 97 durchgeführt. Für die Analyse der Untersuchungsgrößen wurden der Therapiebeginn und die Zeitpunkte nach viertel-, halb- und einjähriger Therapiedauer und für die dreijährige Therapie noch zusätzlich die Zeitpunkte nach eineinhalb-, zwei-, zweieinhalb- und dreijähriger Behandlungsdauer herangezogen. Formal wurde dabei für jeden Patienten die Zeitdauer zwischen Therapiebeginn und jeweiligem Vorstellungstermin, welche den oben erwähnten Zeitspannen am nächsten kommt, ermittelt, wobei die zu diesem Zeitpunkt aufgenommenen Datensätze dann der weiteren Auswertung dienten. Einzelne im Verlauf fehlende auxologische Untersuchungsparameter wurden durch lineare Interpolation ermittelt.

2.6.1 Die Analyse der Daten

Für IGF-I, IGFBP-3 und AP wurde jeweils der sogenannte Standard Deviation Score (SDS) nach folgender Formel berechnet (45):

$$\text{SDS} = \frac{a - m}{\text{SD}}$$

Die Variable a entspricht der Konzentration des zu untersuchenden Parameters im Serum, m ist der altersentsprechende Mittelwert der Serumspiegelnormalwerte des Parameters und SD die Standardabweichung der Normalwerte, bezogen auf die entsprechende Altersklasse.

Die oben angeführte Formel zur Berechnung des SDS ermöglicht es, die Relation zwischen der tatsächlich ermittelten Untersuchungsgröße und dem Mittelwert der Referenzpopulation als Vielfaches der Standardabweichung, unabhängig vom jeweiligen Alter und Geschlecht, anzugeben. Ferner kann die Lage des ermittelten Wertes zu den Perzentilenkurven der Normwerte graphisch dargestellt werden.

Für IGF-I und IGFBP-3, nicht jedoch für AP, wurde anstelle von a der natürliche Logarithmus $\ln(a)$ und die logarithmierten Mittelwerte einschließlich dem Logarithmus der zugehörigen Standardabweichung eingesetzt. Die Logarithmierung der Messwerte wurde notwendig, da die Normwerte schief verteilt sind und so eine Annäherung an eine Normalverteilung erreicht wird. Nach den entsprechenden Standards erfolgte die

Ermittlung der Werte für IGF-I und IGFBP-3 geschlechtsunabhängig und für AP in Abhängigkeit vom Geschlecht. Das Verhalten der Serumspiegel zwischen diesen drei Parametern zu Therapiebeginn sowie nach ein- und dreijähriger Therapie lässt sich aufgrund der Berechnung der Absolutwerte der Serumspiegel und deren SDS-Differenz (Delta SDS) bestimmen. Dieses Vorgehen erlaubt dann die Ermittlung der Signifikanz (s. unter 2.6.2) der Änderung dieser Parameter nach entsprechender Therapiedauer.

2.6.2 Signifikanz

Mit der Funktion 'TTEST' kann berechnet werden, ob sich einzelne unverbundene Stichproben unterscheiden. Die Funktion errechnet, mit welcher Wahrscheinlichkeit sich zwei Stichproben aus zwei Grundgesamtheiten nicht unterscheiden (50a); darunter versteht man die Irrtumswahrscheinlichkeit p . Ein signifikanter Unterschied liegt dann vor, wenn im t-Test (50a) die Irrtumswahrscheinlichkeit nicht größer ist als $p = 0,05$. Wertebereiche: $p = 0,05-0,01$ (signifikant), $p = 0,01-0,001$ (sehr signifikant), $p < 0,001$ (hoch signifikant) (129). Nach der gleichen Teststatistik wurden in der vorliegenden Studie auch zweiseitige Tests für gepaarte Stichproben ungleicher Varianz durchgeführt.

2.6.3 Die Korrelation von Untersuchungsgrößen

Die Untersuchung der Abhängigkeit einer Variablen von einer zweiten erfolgte unter Zuhilfenahme der Analysefunktion 'Regression' des Programms Microsoft Excel 97 (50b). Dabei wird eine Gerade mit der Gleichung $y = mx + b$ (m : Grad der Steigung, b : y -Achsenabschnitt) so positioniert, dass in Bezug auf die Untersuchungsgrößen die Quadratsumme der Abweichungen minimiert wird. Die Funktion erlaubt darüber hinaus die Berechnung des Pearsonschen Korrelationskoeffizienten r (Wurzel des Bestimmtheitsmaßes R^2), welcher Werte von -1 bis $+1$ annehmen kann. Ist der Korrelationskoeffizient $r = 0$, besteht kein Zusammenhang zwischen den Variablen, $r = 1$ bzw. $r = -1$ bedeutet vollständig positiver bzw. negativer Zusammenhang. Im Rahmen der Analysefunktion wird außerdem der F-Wert berechnet (50b), welcher die Irrtumswahrscheinlichkeit für einen nicht zufälligen Zusammenhang darstellt und als p bezeichnet wird.

2.6.4 Perzentilen

Unter Perzentil versteht man einen Wert einer empirischen Verteilungsfunktion, der von einem bestimmten Prozentsatz aller betrachteten Werte unterschritten oder erreicht wird (45a). Folglich gibt beispielsweise die 10. Perzentile an, dass 10% aller Werte kleiner oder gleich und 90% der Werte größer sind als der angegebene Wert. Graphisch können durch Perzentilen (auch Quantilen oder Fraktilen genannt) die Lage sowie die Streuung von Variablen veranschaulicht werden (45b).

3 Ergebnisse

Im vorliegenden Ergebnisteil werden für die drei Patientengruppen die Parameter Körpergröße und -gewicht, Body-Mass-Index sowie IGF-I, IGFBP-3 und AP zum Zeitpunkt des Beginns der hGH-Substitution, über ein Jahr und über drei Jahre Wachstumshormontherapie vorgestellt. Die SDS-Werte jeder Untersuchungsgröße sind jeweils tabellarisch aufgelistet und graphisch dargestellt. Mögliche Abweichungen bei der Δ SDS-Berechnung zwischen den verschiedenen Zeitpunkten sind durch Rundung auf zwei Dezimalen bedingt. Abschließend wird der Überblick über die Entwicklung der Absolutwerte veranschaulicht. Ferner findet die geschlechtsdifferenzierte SDS-Berechnung zu jedem Parameter innerhalb der Patientenkollektive Berücksichtigung (ausgenommen sind Körpergewicht und Body-Mass-Index). Aussagen über signifikante Unterschiede zu Körpergröße, IGF-I, IGFBP-3 und AP sind dem Abschnitt 3.7 zu entnehmen.

3.1 Körpergröße

3.1.1 Therapiebeginn

Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD

Von zehn Jungen liegen sieben (70%) mit ihrer Körpergröße unter der 5. Perzentile nach Prader, drei Jungen (30%) zwischen der 5. und 50., auf der 50. und knapp unter der 95. Perzentile (Fig. 7a). Den Normkurven nach Tanner/Whitehouse entsprechend liegt die Körpergröße bei fünf (50%) bzw. zwei (20%) Jungen unter bzw. auf der 5. Perzentile, drei Jungen befinden sich mit ihren Größen unter- bzw. oberhalb der 50. und auf der 95. Perzentile (Fig. 7a). Sieben (70%) der zehn Mädchen liegen mit ihrer Körpergröße unter der 5. Perzentile, drei (30%) zwischen der 5. und 50. Perzentile nach Prader (Fig. 8a). Nach Tanner/Whitehouse liegt eine Patientin (10%) auf der 5. Perzentile, fünf (50%) darunter (Fig. 8a). In den Tab. 16 und 17 und in Fig. 3 sind der SDS der Körpergröße (Mittelwert und Median) für die Gesamtgruppe nach den

zugrundeliegenden Referenzwerten aufgeführt. Körpergröße der Jungen: MW KGr [SDS] = $-2,04 \pm 1,86$ SD (n. Prader) bzw. MW KGr [SDS] = $-1,56 \pm 1,87$ SD (n. Ta/Wh) gegenüber den Mädchen mit MW KGr [SDS] = $-2,02 \pm 1,08$ SD (n. Prader) bzw. MW KGr [SDS] = $-1,52 \pm 0,87$ SD (n. Ta/Wh). Für den Median gilt: Jungen: KGr [SDS] = $-2,34$ (Pr) bzw. KGr [SDS] = $-1,91$ (Ta/Wh); Mädchen: KGr [SDS] = $-2,18$ (Pr) bzw. KGr [SDS] = $-1,72$ (Ta/Wh).

Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom

Zu Beginn der Therapie liegen alle Jungen (100%) mit ihrer Größe auf oder unter der 5. Perzentile nach Prader bzw. nach Tanner/Whitehouse (Fig. 10a). Die Körpergrößen der sechs Mädchen (100%) liegen unter der 5. Normperzentile (n. Prader und Tanner/Whitehouse). Die Tab. 18 und 19 sowie Fig. 4 informieren über Mittelwert und Median des Körpergrößen-SDS. Entsprechend ergibt sich für die Jungen: MW KGr [SDS] = $-3,70 \pm 0,91$ SD (n. Prader) bzw. MW KGr [SDS] = $-3,08 \pm 0,94$ SD (n. Ta/Wh); für die Mädchen: MW KGr [SDS] = $-3,08 \pm 0,54$ SD (n. Prader) bzw. MW KGr [SDS] = $-2,26 \pm 0,52$ SD (n. Ta/Wh). Median der Jungen: KGr [SDS] = $-3,50$ (Pr) bzw. KGr [SDS] = $-2,85$ (Ta/Wh); Median der Mädchen: KGr [SDS] = $-2,93$ (Pr) bzw. KGr [SDS] = $-2,02$ (Ta/Wh).

ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs

Innerhalb dieser Gruppe liegt die Körpergröße aller Jungen (100%) auf oder unter der 5. Perzentilkurve nach Prader bzw. nach Tanner/Whitehouse (Fig. 13a). Basierend auf diesen Referenzen liegt eine Patientin (11,1%) mit ihrer Körpergröße zwischen der 5. und 50. Perzentile (Fig. 14a). Sie wurde aufgrund der vorliegenden Pubertas praecox und stark avanciertem Knochenalter in die Patientengruppe einbezogen. Die Körpergröße von einem bzw. von sieben Mädchen nimmt Werte auf bzw. unterhalb der 5. Perzentilkurve an (Fig. 14a). Den Mittelwert und den Median des SDS der Körpergröße geben die Tab. 20 und 21 und Fig. 5 wieder. Unter Berücksichtigung des Geschlechts ergibt sich für die Körpergröße der Jungen: MW KGr [SDS] = $-3,14 \pm 0,64$ SD und Median: KGr [SDS] = $-3,36$ n. Prader bzw. MW KGr [SDS] = $-2,47 \pm 0,66$ SD und Median: KGr [SDS] = $-2,66$ n. Tanner/Whitehouse. Körpergröße der Mädchen: MW

KGr [SDS] = $-3,17 \pm 0,97$ SD und Median: KGr [SDS] = $-3,28$ n. Prader bzw. MW KGr [SDS] = $-2,23 \pm 0,78$ SD und Median: KGr [SDS] = $-2,26$ n. Tanner/Whitehouse.

3.1.2 Das erste Therapiejahr

Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD

Während der einjährigen Therapie mit Wachstumshormon kann bei den Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD eine relativ gleichmäßige Annäherung des Größenwachstums an die Normwerte beobachtet werden (Tab. 16 und 17, Fig. 3). Der einjährige Körpergrößen-Zuwachs beträgt für die Jungen Δ SDS (MW) = $+0,46$ bzw. $+0,42$ n. Prader bzw. n. Tanner/Whitehouse und für die Mädchen Δ SDS (MW) = $+0,80$ bzw. $+0,65$ nach den entsprechenden Referenzen. Nach einem Jahr hGH-Substitution ergeben sich die folgenden SDS-Größenwerte: Jungen: MW KGr [SDS] = $-1,58 \pm 1,91$ SD (n. Prader) bzw. MW KGr [SDS] = $-1,14 \pm 1,94$ SD (n. Ta/Wh) bei einem Median von KGr [SDS] = $-1,96$ (Pr) bzw. KGr [SDS] = $-1,51$ (Ta/Wh). Mädchen: MW KGr [SDS] = $-1,22 \pm 0,94$ SD (n. Prader) bzw. MW KGr [SDS] = $-0,87 \pm 0,87$ SD (n. Ta/Wh) bei einem Median von KGr [SDS] = $-1,05$ (Pr) bzw. KGr [SDS] = $-0,80$ (Ta/Wh). Das Aufholwachstum nach einem Jahr Therapie zeigen auch die Fig. 7b und 8b.

SDS Größe Prader n(Ju)=10 n(Mä)=10	Therapie-Jahre				Delta SDS					
	0	0,25	0,5	1	0-0,25	0-0,5	0-1	0,25-0,5	0,25-1	0,5-1
Mittelwert	-2,03	-1,83	-1,66	-1,40	0,20	0,37	0,63	0,17	0,43	0,26
SD	1,48	1,46	1,43	1,48	0,16	0,29	0,54	0,19	0,43	0,34
Median	-2,29	-2,08	-1,93	-1,45	0,20	0,43	0,64	0,20	0,38	0,15
Kleinster Wert	-4,99	-5,11	-5,06	-5,00	-0,12	-0,14	-0,21	-0,16	-0,35	-0,29
Größter Wert	1,45	1,59	1,56	1,70	0,47	0,94	1,67	0,56	1,29	1,17

Tab. 16: Körpergröße [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei org. GHD nach Prader innerhalb des ersten Jahres unter hGH-Substitution

SDS Größe Ta/Wh n(Ju)=10 n(Mä)=10	Therapie-Jahre				Delta SDS					
	0	0,25	0,5	1	0-0,25	0-0,5	0-1	0,25-0,5	0,25-1	0,5-1
Mittelwert	-1,54	-1,37	-1,23	-1,01	0,17	0,31	0,53	0,14	0,37	0,22
SD	1,42	1,43	1,40	1,47	0,14	0,25	0,49	0,18	0,41	0,33
Median	-1,85	-1,56	-1,34	-1,03	0,18	0,35	0,45	0,15	0,29	0,13
Kleinster Wert	-4,65	-4,78	-4,74	-4,69	-0,13	-0,14	-0,25	-0,19	-0,36	-0,30
Größter Wert	1,86	1,98	1,91	2,05	0,39	0,80	1,40	0,46	1,07	1,11

Tab. 17: Körpergröße [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei org. GHD nach Tanner/Whitehouse innerhalb des ersten Jahres unter hGH-Subst.

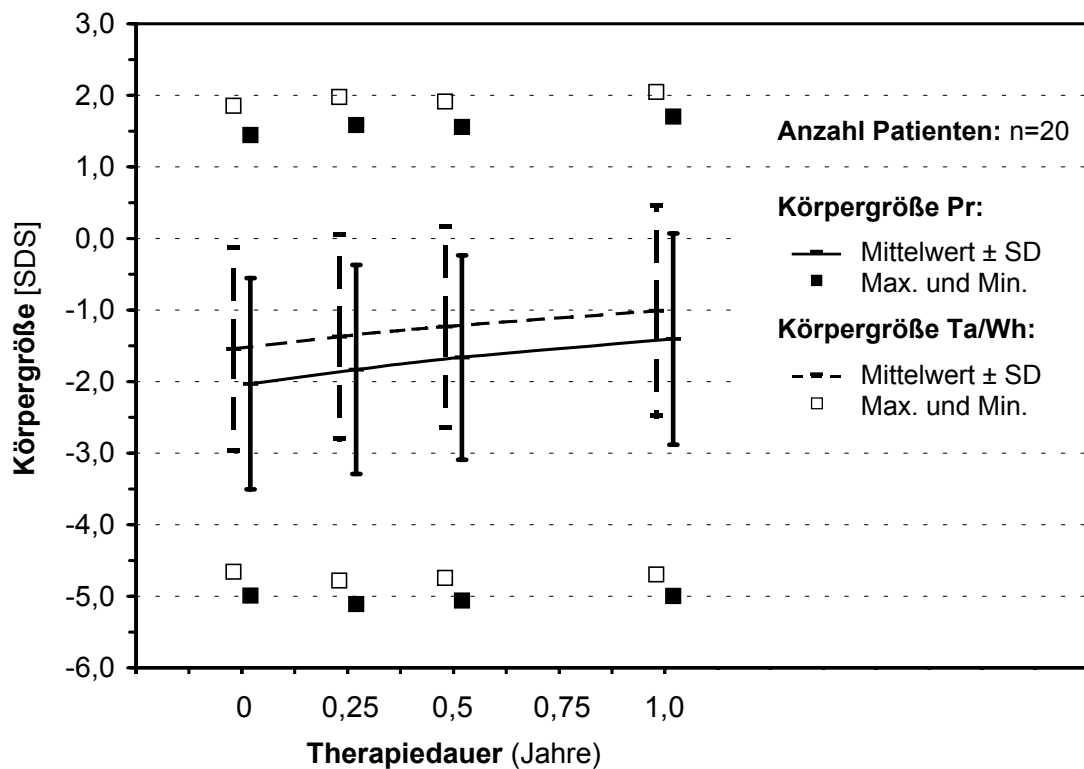


Fig. 3: Körpergröße [SDS] nach Prader bzw. nach Tanner/Whitehouse: Patienten mit Kleinwuchs bei org. GHD während einjähriger Therapie

Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom

Über die Größenabweichung von der Norm nach einjähriger Therapie informieren die Tab. 18 und 19 sowie Fig. 4. Bei den Jungen ist eine Annäherung der Größenwerte an die 5. Perzentilkurven feststellbar, drei Jungen liegen auf der 5. Perzentile nach Tanner/Whitehouse (Fig. 10b). Drei der sechs Mädchen haben die eben erwähnte Perzentile im Vergleich zu Beginn der Therapie überschritten, ein Mädchen liegt auf der 5. Perzentilkurve nach Tanner/Whitehouse (Fig. 11b). In dieser Gruppe steigt im Laufe eines Jahres die Körpergröße der Jungen um $\Delta\text{SDS (MW)} = +0,48$ (Pr) bzw. $+0,44$ (Ta/Wh) gegenüber den sechs Mädchen mit $\Delta\text{SDS (MW)} = +0,64$ (Pr) bzw. $+0,41$ (Ta/Wh). Die Größe der Jungen beträgt nach den ersten 12 Monaten unter Therapie MW KGr [SDS] = $-3,22 \pm 0,88$ SD bzw. MW KGr [SDS] = $-2,65 \pm 0,92$ SD, diejenige der Mädchen MW KGr [SDS] = $-2,45 \pm 0,80$ SD bzw. MW KGr [SDS] = $-1,85 \pm 0,77$ SD nach Prader bzw. nach Tanner/Whitehouse. Der Median kann für die Jungen mit KGr [SDS] = $-3,10$ bzw. KGr [SDS] = $-2,63$ und für die Mädchen mit KGr [SDS] = $-2,17$ bzw. KGr [SDS] = $-1,50$ gemäß den oben genannten Referenzen angegeben werden.

SDS Größe Prader n(Ju)=14 n(Mä)=06	Therapie-Jahre				Delta SDS					
	0	0,25	0,5	1	0-0,25	0-0,5	0-1	0,25-0,5	0,25-1	0,5-1
Mittelwert	-3,51	-3,37	-3,19	-2,99	0,15	0,32	0,53	0,18	0,38	0,20
SD	0,85	0,82	0,86	0,91	0,17	0,26	0,38	0,18	0,31	0,17
Median	-3,35	-3,20	-3,19	-2,94	0,14	0,26	0,52	0,14	0,33	0,22
Kleinster Wert	-5,59	-5,46	-5,44	-5,24	-0,19	-0,22	-0,09	-0,09	-0,24	-0,15
Größter Wert	-2,17	-2,37	-2,09	-1,76	0,63	0,80	1,16	0,58	0,94	0,48

Tab. 18: Körpergröße [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom n. Prader innerhalb des ersten Jahres unter hGH-Substitution

SDS Größe Ta/Wh n(Ju)=14 n(Mä)=06	Therapie-Jahre				Delta SDS					
	0	0,25	0,5	1	0-0,25	0-0,5	0-1	0,25-0,5	0,25-1	0,5-1
Mittelwert	-2,84	-2,71	-2,58	-2,41	0,13	0,26	0,43	0,13	0,30	0,16
SD	0,91	0,87	0,90	0,94	0,15	0,25	0,35	0,18	0,28	0,16
Median	-2,64	-2,47	-2,48	-2,38	0,13	0,22	0,44	0,14	0,27	0,17
Kleinster Wert	-5,02	-4,90	-4,89	-4,70	-0,21	-0,25	-0,15	-0,26	-0,22	-0,20
Größter Wert	-1,59	-1,69	-1,47	-1,25	0,59	0,74	1,05	0,54	0,92	0,52

Tab. 19: Körpergröße [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom n. Ta/Wh innerhalb des ersten Jahres unter hGH-Substitution

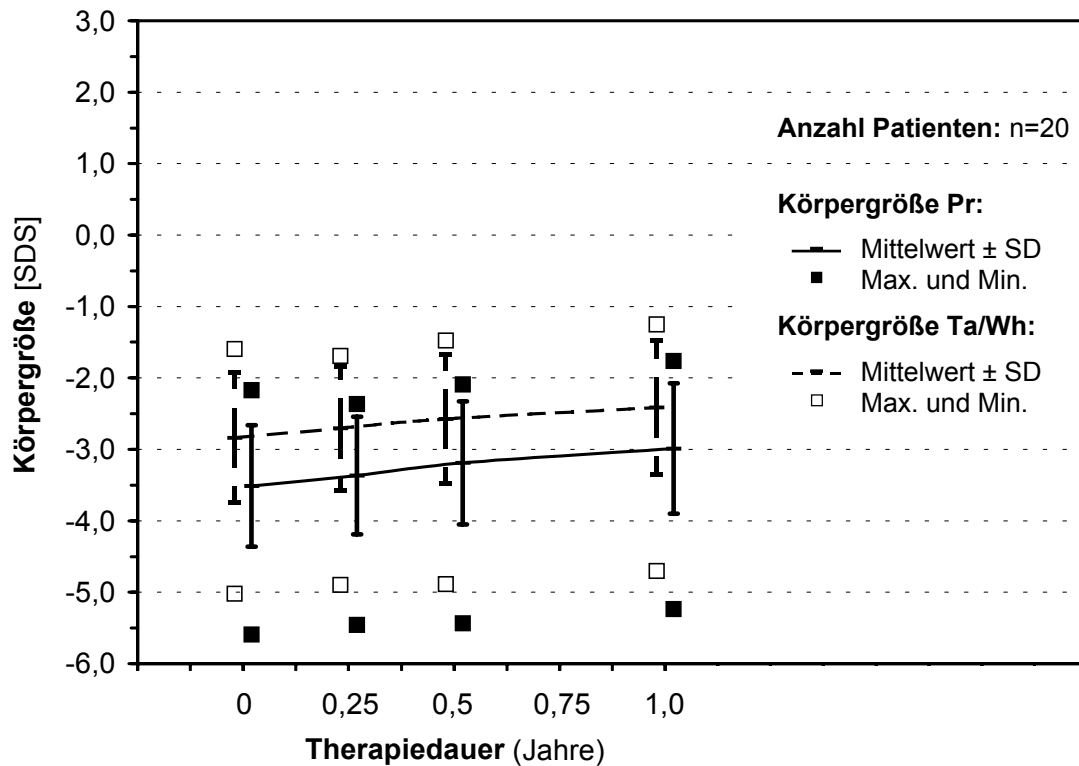


Fig. 4: Körpergröße [SDS] nach Prader bzw. nach Tanner/Whitehouse: Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom während einjähriger Therapie

ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs

Nach einem Jahr der Substitution mit hGH ist bei diesem Kollektiv der mittlere Anstieg der Körpergröße vergleichbar mit demjenigen der Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD (vgl. Tab. 16 und 17 mit Tab. 20 und 21). Zunahme der Größe bei den Jungen: Δ SDS (MW) = +0,62 bzw. +0,55 und Δ SDS (MW) = +0,55 bzw. +0,39 bei den Mädchen, n. Pr bzw. Ta/Wh. In Bezug auf diese Referenzen liegt die Körpergröße der Jungen nach einem Jahr bei MW KGr [SDS] = $-2,52 \pm 0,82$ SD bzw. MW KGr [SDS] = $-1,93 \pm 0,82$ SD, der Median beträgt KGr [SDS] = $-2,57$ bzw. KGr [SDS] = $-1,98$. Mädchen: MW KGr [SDS] = $-2,62 \pm 0,90$ SD bzw. MW KGr [SDS] = $-1,84 \pm 0,78$ SD bei einem Median von KGr [SDS] = $-2,68$ bzw. KGr [SDS] = $-2,02$. Das Größenwachstum ist in den Tab. 20 und 21 aufgeführt und durch die Fig. 5, 13b und 14b veranschaulicht.

SDS Größe Prader n(Ju)=21 n(Mä)=09	Therapie-Jahre				Delta SDS					
	0	0,25	0,5	1	0-0,25	0-0,5	0-1	0,25-0,5	0,25-1	0,5-1
Mittelwert	-3,15	-2,89	-2,70	-2,55	0,26	0,45	0,60	0,19	0,34	0,15
SD	0,74	0,78	0,75	0,83	0,31	0,31	0,38	0,16	0,25	0,21
Median	-3,31	-2,91	-2,79	-2,62	0,21	0,38	0,56	0,18	0,34	0,15
Kleinster Wert	-4,47	-4,65	-4,29	-4,30	-0,17	-0,04	-0,12	-0,06	-0,14	-0,28
Größter Wert	-1,13	-0,99	-0,96	-0,77	1,51	1,45	1,68	0,65	1,24	0,74

Tab. 20: KGr [SDS] der ISS-Patienten und der Pat. mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs n. Pr innerhalb des ersten Jahres unter hGH-Substitution

SDS Größe Ta/Wh n(Ju)=21 n(Mä)=09	Therapie-Jahre				Delta SDS					
	0	0,25	0,5	1	0-0,25	0-0,5	0-1	0,25-0,5	0,25-1	0,5-1
Mittelwert	-2,40	-2,19	-2,03	-1,90	0,21	0,37	0,50	0,17	0,30	0,13
SD	0,69	0,71	0,69	0,79	0,23	0,26	0,38	0,15	0,26	0,21
Median	-2,57	-2,27	-2,09	-2,00	0,18	0,34	0,47	0,15	0,23	0,08
Kleinster Wert	-3,67	-3,84	-3,49	-3,46	-0,17	-0,15	-0,13	-0,08	-0,07	-0,28
Größter Wert	-0,60	-0,52	-0,54	-0,16	0,98	1,08	1,64	0,58	1,19	0,71

Tab. 21: KGr [SDS] der ISS-Patienten und der Pat. mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs n. Ta/Wh innerhalb des ersten Jahres unter hGH-Substitution

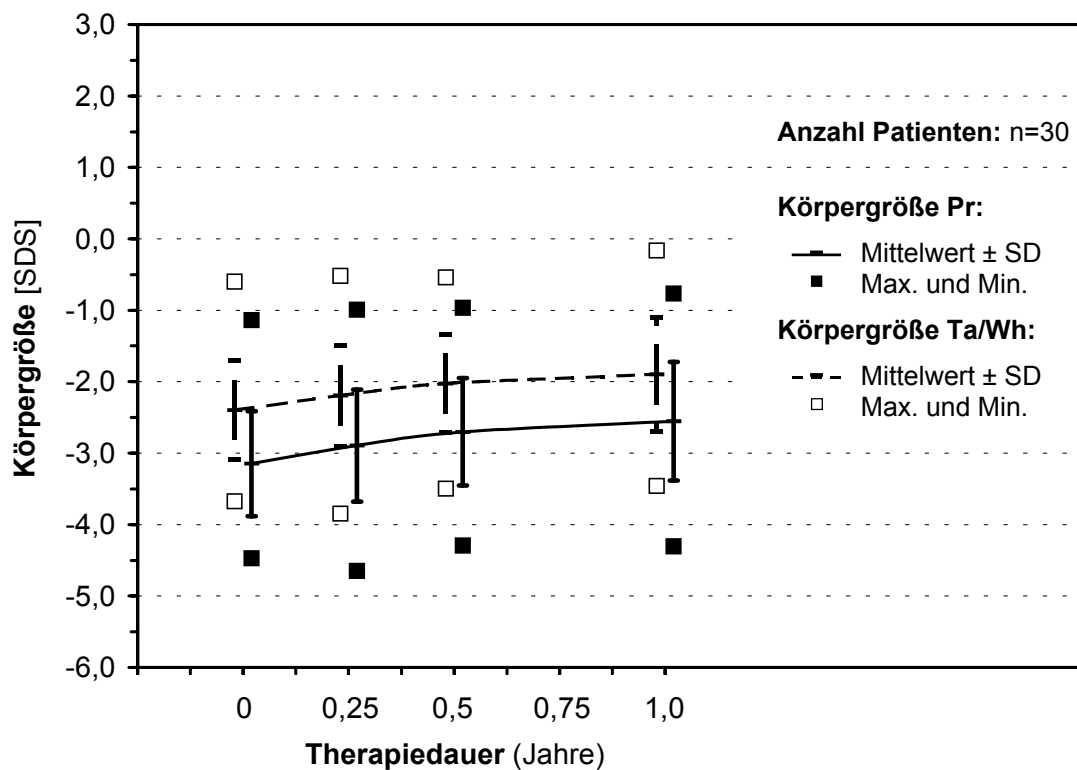


Fig. 5: Körpergröße [SDS] nach Prader bzw. nach Tanner/Whitehouse: ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs während einjähriger Therapie

3.1.3 Die ersten drei Therapiejahre

Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD

Bei den Patienten mit einer hGH-Substitution über drei Jahre weist nur noch ein Patient und eine Patientin eine Größe unterhalb der 5. Perzentilkurve (n. Prader und Tanner/Whitehouse) auf, drei Jungen liegen mit ihrer Größe um die 50., einer auf der 95. Perzentile nach Tanner/Whitehouse, sechs Mädchen auf oder oberhalb der 50. Perzentile nach Prader (Fig. 7c und 8c). Das stärkste Aufholwachstum der Gruppe ist im 1. Therapiejahr zu beobachten (Tab. 22 und 23, Fig. 6). Ende des dritten Therapiejahres liegt gemäß Prader die Körpergröße der Jungen bei MW KGr [SDS] = $-1,07 \pm 1,32$ SD, diejenige der Mädchen bei MW KGr [SDS] = $-0,37 \pm 1,26$ SD und nach Tanner/Whitehouse bei MW KGr [SDS] = $-0,69 \pm 1,28$ SD (Jungen) bzw. bei MW KGr [SDS] = $-0,10 \pm 1,25$ SD (Mädchen). Der Median nimmt nach Pr für das gesamte Kollektiv betrachtet

im ersten Behandlungsjahr am stärksten zu (Tab. 22). Bezogen auf Ta/Wh trifft dies auf das zweite Jahr der Therapie zu (Tab. 23). Der Median der Jungen steigt innerhalb der drei Therapiejahre von KGr [SDS] = -2,47 auf KGr [SDS] = -0,79 (n. Pr) bzw. von KGr [SDS] = -2,00 auf KGr [SDS] = -0,50 (n. Ta/Wh) an. Entsprechend gilt für den Anstieg des Median der Mädchen: von KGr [SDS] = -2,18 auf KGr [SDS] = 0,10 (n. Pr) bzw. von KGr [SDS] = -1,72 auf KGr [SDS] = 0,30.

SDS Größe Prader n(Ju)=07 n(Mä)=10	Therapie-Jahre								Delta SDS		
	0	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5	3	0-1	1-2	2-3
Mittelwert	-2,13	-1,92	-1,71	-1,48	-1,16	-0,96	-0,79	-0,66	0,64	0,52	0,31
SD	1,51	1,49	1,46	1,50	1,50	1,46	1,34	1,30	0,51	0,31	0,41
Median	-2,31	-2,14	-1,85	-1,71	-1,31	-0,98	-0,98	-0,70	0,67	0,59	0,29
Kleinster Wert	-4,99	-5,11	-5,06	-5,00	-4,61	-4,13	-3,39	-3,21	-0,20	0,01	-0,59
Größter Wert	1,45	1,59	1,56	1,70	1,95	1,71	1,41	1,17	1,67	0,96	1,01

Tab. 22: Körpergröße [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei org. GHD nach Prader innerhalb der ersten drei Jahre unter hGH-Substitution

SDS Größe Ta/Wh n(Ju)=07 n(Mä)=10	Therapie-Jahre								Delta SDS		
	0	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5	3	0-1	1-2	2-3
Mittelwert	-1,64	-1,47	-1,29	-1,11	-0,83	-0,63	-0,46	-0,34	0,54	0,48	0,29
SD	1,44	1,44	1,42	1,47	1,45	1,44	1,30	1,26	0,47	0,36	0,42
Median	-1,87	-1,58	-1,30	-1,12	-0,74	-0,44	-0,49	-0,34	0,46	0,50	0,33
Kleinster Wert	-4,65	-4,78	-4,74	-4,69	-4,25	-3,86	-3,09	-2,86	-0,25	-0,03	-0,66
Größter Wert	1,86	1,98	1,91	2,05	2,12	2,06	1,69	1,48	1,40	1,03	1,00

Tab. 23: Körpergröße [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei org. GHD n. Tanner/Whiteh. innerhalb der ersten drei Jahre unter hGH-Substitution

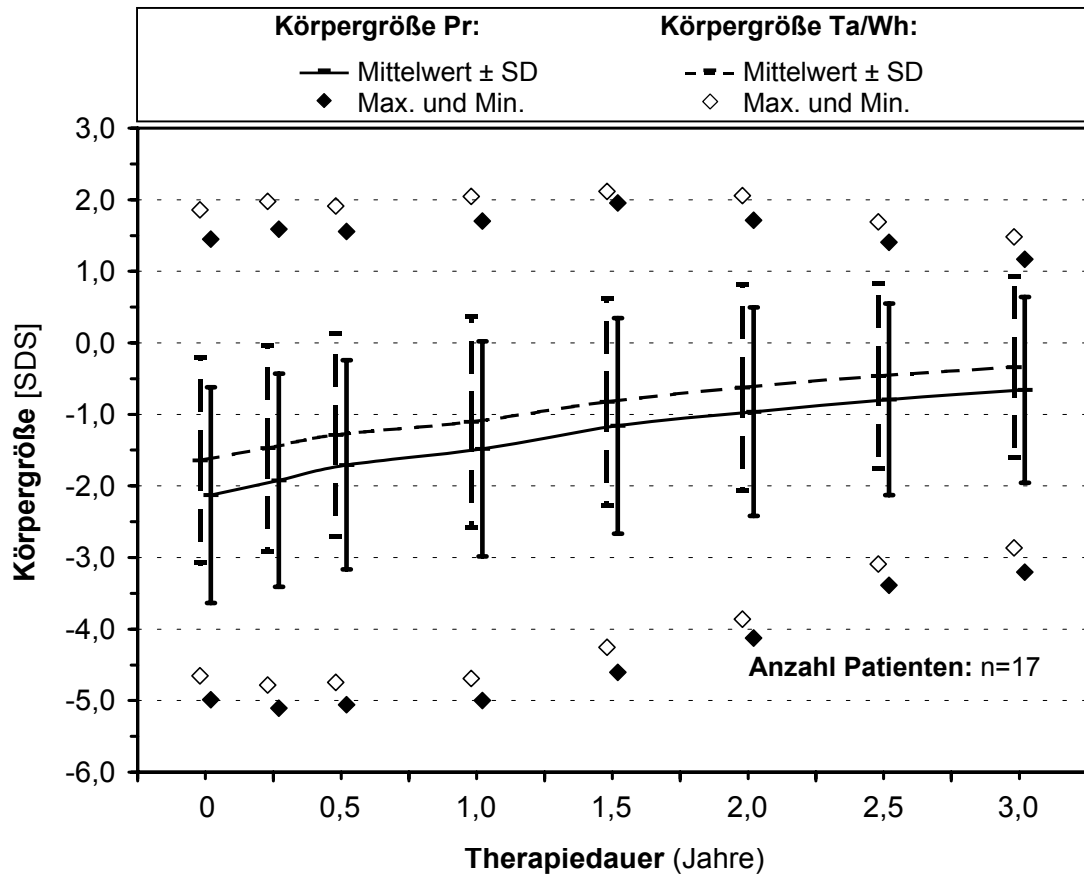


Fig. 6: Körpergröße [SDS] nach Prader bzw. nach Tanner/Whitehouse: Patienten mit Kleinwuchs bei org. GHD während dreijähriger Therapie

Fig. 7: Körpergröße der Jungen mit Kleinwuchs bei organischem GHD vor und während der Therapie mit hGH unter Orientierung an den Normperzentilen nach Prader (1989) und Tanner/Whitehouse (1966)

(—) 50. Perz. Pr — 5. u. 95. Perz. Pr 50. Perz. TaWh 5. u. 95. Perz. TaWh

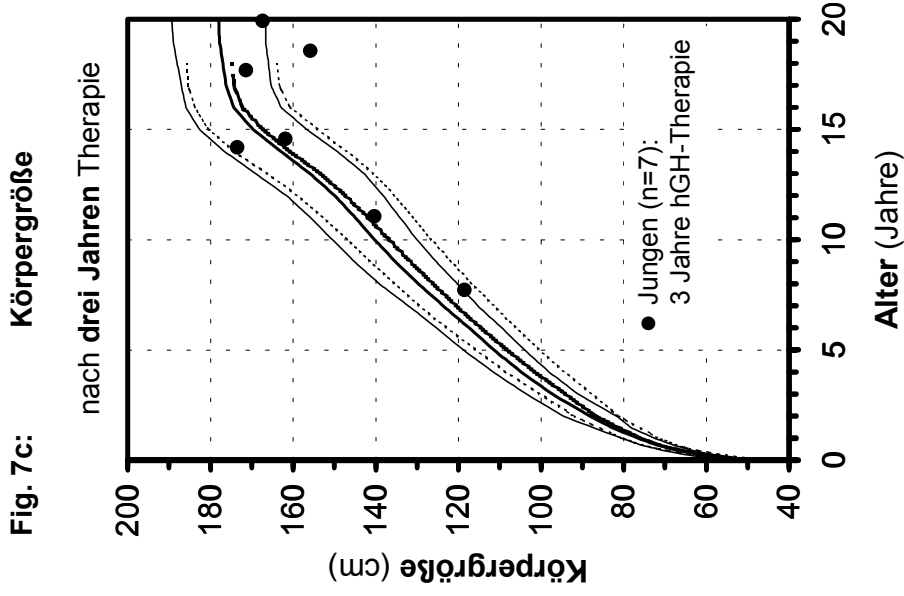
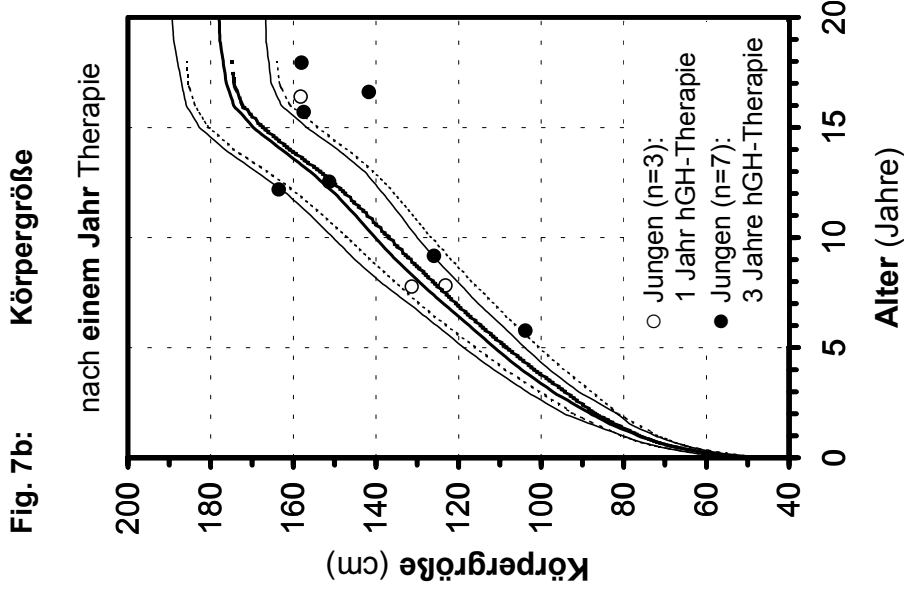
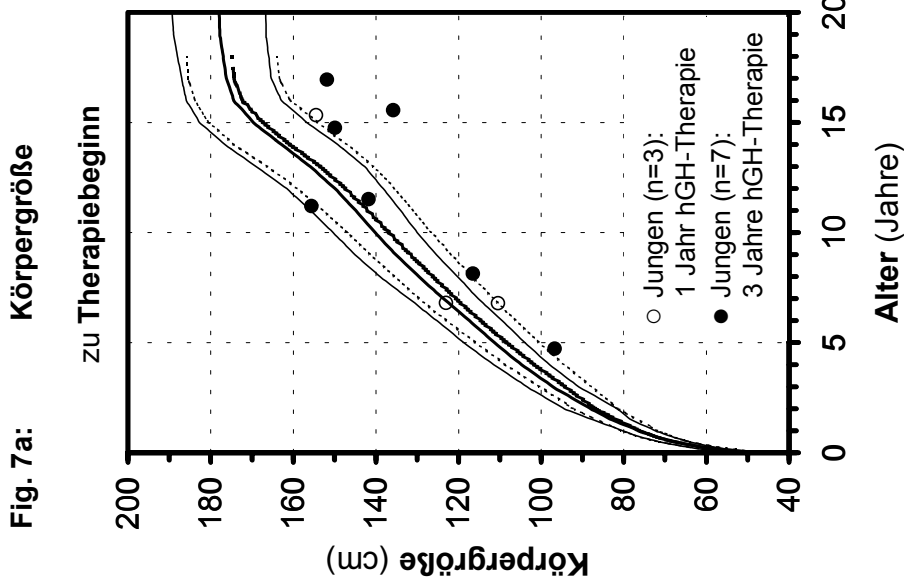
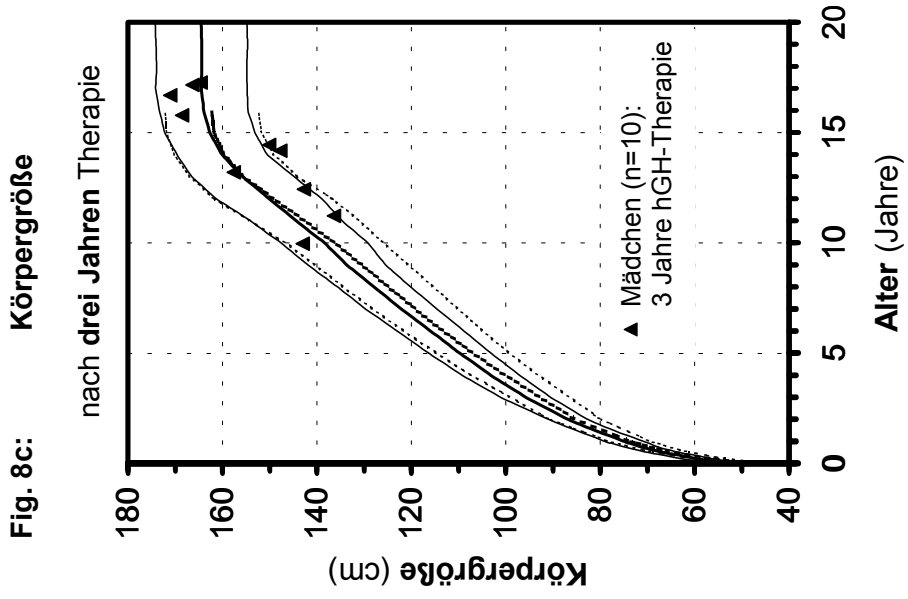
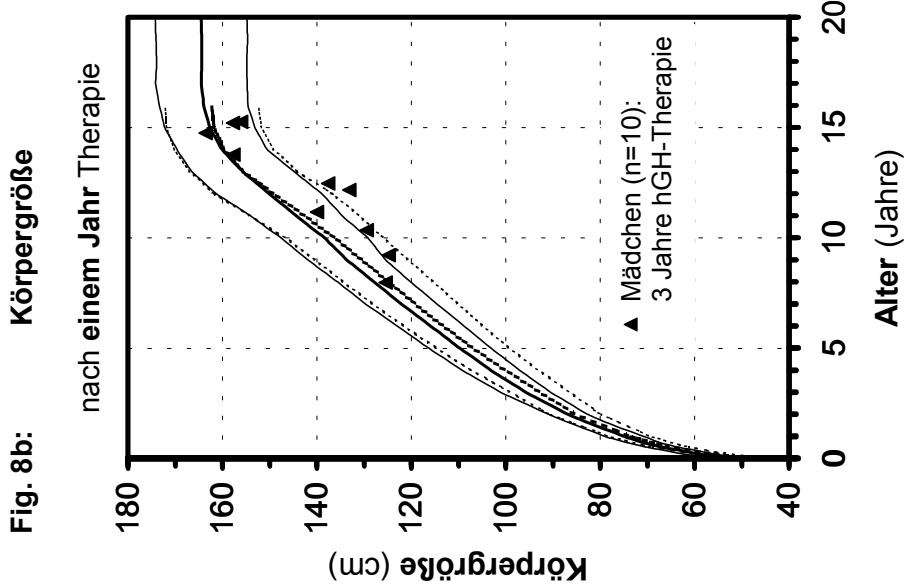
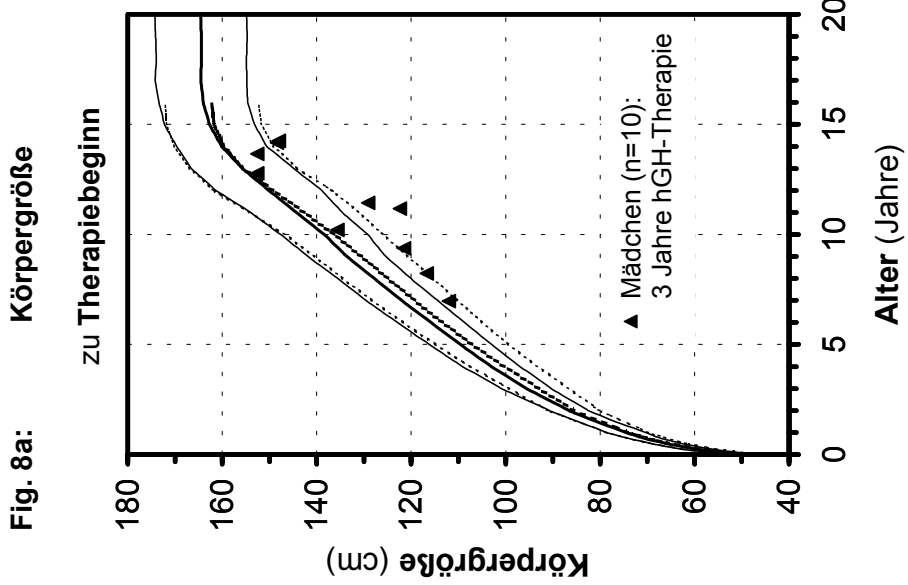


Fig. 8: Körpergröße der Mädchen mit Kleinwuchs bei organischem GHD vor und während der Therapie mit hGH unter Orientierung an den Normperzentilen nach Prader (1989) und Tanner/Whitehouse (1966)

(—) 50. Perz. Pr — 5. u. 95. Perz. Pr 50. Perz. TaWh 5. u. 95. Perz. TaWh



Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom

Nach einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren ist sowohl bei den Jungen als auch bei den Mädchen im Vergleich zur einjährigen hGH-Substitution eine weitere deutliche Annäherung der Größenwerte an die 5. Perzentilkurve nach Tanner/Whitehouse feststellbar, zwei Jungen befinden sich oberhalb der 5. Perzentile nach Prader (Fig. 10c und 11c). Der höchste mittlere Größenzuwachs ist im ersten Therapiejahr mit Δ SDS (MW) = +0,57 SD (Ju: Δ SDS (MW) = +0,54; Mä: Δ SDS (MW) = +0,64) nach Prader bzw. Δ SDS (MW) = +0,46 (Ju: Δ SDS (MW) = +0,49; Mä: Δ SDS (MW) = +0,41) nach Ta/Wh zu beobachten (Tab. 24 und 25, Fig. 9). Über die drei Jahre hinweg nimmt nach Prader die Körpergröße der Jungen im Schnitt um Δ SDS (MW) = +1,06 auf MW KGr [SDS] = -2,61 \pm 0,99 SD (Median: von KGr [SDS] = -3,50 auf KGr [SDS] = -2,54) zu und diejenige der Mädchen um Δ SDS (MW) = +1,51 auf MW KGr [SDS] = -1,58 \pm 1,22 SD (Median: von KGr [SDS] = -2,93 auf KGr [SDS] = -1,37). Gemäß Ta/Wh: Ju: Δ SDS (MW) = +0,92 auf MW KGr [SDS] = -2,13 \pm 1,07 SD; Mä: Δ SDS (MW) = +0,99 auf MW KGr [SDS] = -1,27 \pm 1,26 SD bei einem Anstieg des Median von KGr [SDS] = -2,85 auf KGr [SDS] = -1,96 (Ju) bzw. von KGr [SDS] = -2,02 auf KGr [SDS] = -1,03 (Mä).

SDS Größe Prader n(Ju)=12 n(Mä)=06	Therapie-Jahre								Delta SDS		
	0	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5	3	0-1	1-2	2-3
Mittelwert	-3,47	-3,30	-3,11	-2,90	-2,72	-2,53	-2,40	-2,26	0,57	0,37	0,27
SD	0,67	0,66	0,70	0,77	0,90	1,01	1,10	1,15	0,36	0,32	0,31
Median	-3,35	-3,20	-3,19	-2,94	-2,77	-2,61	-2,50	-2,37	0,58	0,31	0,26
Kleinster Wert	-4,88	-4,68	-4,51	-4,40	-4,33	-4,38	-4,37	-4,27	-0,09	-0,29	-0,34
Größter Wert	-2,61	-2,46	-2,09	-1,76	-1,12	-0,72	-0,55	-0,38	1,16	1,05	0,90

Tab. 24: Körpergröße [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom n. Prader innerhalb der ersten drei Jahre unter hGH-Subst.

SDS Größe Ta/Wh n(Ju)=12 n(Mä)=06	Therapie-Jahre								Delta SDS		
	0	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5	3	0-1	1-2	2-3
Mittelwert	-2,78	-2,63	-2,49	-2,32	-2,18	-2,02	-1,93	-1,84	0,46	0,30	0,18
SD	0,74	0,71	0,75	0,80	0,91	1,02	1,11	1,17	0,34	0,28	0,33
Median	-2,64	-2,47	-2,48	-2,38	-2,33	-2,12	-2,02	-1,94	0,45	0,27	0,17
Kleinster Wert	-4,34	-4,15	-3,98	-3,91	-3,88	-4,00	-4,13	-4,05	-0,13	-0,23	-0,43
Größter Wert	-1,94	-1,69	-1,47	-1,25	-0,71	-0,41	-0,19	0,11	1,05	0,92	0,90

Tab. 25: Körpergröße [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom n. Ta/Wh innerhalb der ersten drei Jahre unter hGH-Subst.

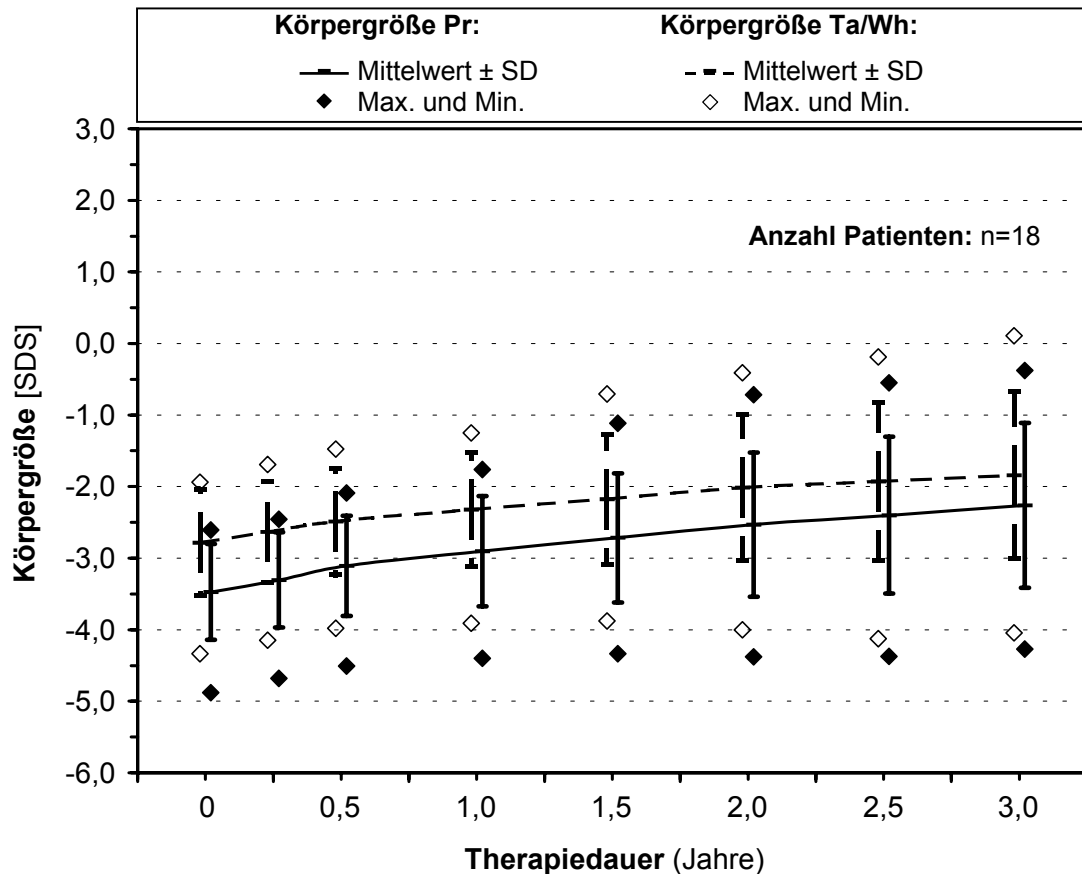


Fig. 9: Körpergröße [SDS] nach Prader bzw. nach Tanner/Whitehouse: Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom während dreijähriger Therapie

Fig. 10: Körpergröße der Jungen mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russel- oder Noonan-Syndrom vor und während hGH-Therapie unter Orientierung an den Normperz. n. Pr (1989) und TaWh (1966)
 (— 50. Perz. Pr — 5. u. 95. Perz. Pr 50. Perz. TaWh 5. u. 95. Perz. TaWh)

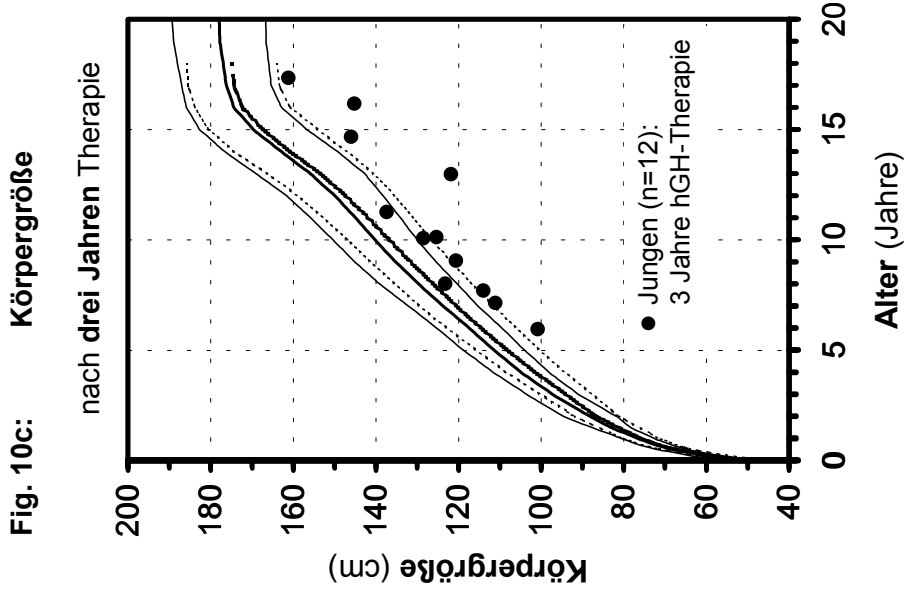
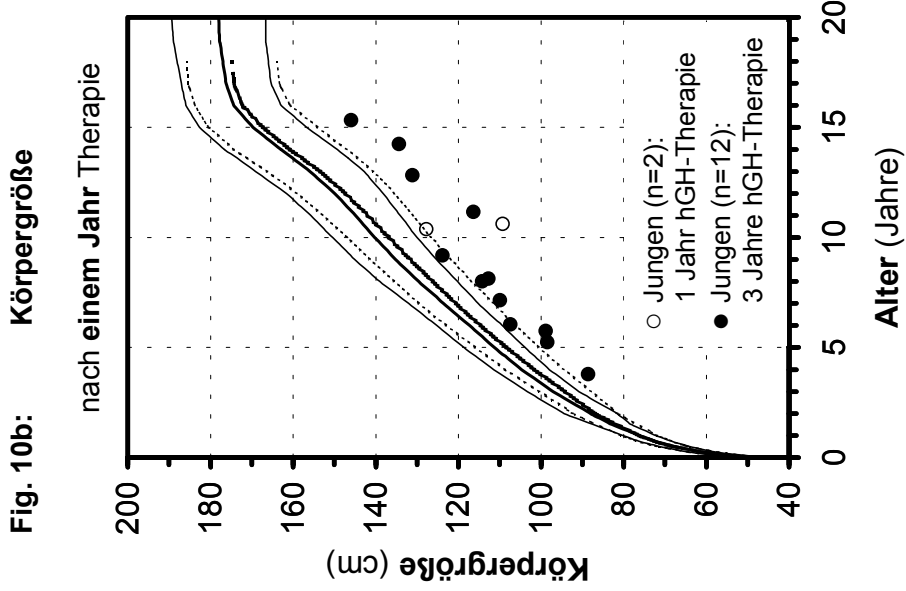
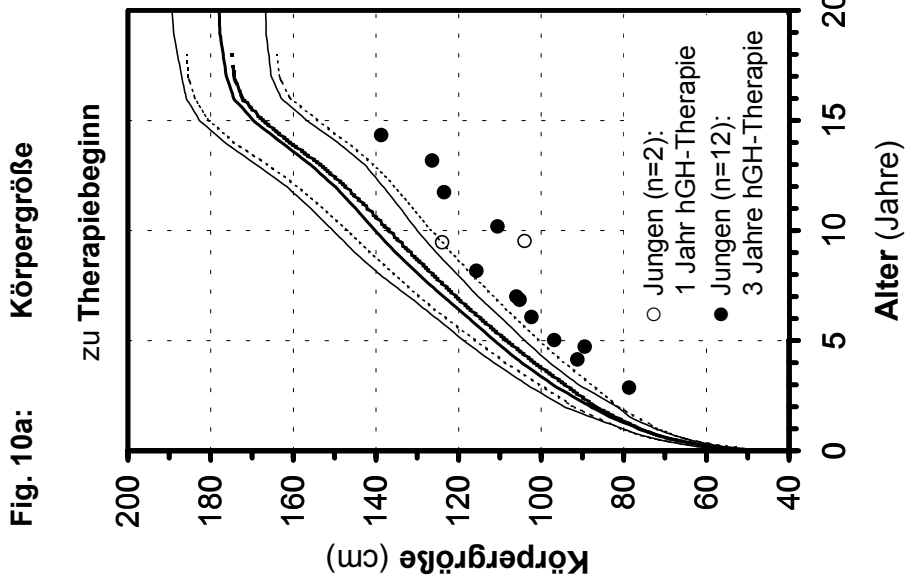
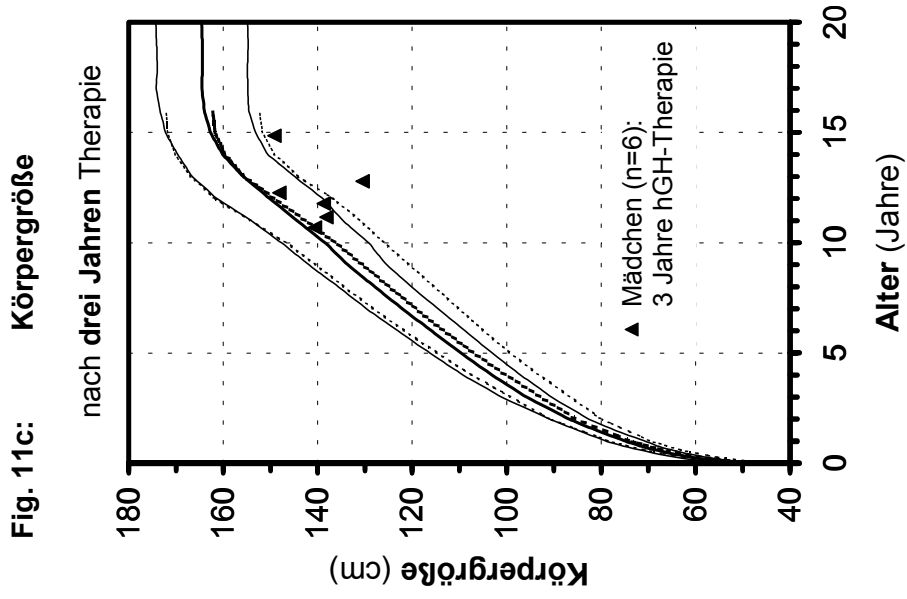
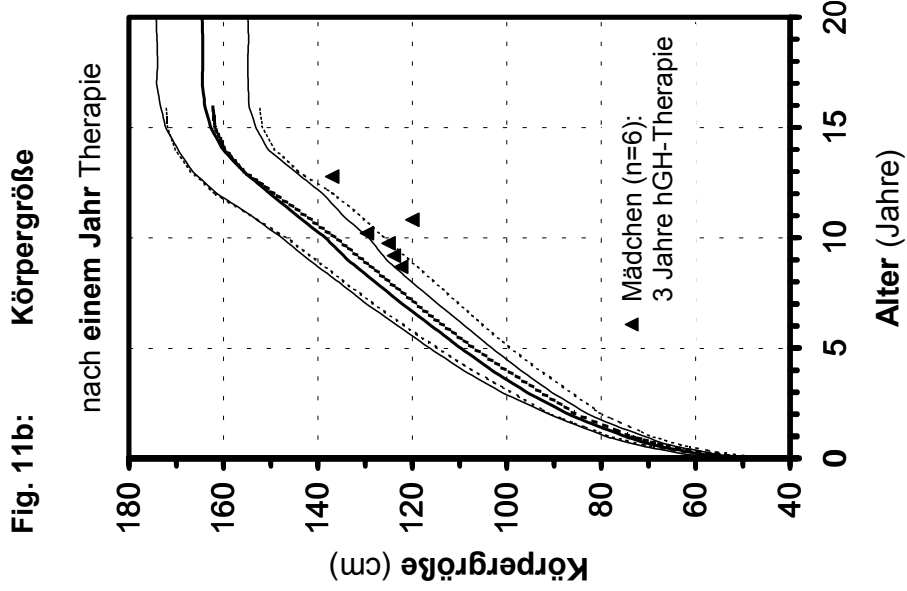
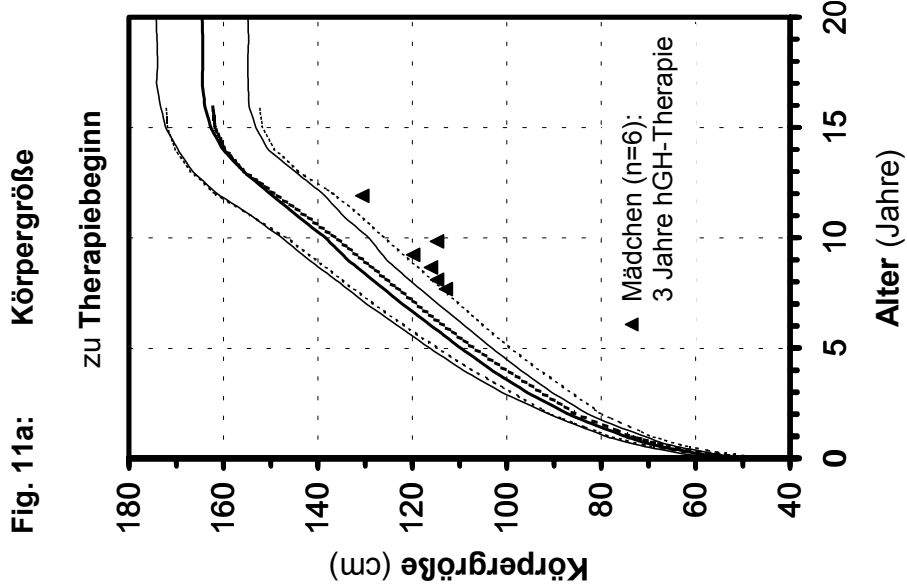


Fig. 11: Körpergröße der Mädchen mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russel- oder Noonan-Syndrom vor und während hGH-Therapie unter Orientierung an den Normperz. n. Pr (1989) und TaWh (1966)
 (— 50. Perz. Pr — 5. u. 95. Perz. Pr 50. Perz. TaWh 5. u. 95. Perz. TaWh)



ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs

Drei Jahre nach Beginn der hGH-Therapie liegen zwölf Jungen nach Tanner/Whitehouse mit Körpergrößen auf oder oberhalb der 5. Perzentile (Fig. 13c). Vier bzw. sieben der acht Patientinnen liegen auf oder über der 5. Perzentile nach Prader bzw. Tanner/Whitehouse (Fig. 14c). Wie bei den beiden zuvor beschriebenen Gruppen kann auch in diesem Kollektiv die höchste Zuwachsrate der durchschnittlichen Körpergröße im Laufe des ersten Behandlungsjahres festgestellt werden (Tab. 26 und 27, Fig. 12). Dieser Anstieg beträgt ΔSDS (MW) = +0,67 (Jungen) und ΔSDS (MW) = +0,57 (Mädchen) nach Prader bzw. ΔSDS (MW) = +0,58 (Jungen) und ΔSDS (MW) = +0,42 (Mädchen) nach Tanner/Whitehouse. Nach dem dreijährigen Beobachtungszeitraum liegt gemäß Prader die Wachstumsretardierung der Jungen bei MW KGr [SDS] = -1,97 \pm 0,78 SD und der Median bei KGr [SDS] = -1,86, diejenige der Mädchen bei MW KGr [SDS] = -1,93 \pm 0,71 SD und der Median bei KGr [SDS] = -1,69. Entsprechend gilt nach Tanner/Whitehouse für die Jungen: MW KGr [SDS] = -1,44 \pm 0,85 SD und Median: KGr [SDS] = -1,34; für die Mädchen: MW KGr [SDS] = -1,31 \pm 0,67 SD und Median: KGr [SDS] = -1,17.

SDS Größe Prader n(Ju)=17 n(Mä)=08	Therapie-Jahre								Delta SDS		
	0	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5	3	0-1	1-2	2-3
Mittelwert	-3,10	-2,81	-2,62	-2,46	-2,25	-2,16	-2,06	-1,95	0,64	0,30	0,21
SD	0,75	0,77	0,75	0,83	0,80	0,78	0,75	0,74	0,40	0,31	0,30
Median	-3,28	-2,88	-2,72	-2,57	-2,28	-2,05	-1,93	-1,85	0,63	0,30	0,25
Kleinster Wert	-4,18	-4,18	-4,06	-3,76	-3,62	-3,69	-3,49	-3,45	-0,12	-0,39	-0,59
Größter Wert	-1,13	-0,99	-0,96	-0,77	-0,93	-0,91	-0,99	-0,90	1,68	0,87	0,69

Tab. 26: Körpergröße [SDS] der ISS-Patienten und der Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs nach Prader innerhalb der ersten drei Jahre unter hGH-Substitution

SDS Größe Ta/Wh n(Ju)=17 n(Mä)=08	Therapie-Jahre								Delta SDS		
	0	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5	3	0-1	1-2	2-3
Mittelwert	-2,35	-2,13	-1,96	-1,82	-1,65	-1,56	-1,48	-1,40	0,53	0,26	0,16
SD	0,71	0,69	0,69	0,81	0,79	0,79	0,77	0,78	0,40	0,30	0,32
Median	-2,66	-2,28	-2,05	-1,78	-1,59	-1,51	-1,31	-1,32	0,47	0,27	0,20
Kleinster Wert	-3,37	-3,34	-3,23	-3,41	-3,26	-3,37	-3,23	-3,20	-0,13	-0,40	-0,69
Größter Wert	-0,60	-0,52	-0,54	-0,16	-0,32	-0,56	-0,39	-0,30	1,64	0,87	0,68

Tab. 27: Körpergröße [SDS] der ISS-Patienten und der Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs nach Tanner/Whitehouse innerhalb der ersten drei Jahre unter hGH-Substitution

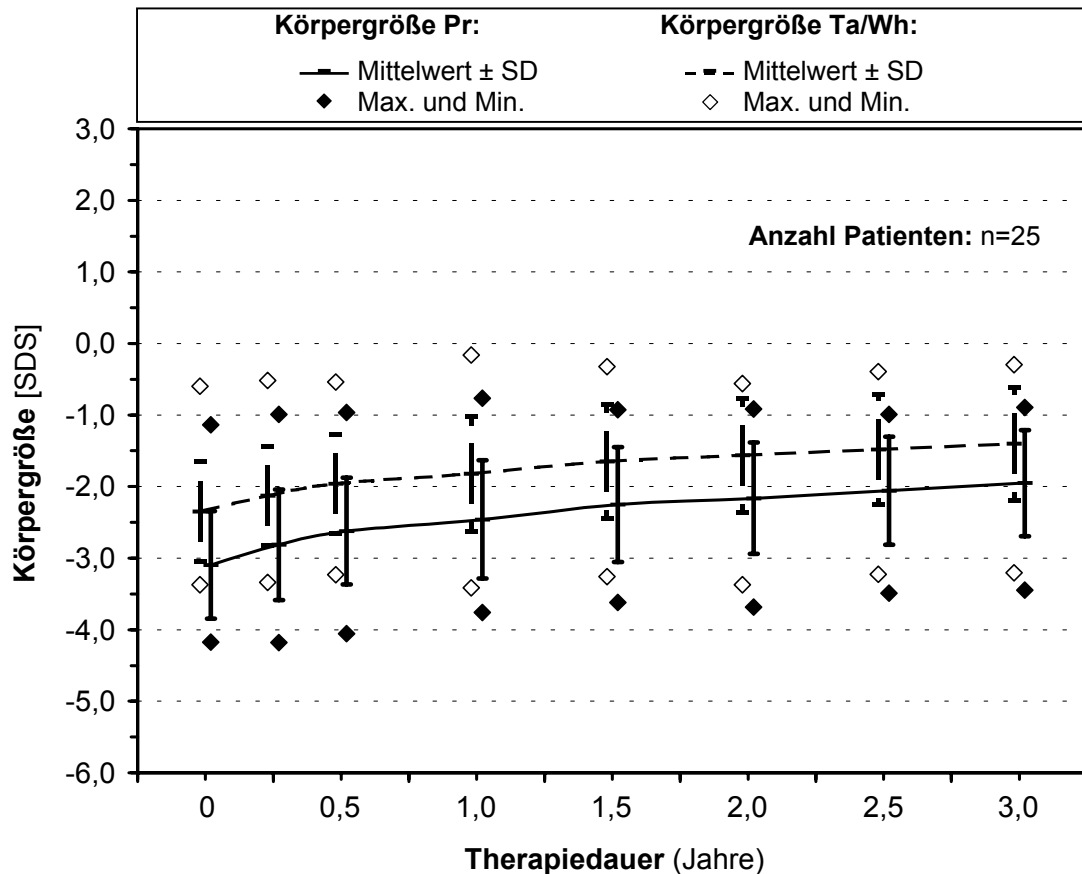


Fig. 12: Körpergröße [SDS] nach Prader bzw. nach Tanner/Whitehouse: ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs während dreijähriger Therapie

Fig. 13: Körpergröße der ISS-Patienten und der Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs vor und während der Therapie mit hGH unter Orientierung an den Normperzentilen nach Prader (1989) und Tanner/Whitehouse (1966)
 (—) 50. Perz. Pr — 5. u. 95. Perz. Pr 50. Perz. Ta/Wh 5. u. 95. Perz. Ta/Wh

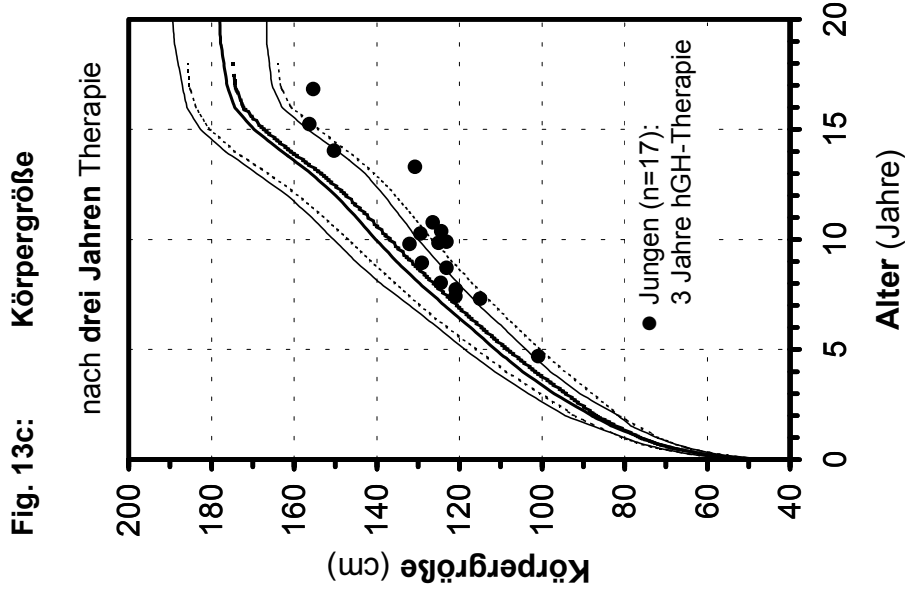
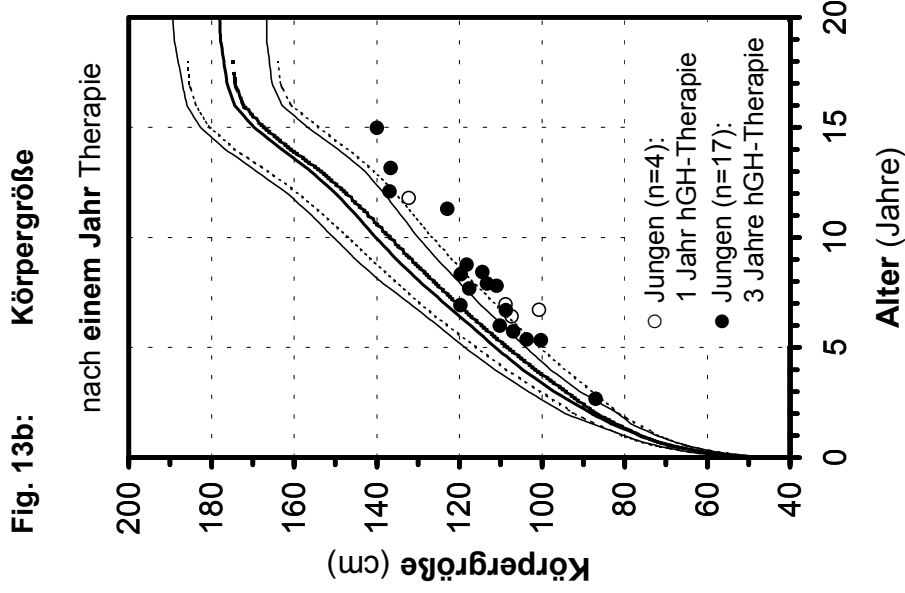
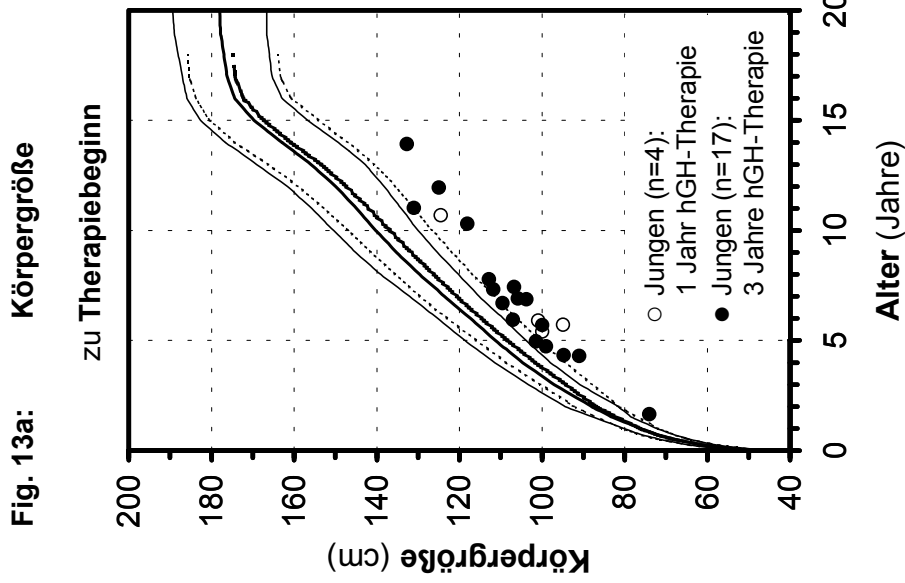
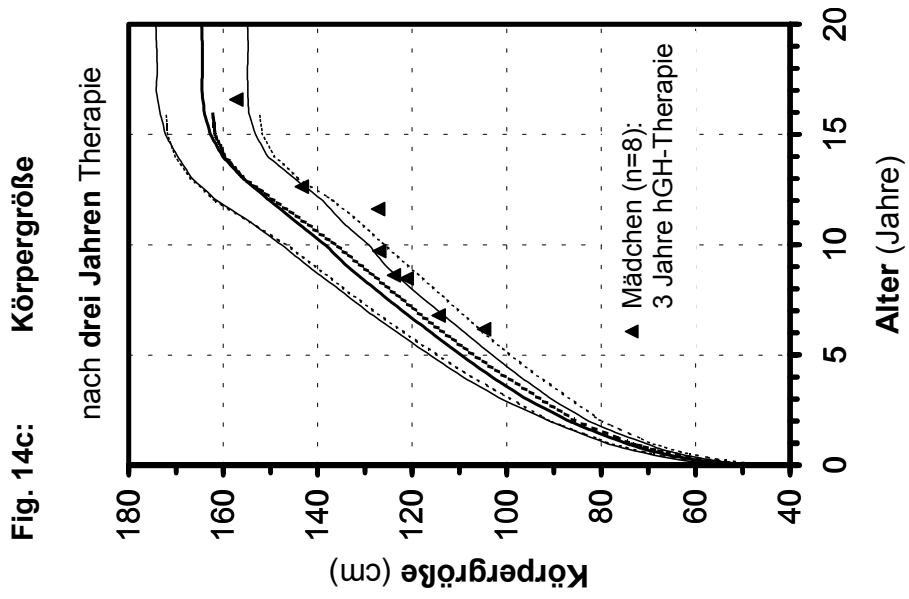
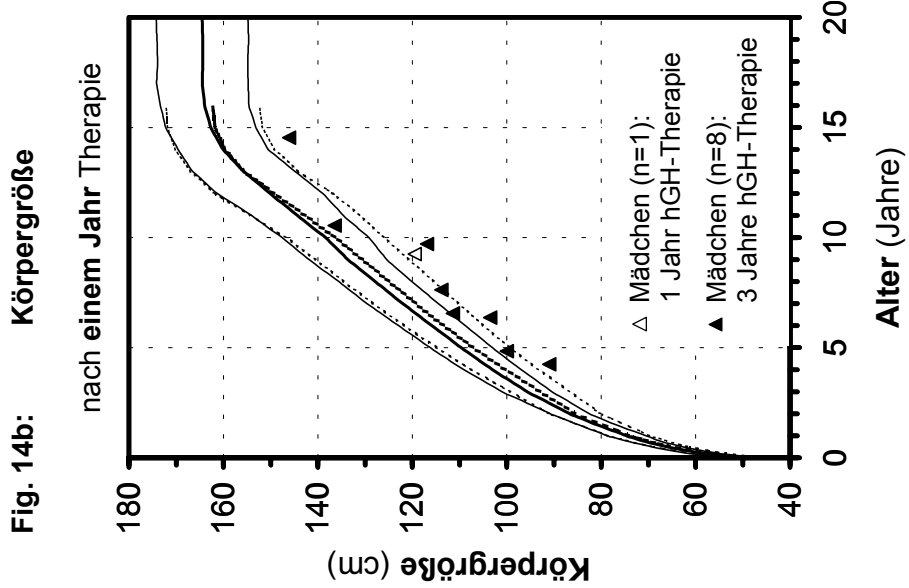
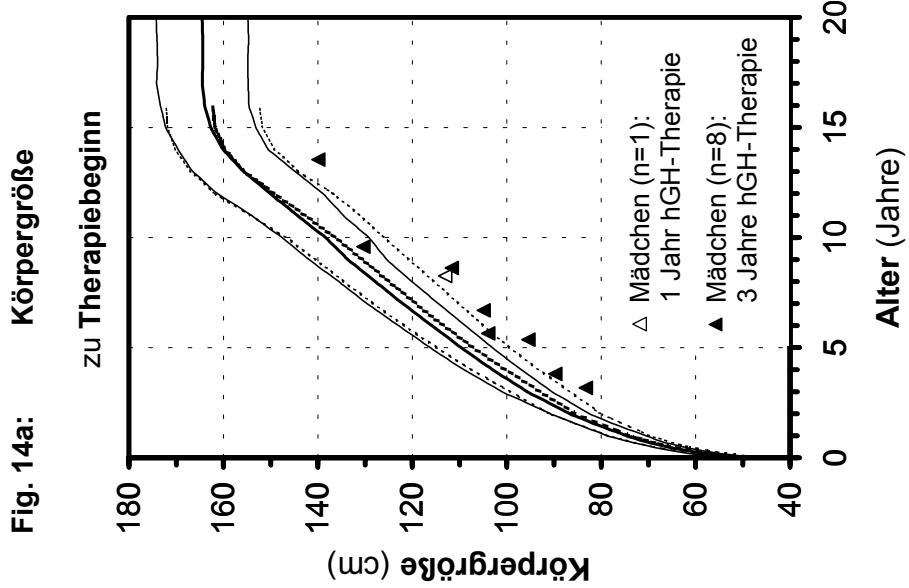


Fig. 14: Körpergröße der ISS-Patientinnen und der Patientinnen mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs vor und während der Therapie mit hGH unter Orientierung an den Normperzentilen nach Prader (1989) und Tanner/Whitehouse (1966)
 (— 50. Perz. Pr — 5. u. 95. Perz. Pr 50. Perz. TaWh 5. u. 95. Perz. TaWh)



Da das Körpergewicht und der Body-Mass-Index nicht im Vordergrund der Analyse stehen, beschränkt sich die Aufführung dieser beiden Parameter auf die tabellarische und graphische Darstellung.

3.2 Körpergewicht

3.2.1 Verlauf im ersten Jahr unter hGH-Substitution

Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD

SDS Gewicht Prader n(Ju)=10 n(Mä)=10	Therapie-Jahre				Delta SDS					
	0	0,25	0,5	1	0-0,25	0-0,5	0-1	0,25-0,5	0,25-1	0,5-1
Mittelwert	-0,65	-0,59	-0,50	-0,30	0,06	0,15	0,34	0,09	0,28	0,19
SD	1,72	1,77	1,75	1,81	0,63	0,78	1,03	0,26	0,45	0,44
Median	-1,00	-1,07	-0,91	-0,48	0,01	-0,04	0,24	0,10	0,35	0,16
Kleinster Wert	-3,56	-4,15	-4,10	-3,82	-1,13	-1,42	-1,40	-0,37	-0,47	-0,61
Größter Wert	2,46	2,96	3,03	3,33	1,39	1,80	2,67	0,64	1,28	1,07

Tab. 28: Körpergewicht [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei org. GHD nach Prader innerhalb des ersten Jahres unter hGH-Substitution

SDS Gewicht Ta/Wh n(Ju)=10 n(Mä)=10	Therapie-Jahre				Delta SDS					
	0	0,25	0,5	1	0-0,25	0-0,5	0-1	0,25-0,5	0,25-1	0,5-1
Mittelwert	-0,60	-0,57	-0,45	-0,30	0,03	0,15	0,30	0,11	0,27	0,16
SD	1,57	1,60	1,65	1,77	0,55	0,68	0,93	0,22	0,46	0,44
Median	-0,90	-0,99	-0,59	-0,48	-0,07	0,02	0,12	0,11	0,17	0,13
Kleinster Wert	-3,25	-3,82	-3,80	-3,73	-0,94	-0,98	-1,08	-0,23	-0,45	-0,54
Größter Wert	2,78	3,31	3,81	4,25	1,45	1,70	2,49	0,58	1,04	1,15

Tab. 29: Körpergewicht [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei org. GHD nach Tanner/Whiteh. innerhalb des ersten Jahres unter hGH-Substitution

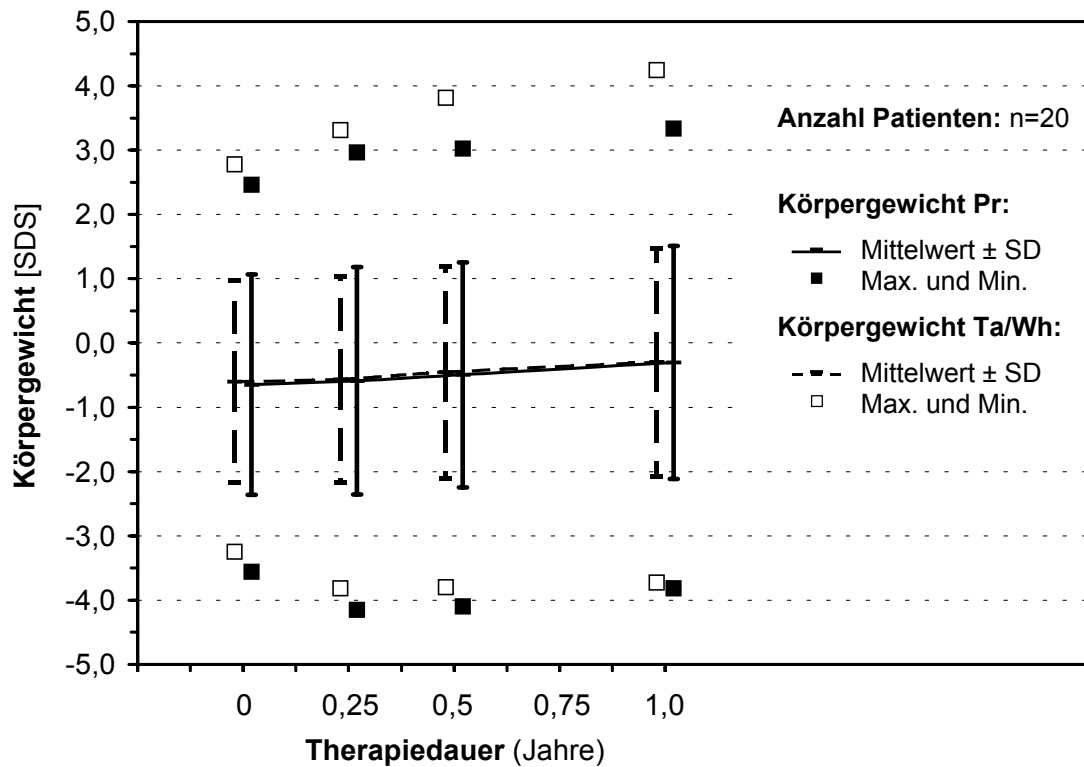


Fig. 15: Körpergewicht [SDS] nach Prader bzw. nach Tanner/Whitehouse: Patienten mit Kleinwuchs bei org. GHD während einjähriger Therapie

Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom

SDS Gewicht Prader n(Ju)=14 n(Mä)=06	Therapie-Jahre				Delta SDS					
	0	0,25	0,5	1	0-0,25	0-0,5	0-1	0,25-0,5	0,25-1	0,5-1
Mittelwert	-2,69	-2,65	-2,55	-2,37	0,04	0,14	0,32	0,10	0,28	0,18
SD	0,88	0,90	0,88	0,94	0,22	0,23	0,32	0,17	0,29	0,18
Median	-2,67	-2,55	-2,47	-2,19	0,05	0,17	0,26	0,09	0,33	0,16
Kleinster Wert	-4,41	-4,84	-4,64	-4,53	-0,43	-0,36	-0,21	-0,16	-0,25	-0,12
Größter Wert	-1,11	-1,22	-0,77	-0,40	0,44	0,49	0,81	0,46	0,82	0,56

Tab. 30: Körpergewicht [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom n. Prader innerhalb des ersten Jahres unter hGH-Substitution

SDS Gewicht Ta/Wh n(Ju)=14 n(Mä)=06	Therapie-Jahre				Delta SDS					
	0	0,25	0,5	1	0-0,25	0-0,5	0-1	0,25-0,5	0,25-1	0,5-1
Mittelwert	-2,34	-2,28	-2,19	-2,00	0,06	0,15	0,34	0,09	0,28	0,19
SD	0,80	0,81	0,78	0,72	0,10	0,16	0,28	0,13	0,28	0,18
Median	-2,31	-2,25	-2,18	-1,96	0,04	0,18	0,33	0,11	0,25	0,18
Kleinster Wert	-3,90	-3,89	-3,74	-3,42	-0,10	-0,13	-0,21	-0,12	-0,22	-0,10
Größter Wert	-0,98	-0,98	-0,72	-0,39	0,31	0,44	0,79	0,41	0,76	0,51

Tab. 31: Körpergewicht [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom n. Ta/Wh innerhalb des ersten Jahres unter hGH-Substitution

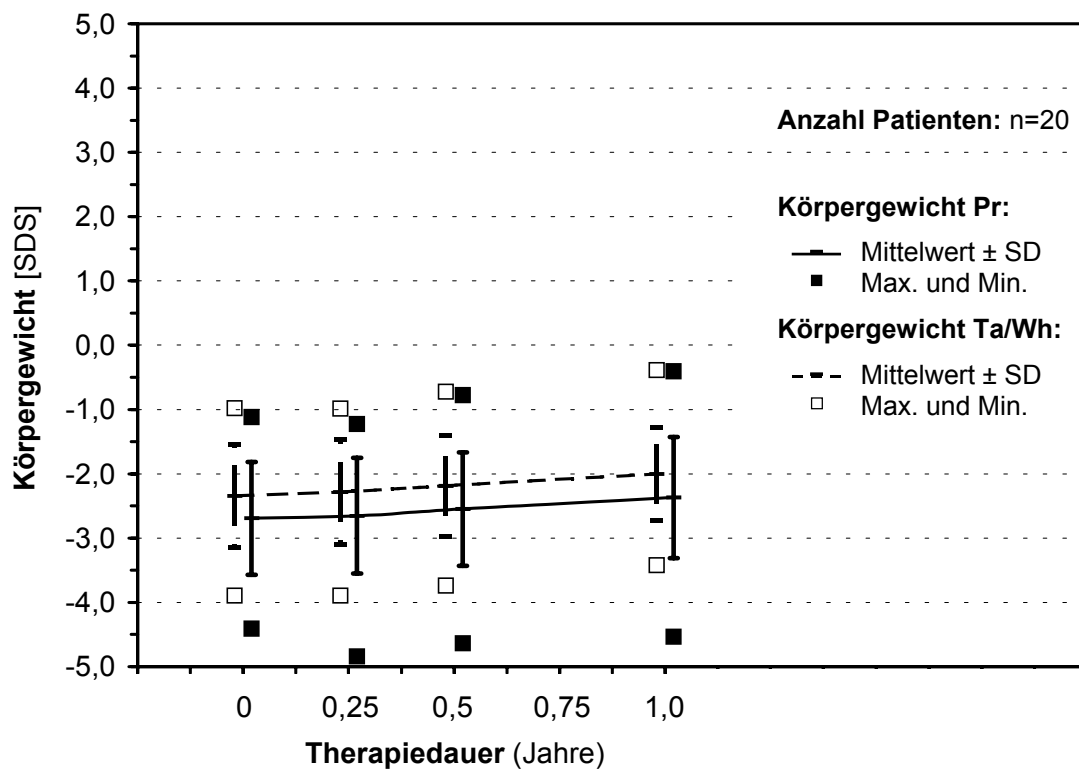


Fig. 16: Körpergewicht [SDS] nach Prader bzw. nach Tanner/Whitehouse: Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom während einjähriger Therapie

ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs

SDS Gewicht Prader n(Ju)=21 n(Mä)=09	Therapie-Jahre				Delta SDS					
	0	0,25	0,5	1	0-0,25	0-0,5	0-1	0,25-0,5	0,25-1	0,5-1
Mittelwert	-2,10	-1,94	-1,88	-1,77	0,16	0,23	0,33	0,06	0,17	0,11
SD	1,28	1,24	1,25	1,28	0,26	0,28	0,30	0,17	0,29	0,23
Median	-2,28	-1,97	-1,91	-1,88	0,14	0,17	0,34	0,08	0,24	0,10
Kleinster Wert	-3,26	-3,43	-3,31	-3,26	-0,38	-0,35	-0,32	-0,30	-0,49	-0,36
Größter Wert	3,89	3,73	3,93	4,05	0,94	0,81	1,02	0,40	0,62	0,62

Tab. 32: Körpergewicht [SDS] der ISS-Patienten und der Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs nach Prader innerhalb des ersten Jahres unter hGH-Substitution

SDS Gewicht Ta/Wh n(Ju)=21 n(Mä)=09	Therapie-Jahre				Delta SDS					
	0	0,25	0,5	1	0-0,25	0-0,5	0-1	0,25-0,5	0,25-1	0,5-1
Mittelwert	-1,84	-1,70	-1,63	-1,51	0,14	0,21	0,33	0,07	0,19	0,12
SD	1,17	1,12	1,06	1,06	0,22	0,26	0,30	0,14	0,26	0,22
Median	-2,04	-1,82	-1,67	-1,59	0,12	0,19	0,34	0,06	0,19	0,11
Kleinster Wert	-3,41	-3,27	-2,87	-3,07	-0,25	-0,39	-0,48	-0,25	-0,35	-0,24
Größter Wert	3,41	3,22	3,02	2,93	0,76	0,70	0,88	0,40	0,76	0,67

Tab. 33: Körpergewicht [SDS] der ISS-Patienten und der Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs nach Tanner/Whitehouse innerhalb des ersten Jahres unter hGH-Substitution

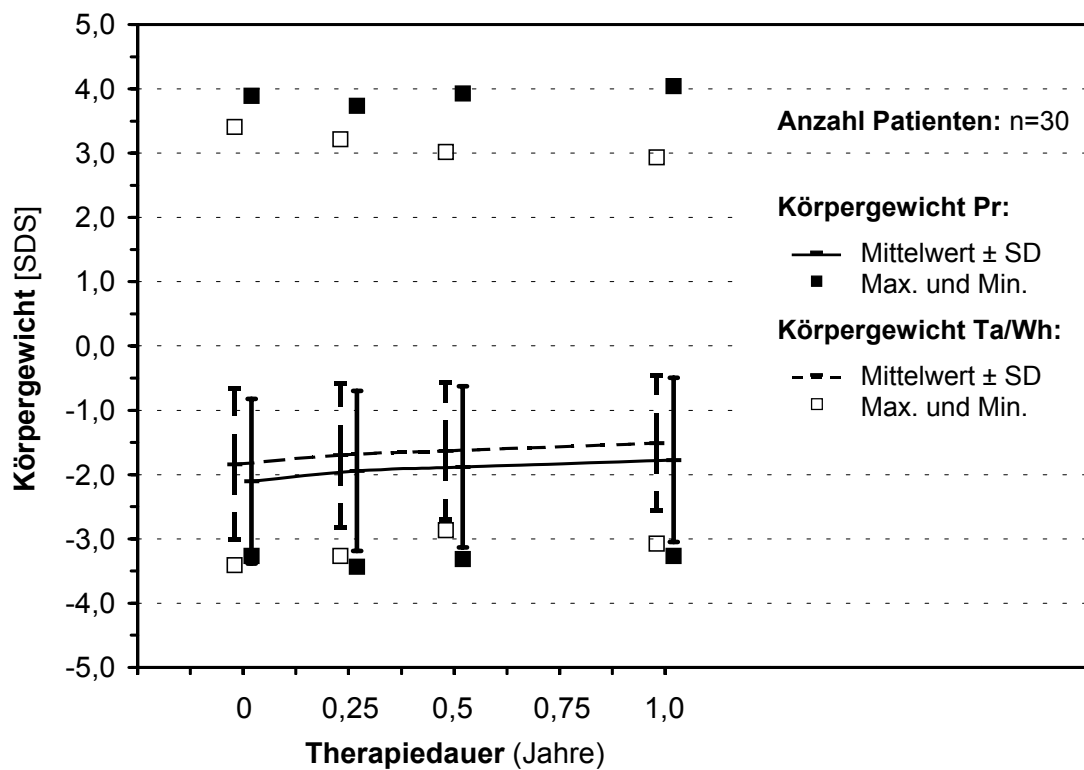


Fig. 17: Körpergewicht [SDS] nach Prader bzw. nach Tanner/Whitehouse: ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs während einjähriger Therapie

3.2.2 Verlauf in den ersten drei Jahren unter hGH-Substitution

Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD

SDS Gewicht Prader n(Ju)=07 n(Mä)=10	Therapie-Jahre								Delta SDS		
	0	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5	3	0-1	1-2	2-3
Mittelwert	-0,79	-0,77	-0,69	-0,51	-0,17	0,07	0,36	0,55	0,28	0,58	0,48
SD	1,72	1,70	1,68	1,73	1,80	1,79	1,80	1,83	1,09	0,41	0,62
Median	-1,19	-1,33	-0,96	-0,92	-0,40	-0,01	0,45	0,66	0,03	0,56	0,44
Kleinster Wert	-3,56	-4,15	-4,10	-3,82	-3,57	-3,11	-2,81	-2,82	-1,40	-0,26	-0,65
Größter Wert	2,46	2,34	2,14	2,49	2,73	2,58	3,19	3,97	2,67	1,30	1,83

Tab. 34: Körpergewicht [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei org. GHD nach Prader innerhalb der ersten drei Jahre unter hGH-Substitution

SDS Gewicht Ta/Wh n(Ju)=07 n(Mä)=10	Therapie-Jahre								Delta SDS		
	0	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5	3	0-1	1-2	2-3
Mittelwert	-0,80	-0,79	-0,71	-0,59	-0,29	-0,05	0,19	0,35	0,21	0,54	0,40
SD	1,46	1,43	1,42	1,51	1,60	1,64	1,66	1,67	0,96	0,41	0,48
Median	-1,22	-1,05	-0,93	-1,01	-0,70	-0,40	-0,03	0,22	-0,04	0,56	0,38
Kleinster Wert	-3,25	-3,82	-3,80	-3,73	-3,55	-3,36	-3,04	-3,02	-1,08	0,01	-0,41
Größter Wert	1,88	1,68	1,54	1,77	2,18	2,84	3,12	3,03	2,49	1,71	1,50

Tab. 35: Körpergewicht [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei org. GHD
n. Tanner/Whiteh. innerhalb der ersten drei Jahre unter hGH-Substitution

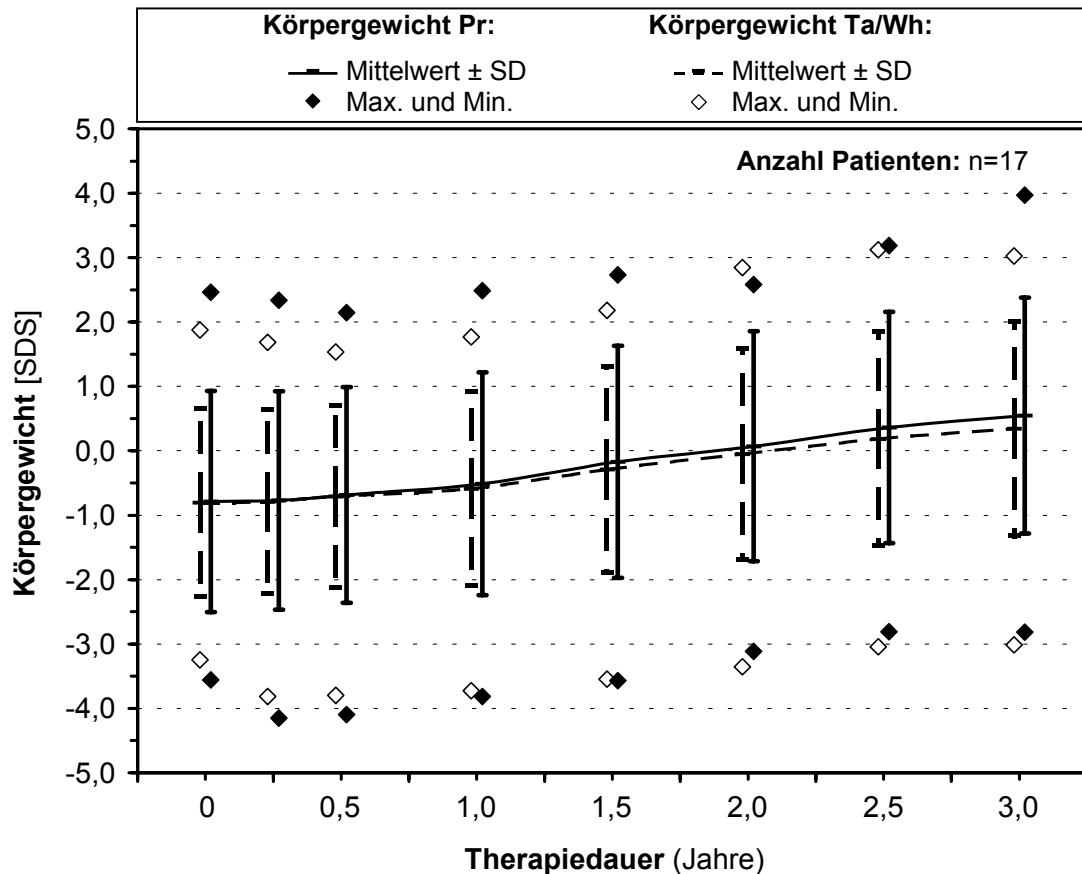


Fig. 18: Körpergewicht [SDS] nach Prader bzw. nach Tanner/Whitehouse:
Patienten mit Kleinwuchs bei org. GHD während dreijähriger Therapie

Fig. 19: Körpergewicht der Jungen mit Kleinwuchs bei organischem GHD vor und während der Therapie mit hGH unter Orientierung an den Normperzentilen nach Prader (1989) und Tanner/Whitehouse (1966)

(—) 50. Perz. Pr — 5. u. 95. Perz. Pr 50. Perz. Ta/Wh 5. u. 95. Perz. Ta/Wh

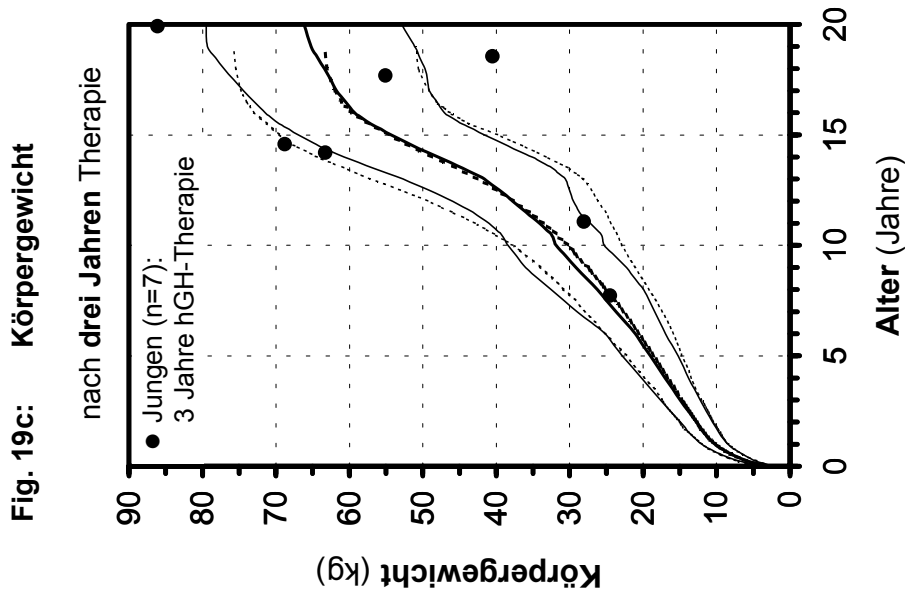
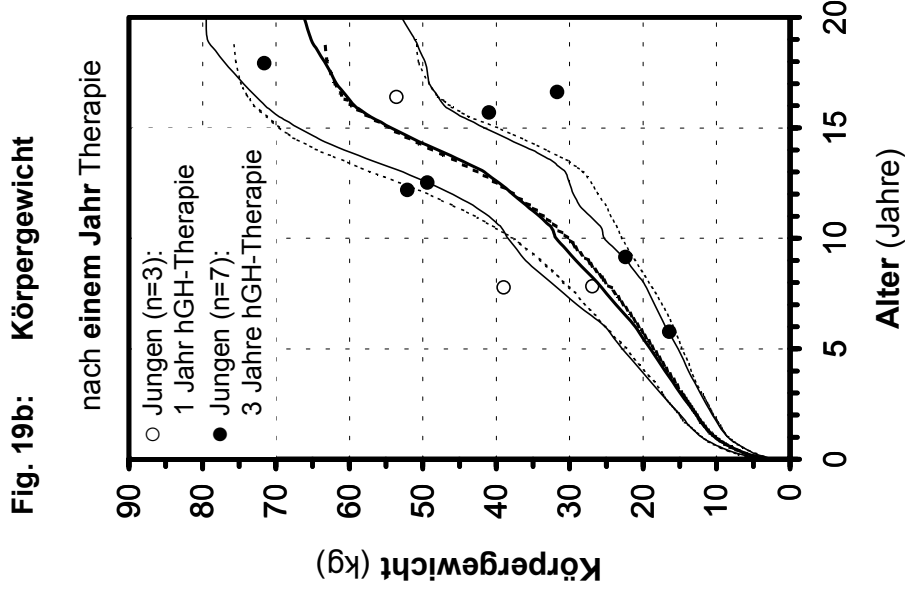
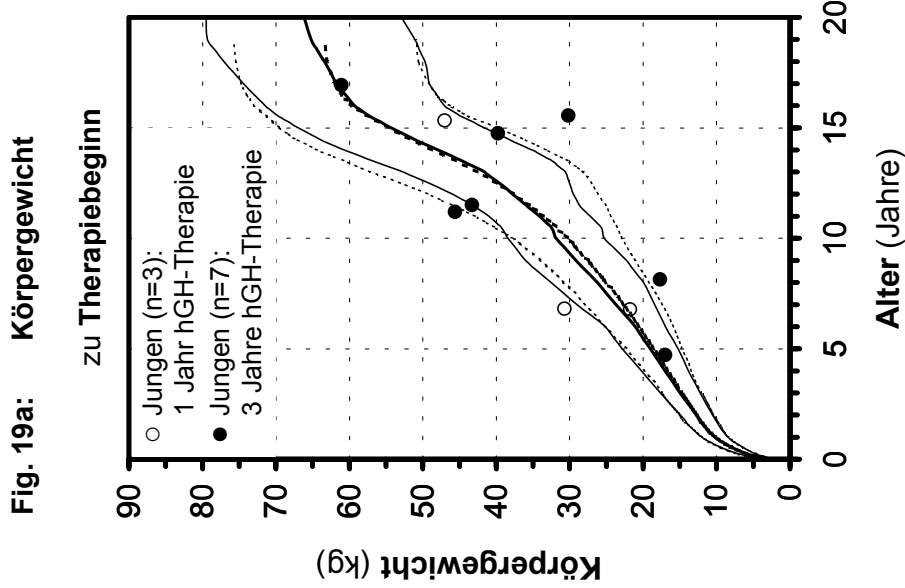
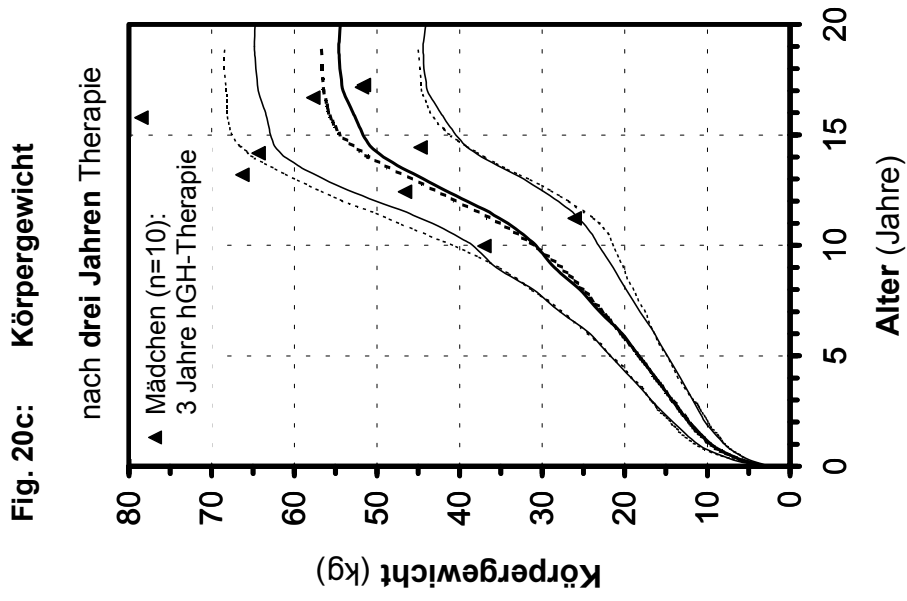
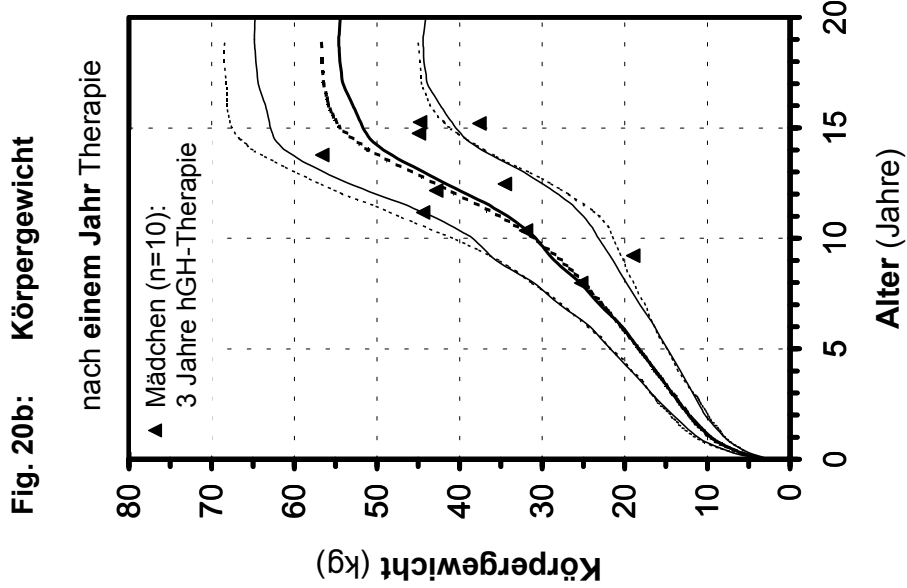
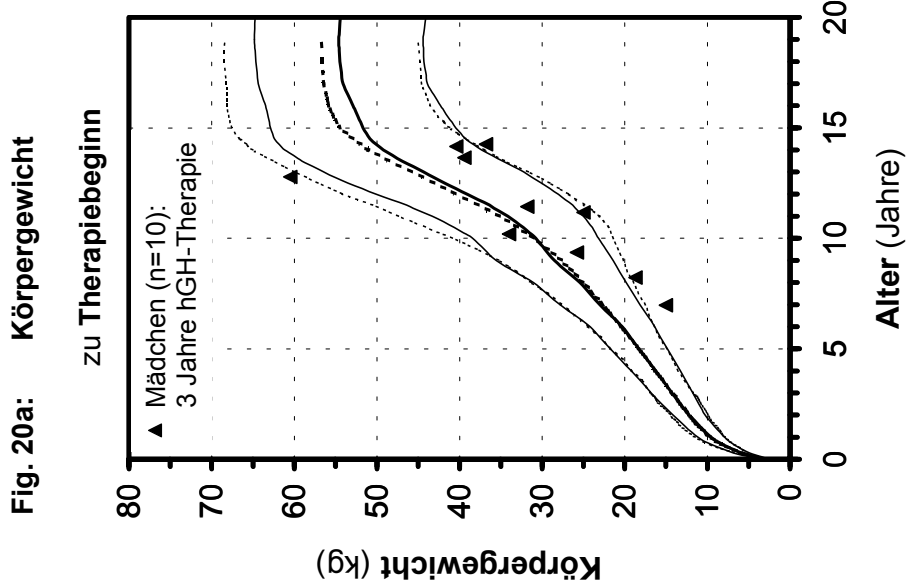


Fig. 20: Körpergewicht der Mädchen mit Kleinwuchs bei organischem GHD vor und während der Therapie mit hGH unter Orientierung an den Normperzentilen nach Prader (1989) und Tanner/Whitehouse (1966)
 (— 50. Perz. Pr — 5. u. 95. Perz. Pr 50. Perz. TaWh 5. u. 95. Perz. TaWh)



Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom

SDS Gewicht Prader n(Ju)=12 n(Mä)=06	Therapie-Jahre								Delta SDS		
	0	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5	3	0-1	1-2	2-3
Mittelwert	-2,62	-2,56	-2,45	-2,26	-2,10	-1,96	-1,91	-1,84	0,36	0,30	0,12
SD	0,82	0,77	0,77	0,84	0,93	0,91	0,89	0,89	0,31	0,23	0,28
Median	-2,67	-2,55	-2,47	-2,19	-2,02	-1,97	-1,98	-1,90	0,36	0,26	0,06
Kleinster Wert	-4,17	-3,81	-3,74	-3,87	-3,73	-3,48	-3,22	-3,19	-0,21	-0,17	-0,32
Größter Wert	-1,11	-1,22	-0,77	-0,40	0,45	0,49	0,59	0,58	0,81	0,89	0,68

Tab. 36: Körpergewicht [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom nach Prader innerhalb der ersten drei Jahre unter hGH-Subst.

SDS Gewicht Ta/Wh n(Ju)=12 n(Mä)=06	Therapie-Jahre								Delta SDS		
	0	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5	3	0-1	1-2	2-3
Mittelwert	-2,28	-2,22	-2,14	-1,94	-1,81	-1,69	-1,64	-1,58	0,34	0,25	0,11
SD	0,75	0,75	0,72	0,67	0,74	0,75	0,75	0,74	0,29	0,20	0,24
Median	-2,31	-2,25	-2,18	-1,96	-1,77	-1,68	-1,63	-1,47	0,33	0,23	0,12
Kleinster Wert	-3,90	-3,87	-3,70	-3,20	-2,98	-2,96	-2,77	-2,62	-0,21	-0,05	-0,29
Größter Wert	-0,98	-0,98	-0,72	-0,39	0,21	0,22	0,30	0,31	0,79	0,60	0,57

Tab. 37: Körpergewicht [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom nach Ta/Wh innerhalb der ersten drei Jahre unter hGH-Subst.

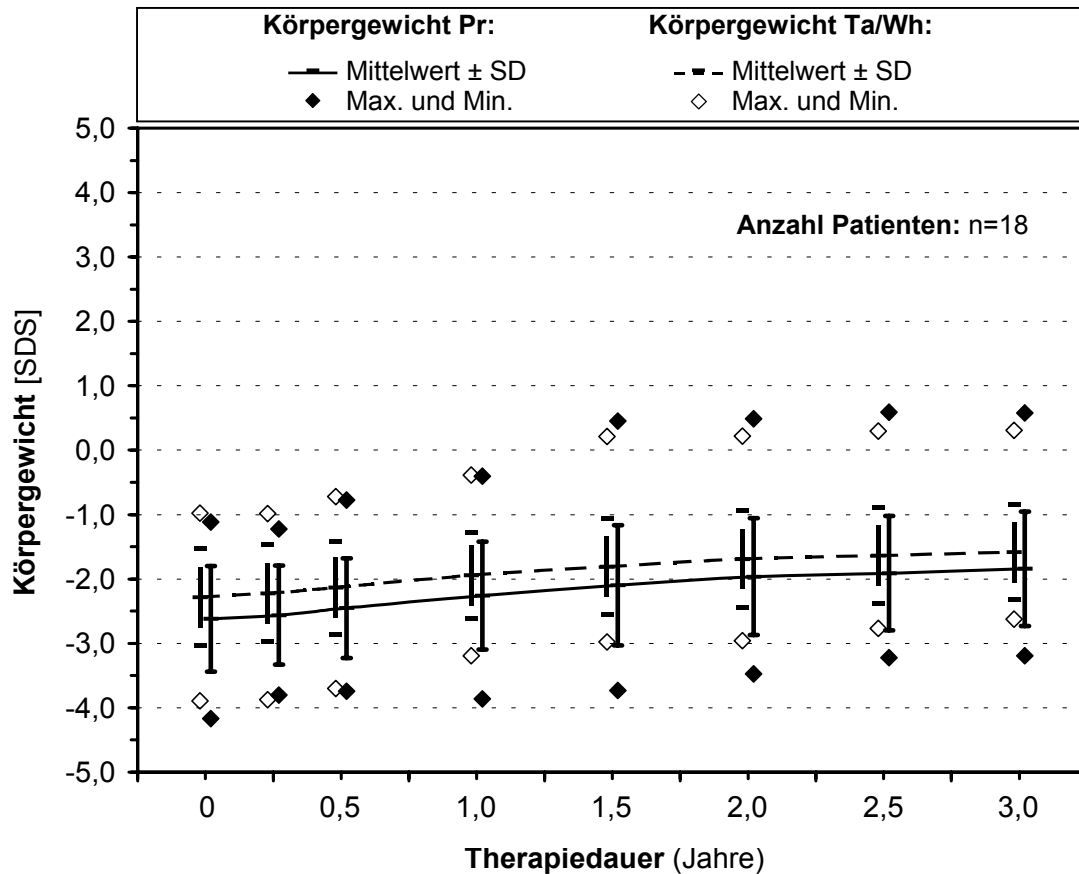


Fig. 21: Körpergewicht [SDS] nach Prader bzw. nach Tanner/Whitehouse: Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom während dreijähriger Therapie

ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs

SDS Gewicht Prader n(Ju)=17 n(Mä)=08	Therapie-Jahre								Delta SDS		
	0	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5	3	0-1	1-2	2-3
Mittelwert	-2,03	-1,85	-1,78	-1,67	-1,46	-1,30	-1,22	-1,16	0,35	0,37	0,14
SD	1,38	1,32	1,33	1,36	1,43	1,41	1,43	1,36	0,31	0,32	0,56
Median	-2,22	-1,96	-1,87	-1,82	-1,66	-1,55	-1,47	-1,40	0,37	0,34	0,24
Kleinster Wert	-3,18	-3,10	-3,04	-3,26	-3,34	-3,48	-2,97	-2,55	-0,32	-0,21	-1,54
Größter Wert	3,89	3,73	3,93	4,05	4,43	4,24	4,59	4,23	1,02	1,34	1,17

Tab. 38: KGew [SDS] der ISS-Patienten und der Patienten mit nicht klassif. Kleinwuchs n. Prader innerhalb der ersten drei Jahre unter hGH-Subst.

Fig. 22: Körpergewicht der Jungen mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom vor und während hGH-Therapie unter Orientierung an den Normperz. n. Pr (1989) und Ta/Wh (1966)
 (— 50. Perz. Pr — 5. u. 95. Perz. Pr 50. Perz. Ta/Wh 5. u. 95. Perz. Ta/Wh)

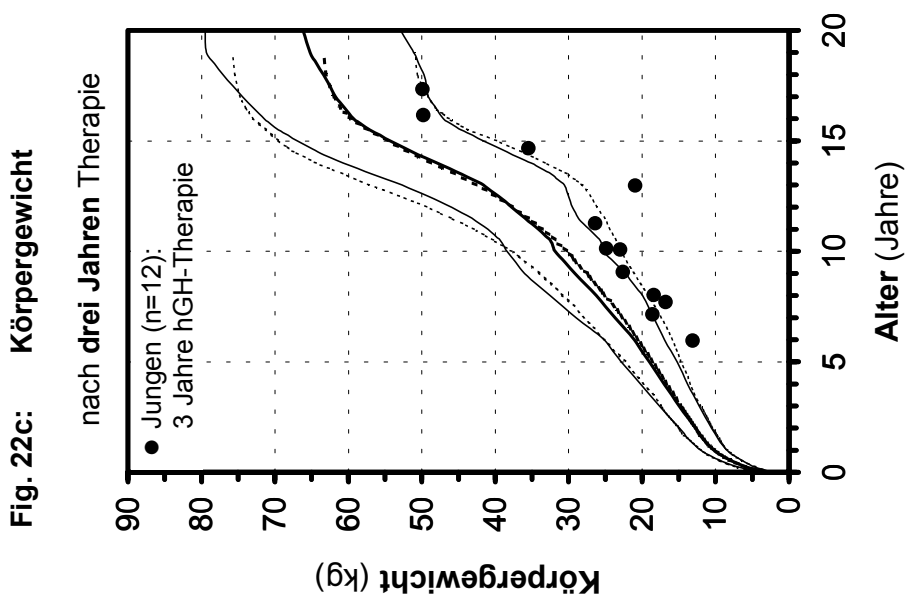
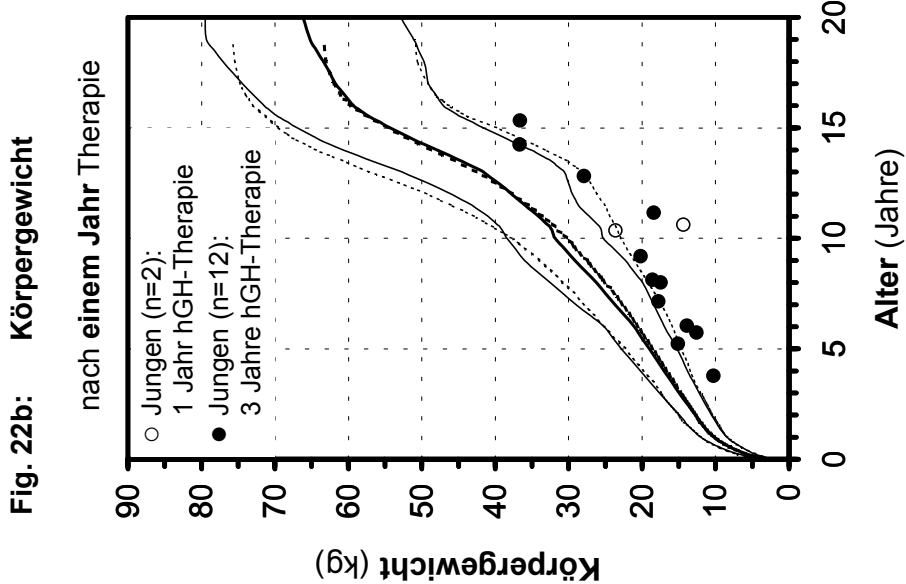
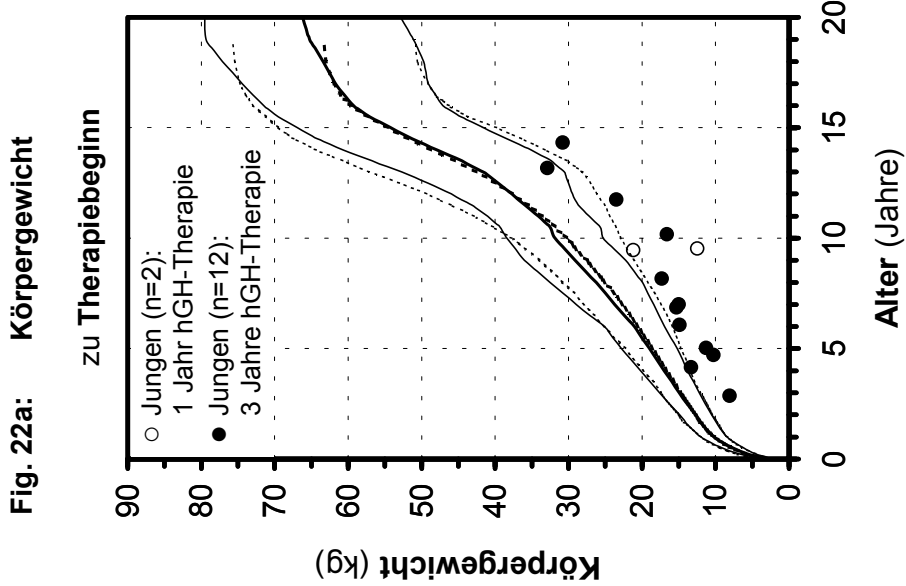
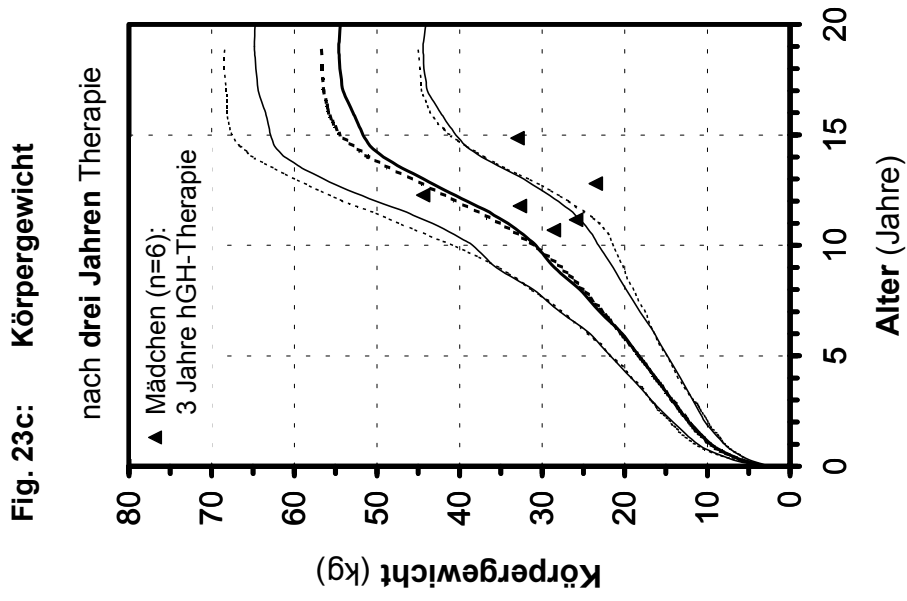
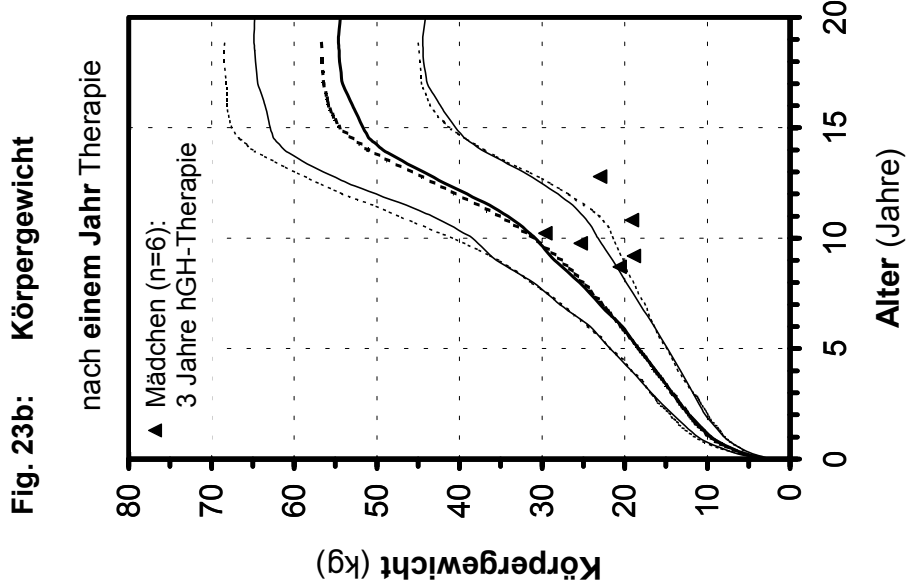
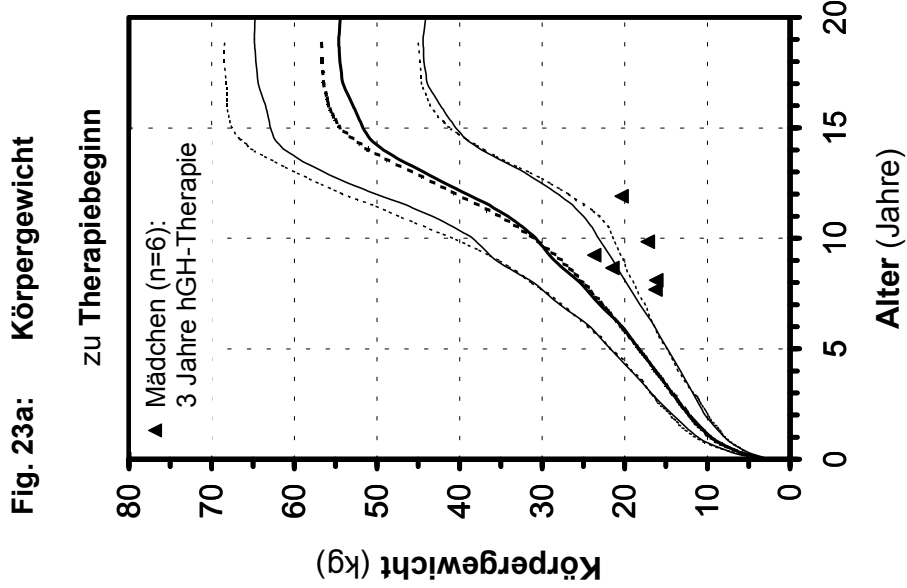


Fig. 23: Körpergewicht der Mädchen mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom vor und während hGH-Therapie unter Orientierung an den Normperz. n. Pr (1989) und Ta/Wh (1966)
 (— 50. Perz. Pr — 5. u. 95. Perz. Pr 50. Perz. Ta/Wh 5. u. 95. Perz. Ta/Wh)



SDS Gewicht Ta/Wh n(Ju)=17 n(Mä)=08	Therapie-Jahre								Delta SDS		
	0	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5	3	0-1	1-2	2-3
Mittelwert	-1,79	-1,64	-1,57	-1,44	-1,24	-1,06	-0,99	-0,95	0,35	0,38	0,11
SD	1,26	1,20	1,13	1,12	1,17	1,24	1,26	1,21	0,32	0,40	0,55
Median	-2,05	-1,80	-1,63	-1,56	-1,41	-1,28	-1,22	-1,12	0,34	0,33	0,16
Kleinster Wert	-3,41	-3,27	-2,87	-3,07	-3,06	-3,23	-2,92	-2,54	-0,48	-0,40	-1,54
Größter Wert	3,41	3,22	3,02	2,93	3,18	3,21	3,53	3,59	0,88	1,68	1,03

Tab. 39: Körpergewicht [SDS] der ISS-Patienten und der Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs nach Tanner/Whitehouse innerhalb der ersten drei Jahre unter hGH-Substitution

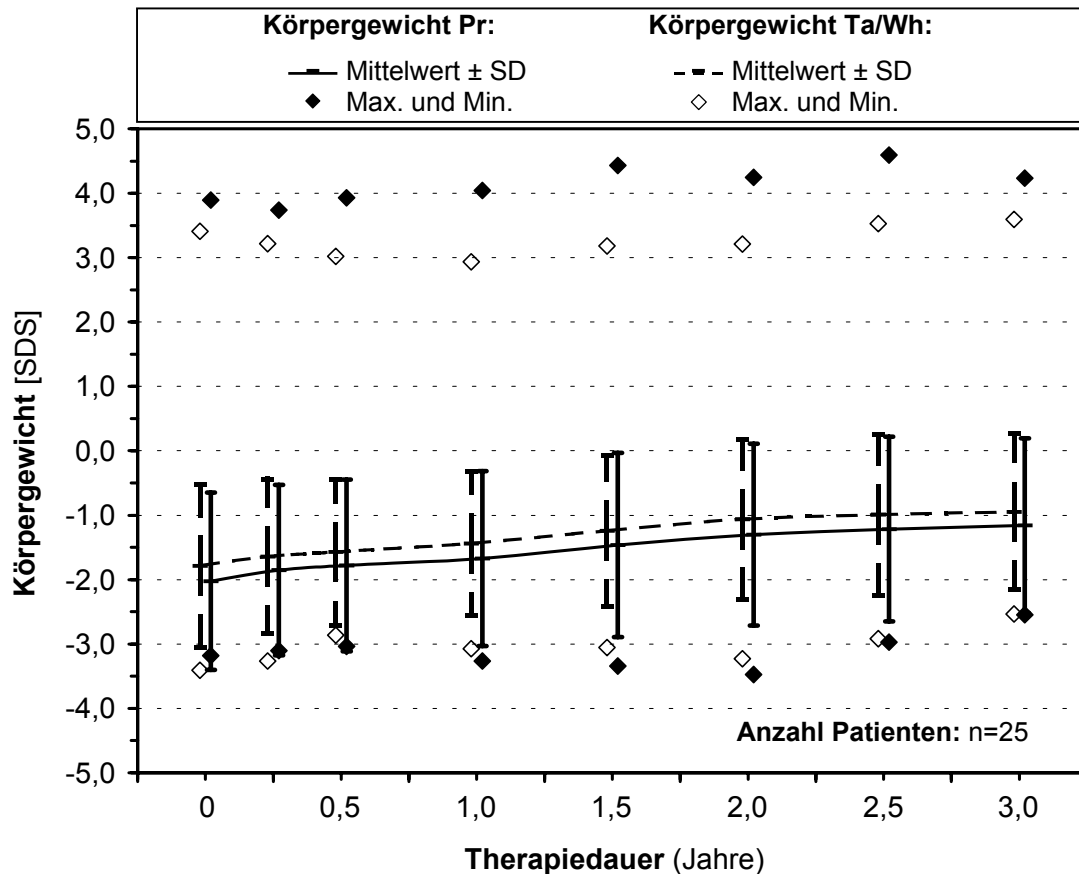


Fig. 24: Körpergewicht [SDS] nach Prader bzw. nach Tanner/Whitehouse: ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs während dreijähriger Therapie

Fig. 25: Körpergewicht der ISS-Patienten und der Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs vor und während der Therapie mit hGH unter Orientierung an den Normperzentilen nach Prader (1989) und Tanner/Whitehouse (1966)
 (—) 50. Perz. Pr — 5. u. 95. Perz. Pr 50. Perz. Ta/Wh 5. u. 95. Perz. Ta/Wh

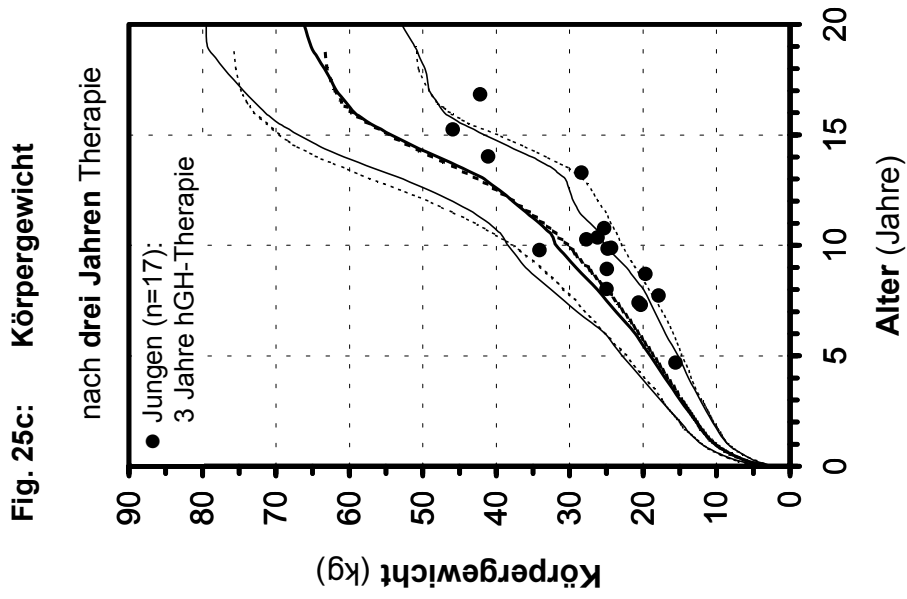
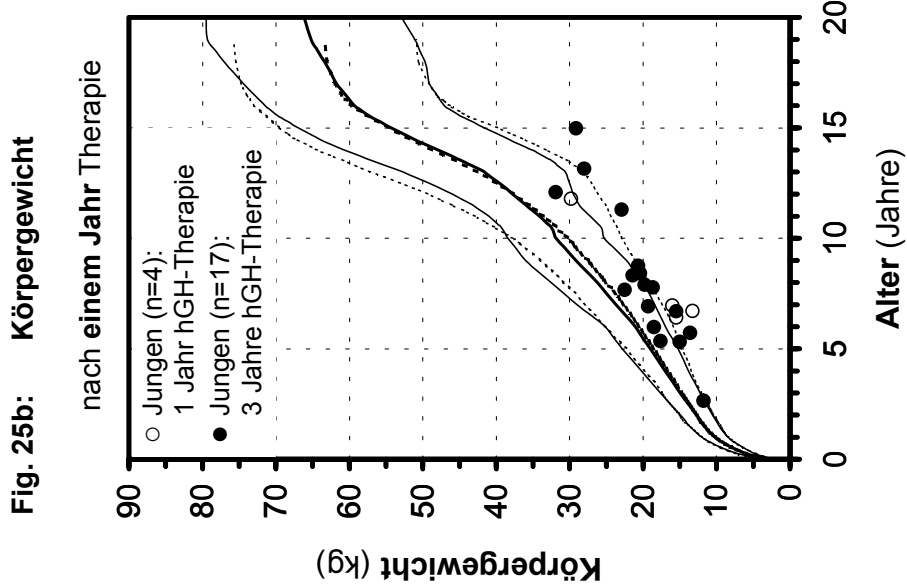
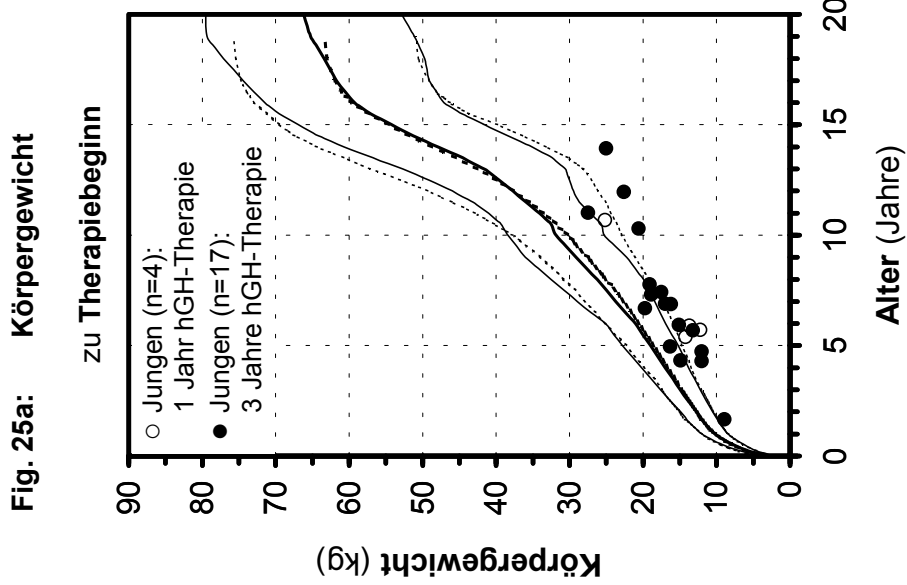
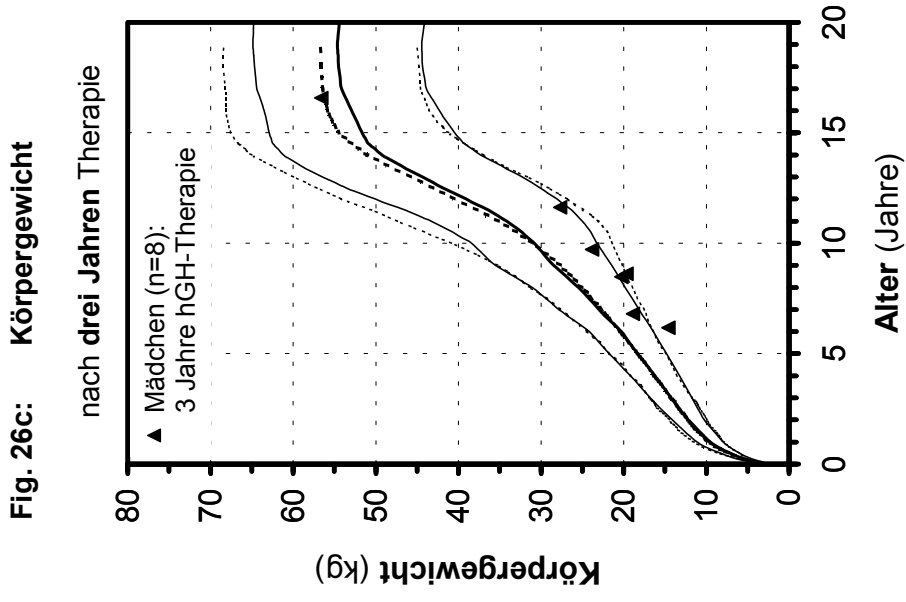
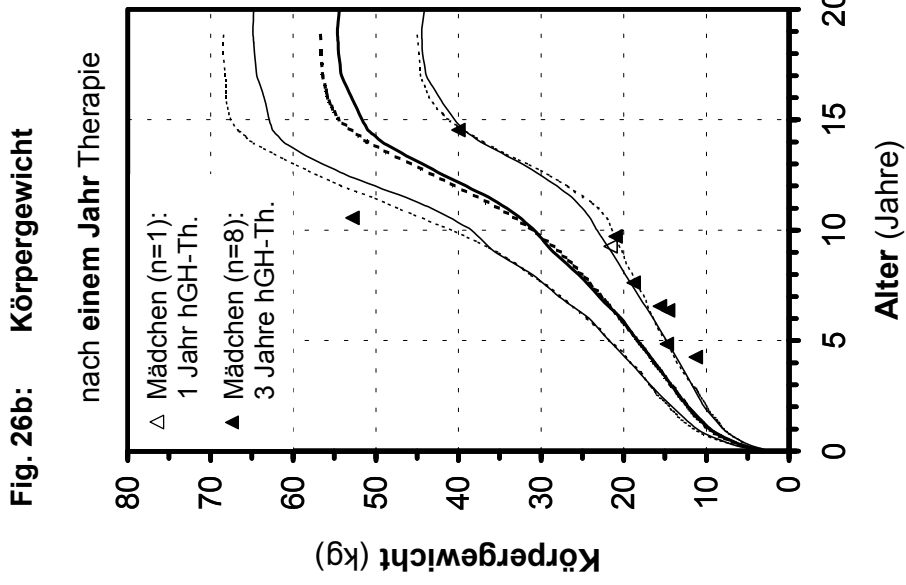
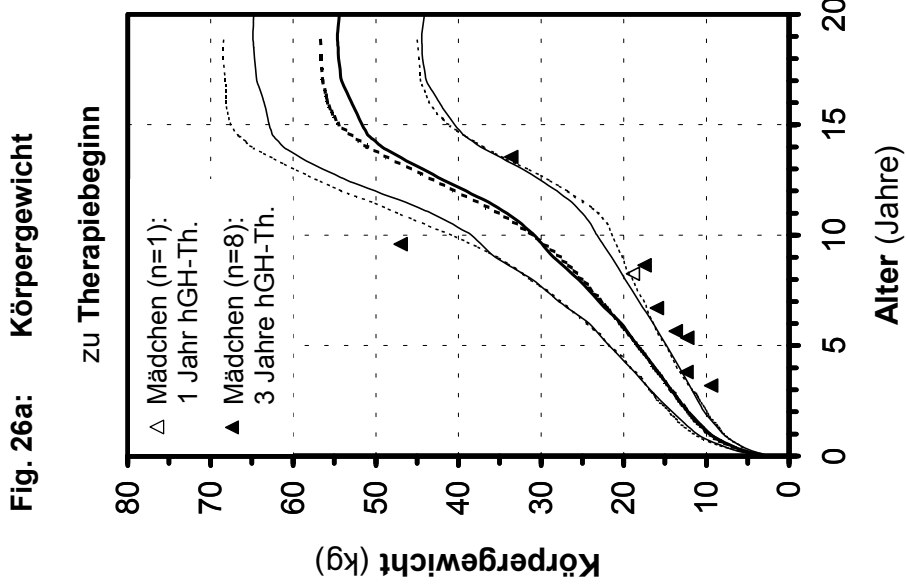


Fig. 26: Körpergewicht der ISS-Patientinnen und der Patientinnen mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs vor und während der Therapie mit hGH unter Orientierung an den Normperzentilen nach Prader (1989) und Tanner/Whitehouse (1966)

(— 50. Perz. Pr — 5. u. 95. Perz. Pr 50. Perz. TaWh 5. u. 95. Perz. TaWh)



3.3 Body Mass Index (BMI)

3.3.1 Verlauf im ersten Jahr unter hGH-Substitution

Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD

SDS BMI n(Ju)=10 n(Mä)=10	Therapie-Jahre				Delta SDS					
	0	0,25	0,5	1	0-0,25	0-0,5	0-1	0,25-0,5	0,25-1	0,5-1
Mittelwert	0,34	0,26	0,31	0,38	-0,08	-0,03	0,04	0,05	0,12	0,07
SD	1,45	1,40	1,45	1,58	0,76	0,94	1,11	0,29	0,44	0,41
Median	0,24	0,19	0,12	0,23	-0,09	-0,24	-0,11	0,08	0,16	0,14
Kleinster Wert	-1,91	-1,94	-1,81	-1,82	-1,83	-2,29	-2,14	-0,46	-0,75	-0,71
Größter Wert	3,05	3,48	3,84	3,98	1,47	1,78	2,48	0,76	1,06	0,70

Tab. 40: BMI [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD nach Cole innerhalb des ersten Jahres unter hGH-Substitution

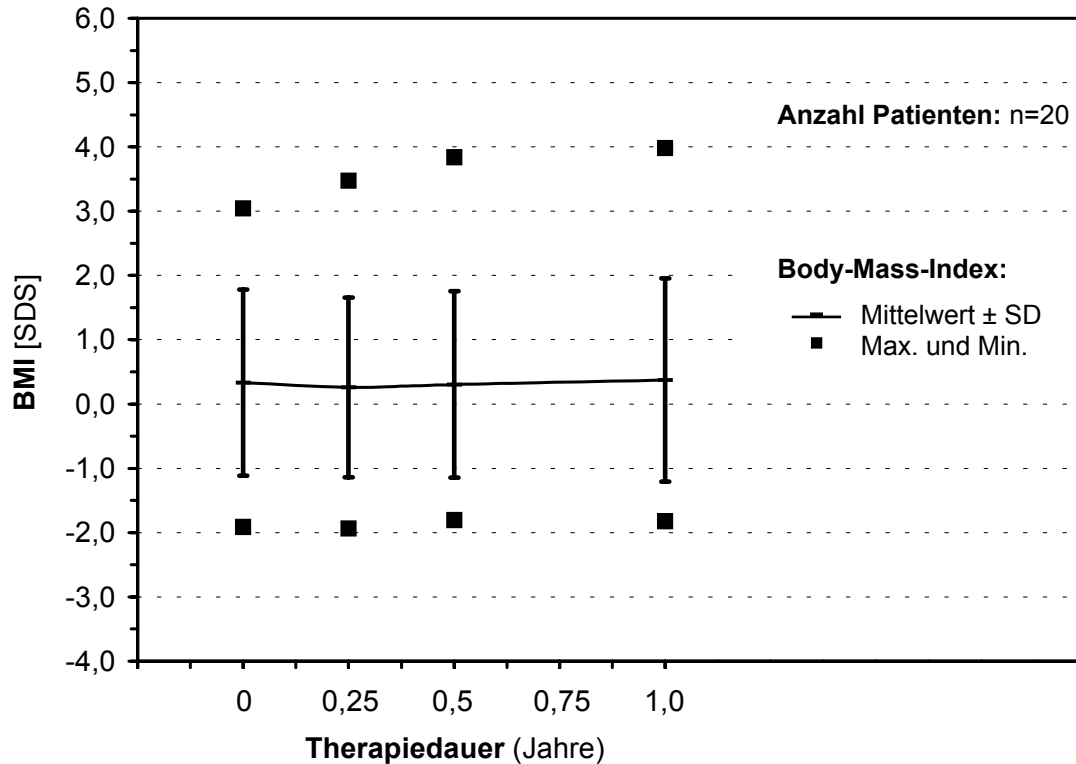


Fig. 27: BMI [SDS] nach Cole: Patienten mit Kleinwuchs bei org. GHD während einjähriger Therapie

Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom

SDS BMI n(Ju)=14 n(Mä)=06	Therapie-Jahre				Delta SDS					
	0	0,25	0,5	1	0-0,25	0-0,5	0-1	0,25-0,5	0,25-1	0,5-1
Mittelwert	-1,23	-1,25	-1,23	-1,12	-0,02	0,00	0,11	0,02	0,13	0,10
SD	0,92	0,94	0,88	0,85	0,18	0,24	0,22	0,15	0,20	0,17
Median	-1,37	-1,44	-1,40	-1,24	-0,05	-0,03	0,15	0,02	0,09	0,06
Kleinster Wert	-2,59	-2,80	-2,60	-2,38	-0,29	-0,57	-0,39	-0,28	-0,27	-0,17
Größter Wert	0,95	0,84	0,68	0,56	0,37	0,47	0,52	0,23	0,55	0,38

Tab. 41: BMI [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom nach Cole innerhalb des ersten Jahres unter hGH-Substitution

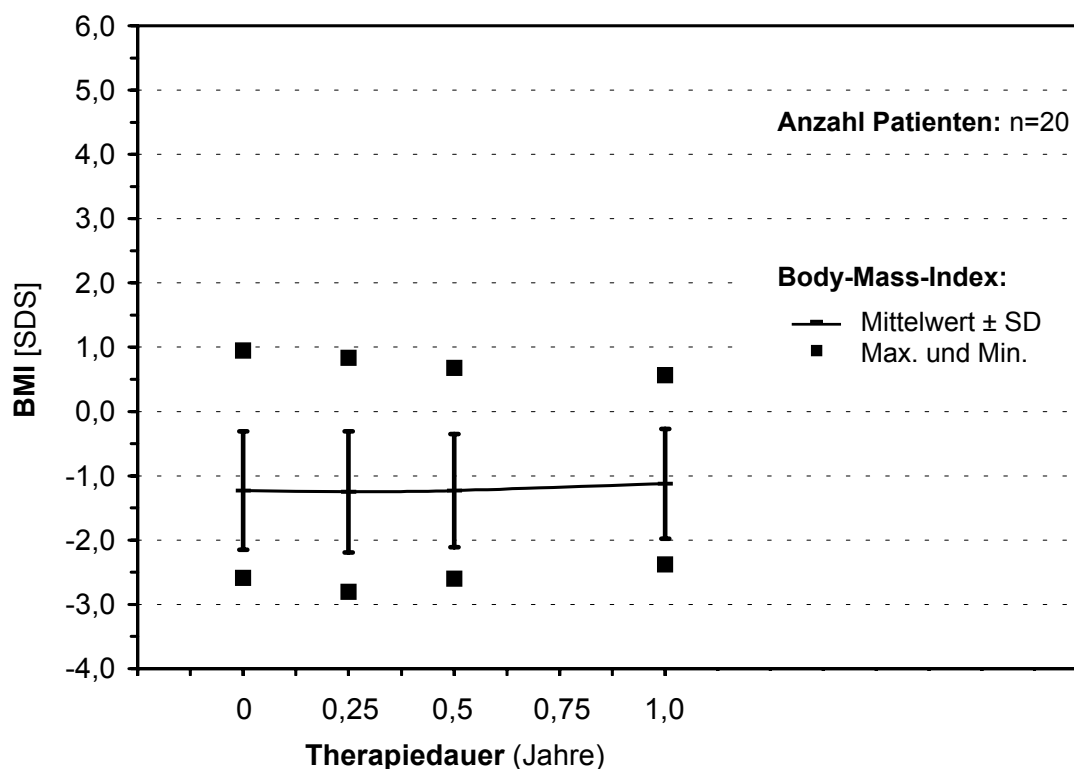


Fig. 28: BMI [SDS] nach Cole: Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom während einjähriger Therapie

ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs

SDS BMI n(Ju)=21 n(Mä)=09	Therapie-Jahre				Delta SDS					
	0	0,25	0,5	1	0-0,25	0-0,5	0-1	0,25-0,5	0,25-1	0,5-1
Mittelwert	-0,60	-0,56	-0,60	-0,59	0,04	-0,01	0,01	-0,05	-0,03	0,02
SD	1,21	1,17	1,15	1,15	0,28	0,30	0,22	0,16	0,30	0,28
Median	-0,63	-0,62	-0,66	-0,58	0,01	-0,04	0,01	-0,07	-0,04	0,00
Kleinster Wert	-2,49	-2,48	-2,59	-2,54	-0,47	-0,69	-0,41	-0,30	-0,90	-0,67
Größter Wert	4,56	4,42	4,34	4,36	0,71	0,71	0,47	0,33	0,45	0,75

Tab. 42: BMI [SDS] der ISS-Patienten und der Pat. mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs n. Cole innerhalb des ersten Jahres unter hGH-Substitution

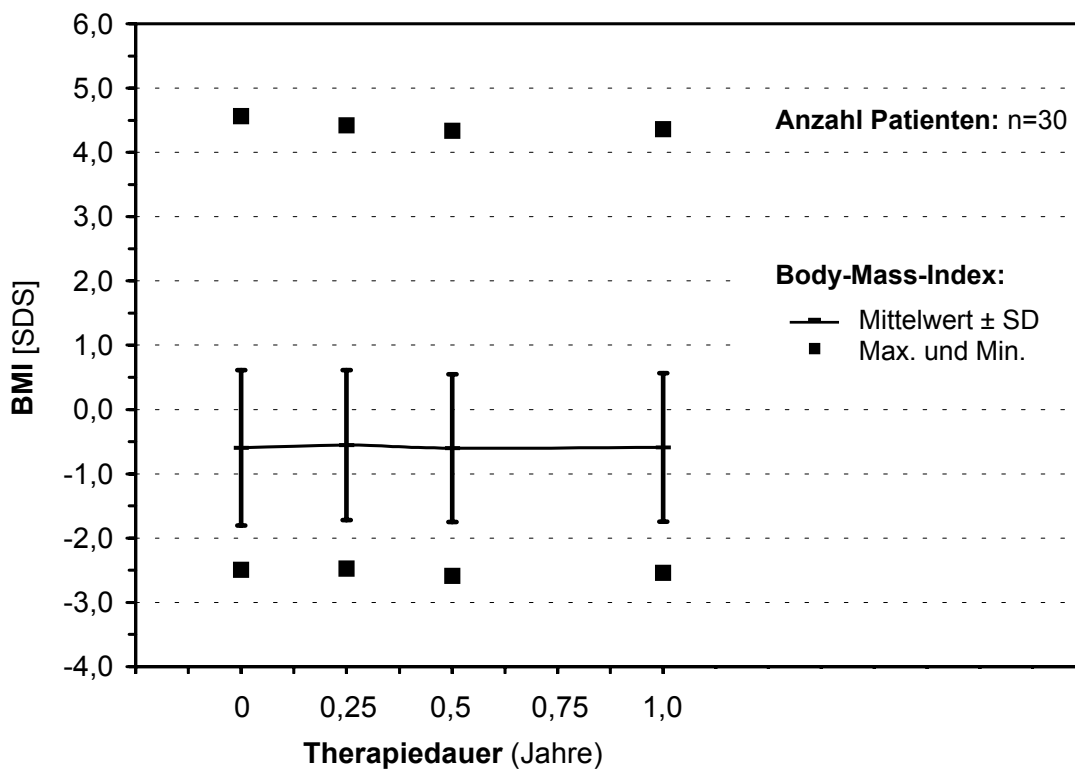


Fig. 29: BMI [SDS] nach Cole:
ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs während einjähriger Therapie

3.2.2 Verlauf in den ersten drei Jahren unter hGH-Substitution

Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD

SDS BMI n(Ju)=07 n(Mä)=10	Therapie-Jahre								Delta SDS		
	0	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5	3	0-1	1-2	2-3
Mittelwert	0,12	0,03	0,04	0,11	0,31	0,48	0,61	0,68	-0,01	0,37	0,20
SD	1,38	1,26	1,27	1,43	1,51	1,58	1,66	1,67	1,18	0,33	0,40
Median	-0,36	-0,13	-0,33	-0,08	0,04	0,19	0,37	0,47	-0,22	0,34	0,21
Kleinster Wert	-1,91	-1,94	-1,81	-1,82	-1,55	-1,36	-1,48	-1,60	-2,14	-0,35	-0,42
Größter Wert	2,61	2,16	2,20	2,65	3,06	3,38	3,32	3,36	2,48	1,29	0,83

Tab. 43: BMI [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD nach Cole innerhalb der ersten drei Jahre unter hGH-Substitution

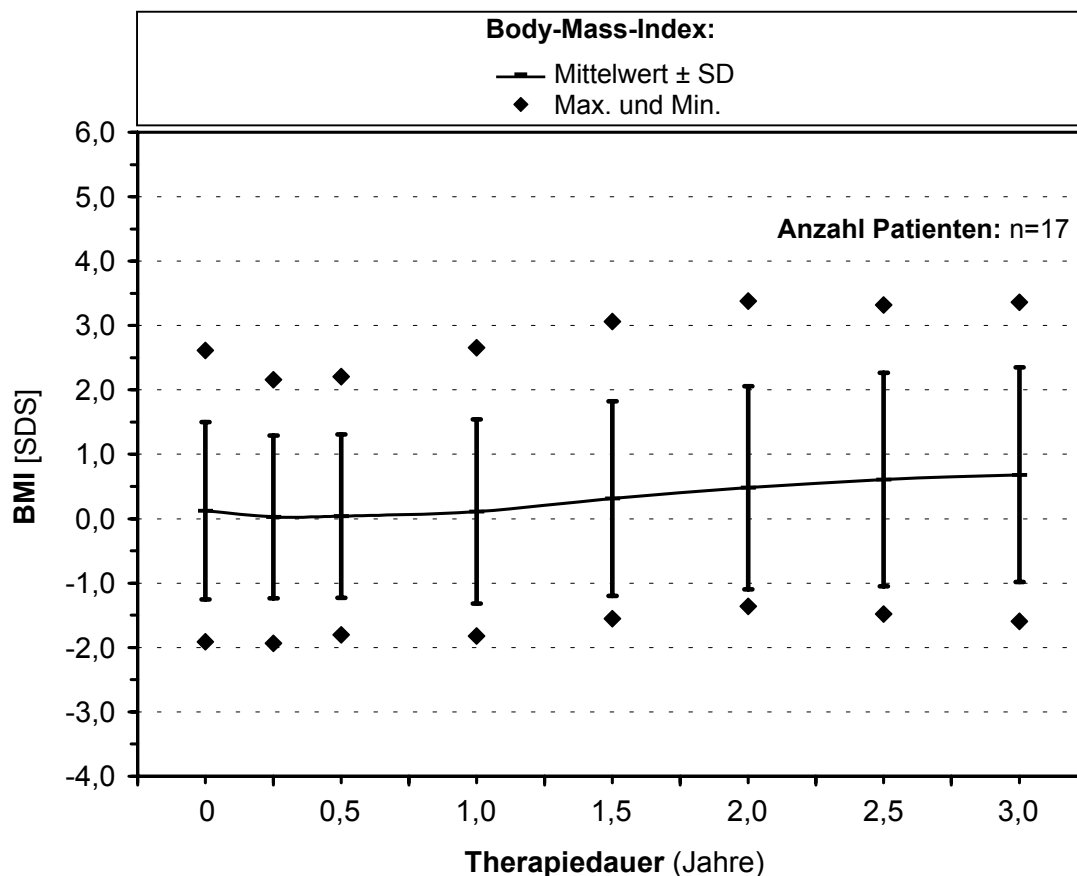


Fig. 30: BMI [SDS] nach Cole: Patienten mit Kleinwuchs bei org. GHD während dreijähriger Therapie

Fig. 31: Body Mass Index (BMI) der Jungen mit Kleinwuchs bei organischem GHD vor und während der Therapie mit hGH unter Orientierung an den Normperzentilen nach Cole (1995)

(.....) 5. Perzentile — 50. Perzentile — 95. Perzentile

Fig. 31a: Body Mass Index

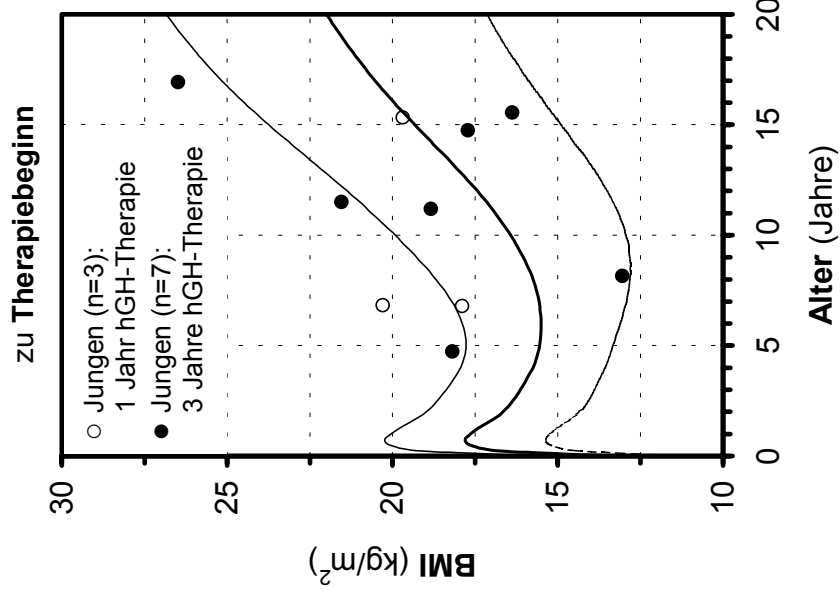


Fig. 31b: Body Mass Index

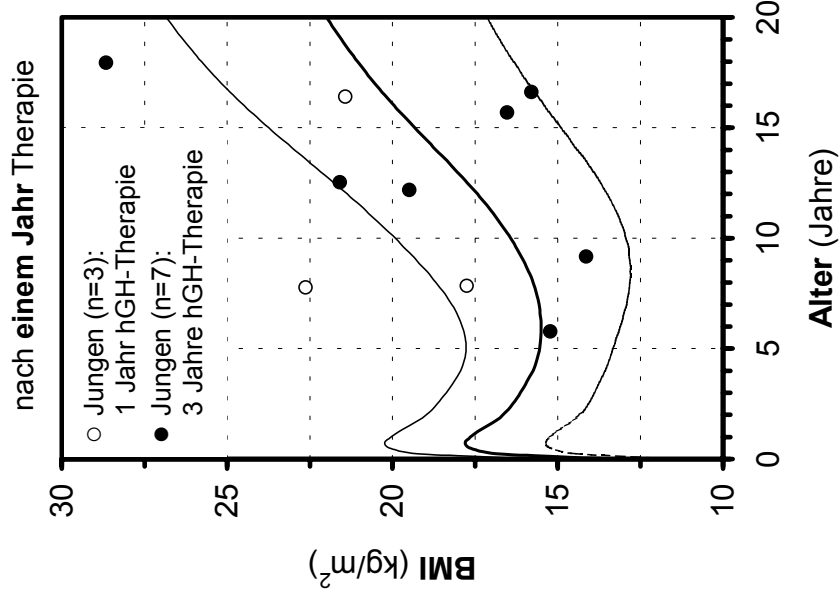


Fig. 31c: Body Mass Index

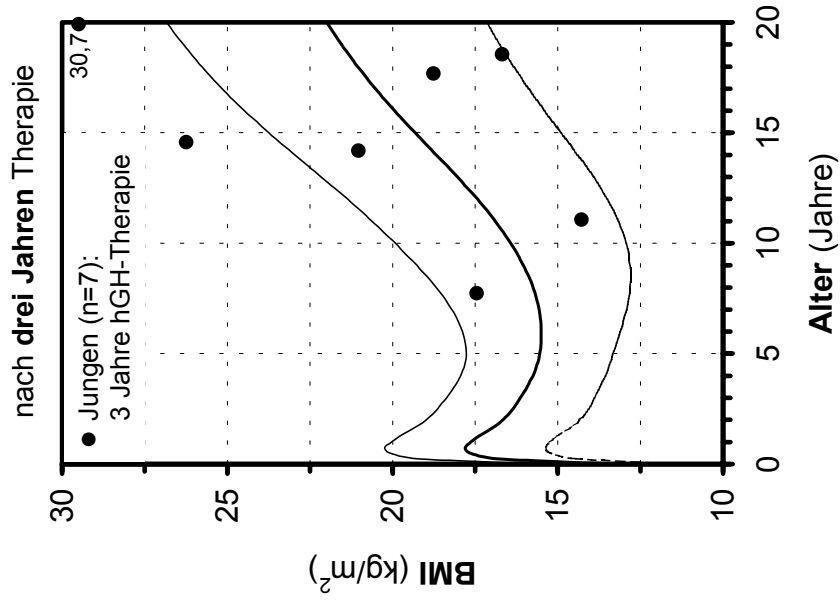


Fig. 32: Body Mass Index (BMI) der Mädchen mit Kleinwuchs bei organischem GHD vor und während der Therapie mit hGH unter Orientierung an den Normperzentilen nach Cole (1995)

(.....) 5. Perzentile — 50. Perzentile ——— 95. Perzentile

Fig. 32a: Body Mass Index

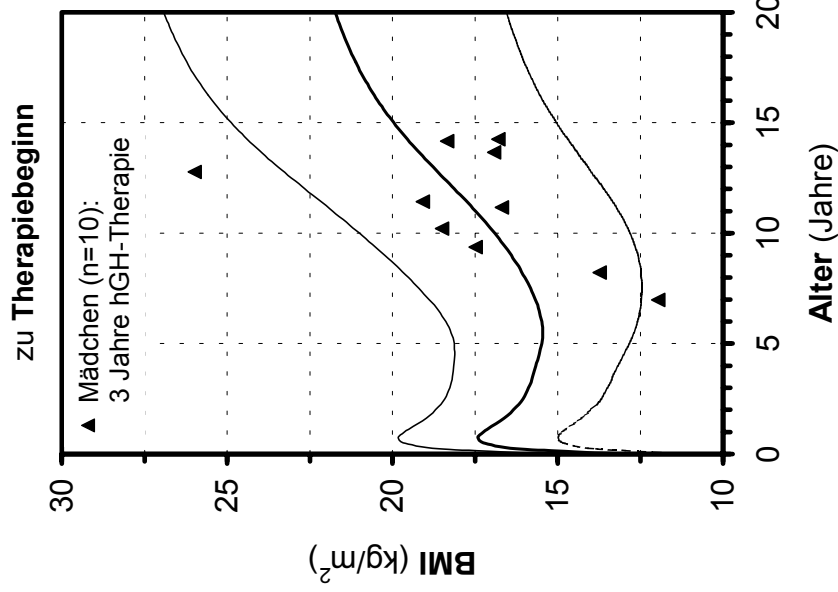


Fig. 32b: Body Mass Index

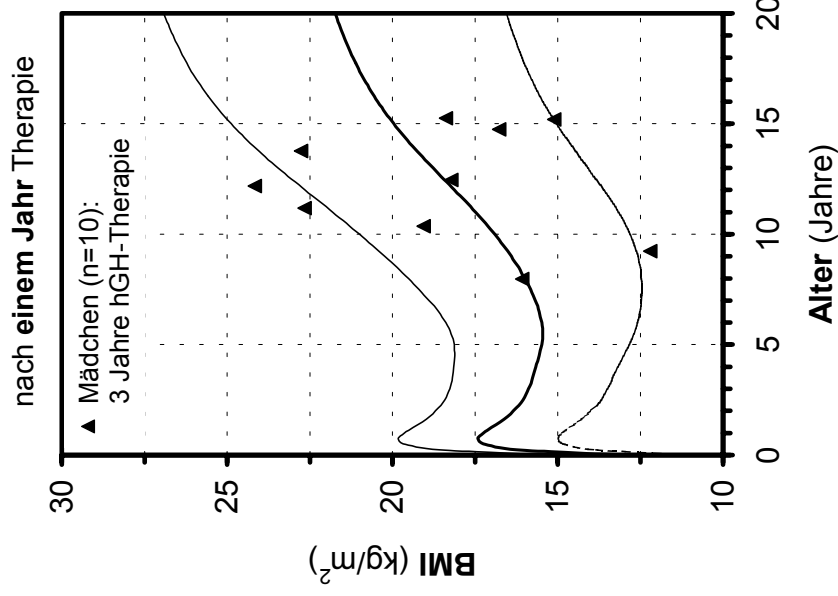
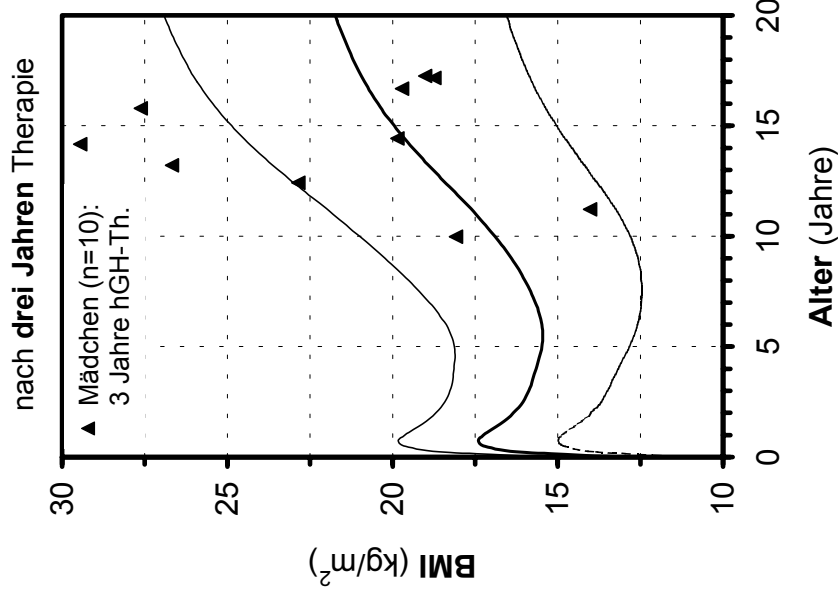


Fig. 32c: Body Mass Index



Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom

SDS BMI n(Ju)=12 n(Mä)=06	Therapie-Jahre								Delta SDS		
	0	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5	3	0-1	1-2	2-3
Mittelwert	-1,17	-1,20	-1,20	-1,08	-1,01	-0,92	-0,92	-0,90	0,10	0,15	0,03
SD	0,94	0,96	0,90	0,87	0,93	0,89	0,88	0,90	0,23	0,17	0,17
Median	-1,37	-1,44	-1,40	-1,24	-1,32	-1,14	-1,14	-1,10	0,12	0,15	0,05
Kleinster Wert	-2,59	-2,80	-2,60	-2,38	-2,20	-2,19	-2,09	-2,04	-0,39	-0,09	-0,27
Größter Wert	0,95	0,84	0,68	0,56	1,01	0,93	1,02	1,27	0,52	0,48	0,34

Tab. 44: BMI [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan- Syndrom nach Cole innerhalb der ersten drei Jahre unter hGH-Substitution

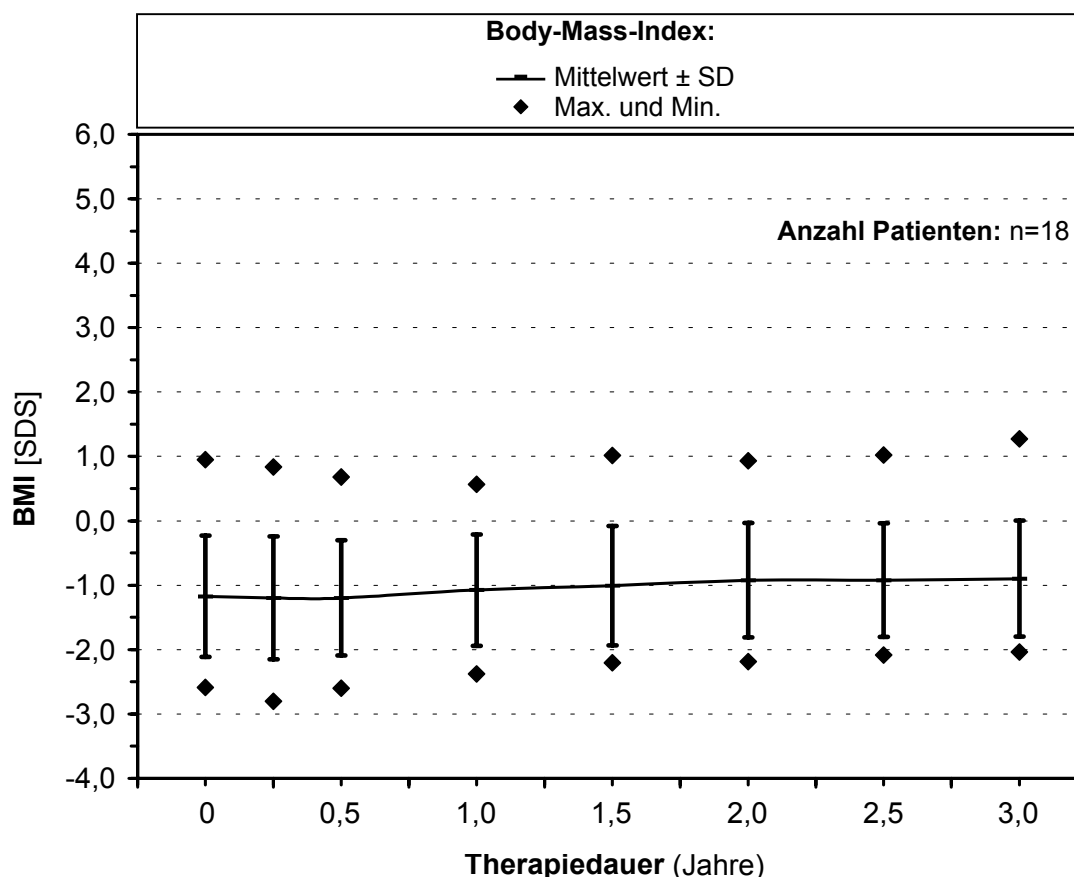


Fig. 33: BMI [SDS] nach Cole: Pat. mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom während dreijähriger Therapie

Fig. 34: Body Mass Index (BMI) der Jungen mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom vor und während der Therapie mit hGH unter Orientierung an den Normperzentilen n. Cole (1995)
 (.....) 5. Perzentile — 50. Perzentile ——— 95. Perzentile

Fig. 34a: Body Mass Index

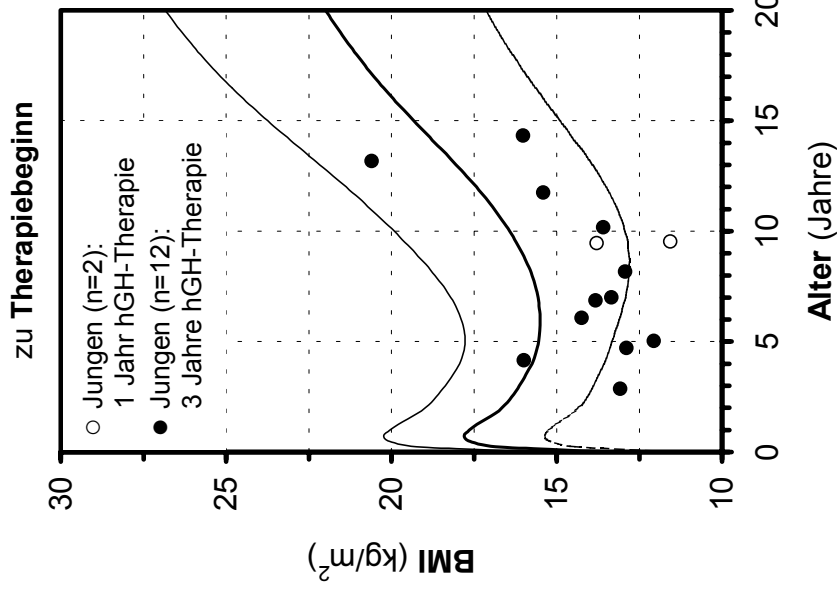


Fig. 34b: Body Mass Index

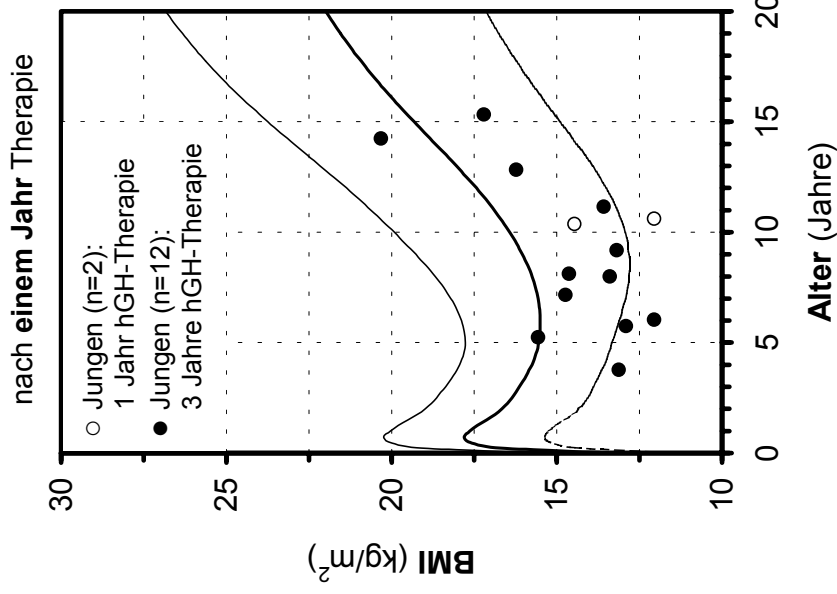


Fig. 34c: Body Mass Index

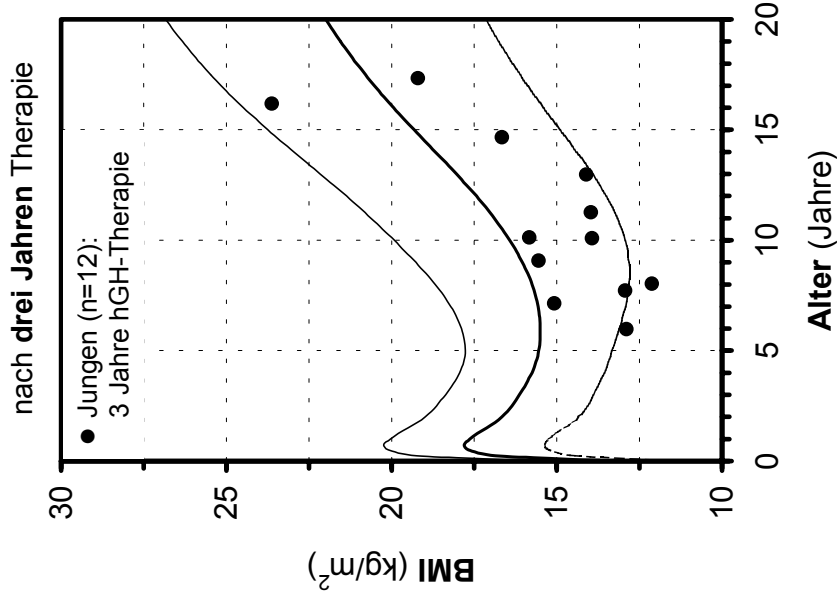


Fig. 35: Body Mass Index (BMI) der Mädchen mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom vor und während der Therapie mit hGH unter Orientierung an den Normperzentilen n. Cole (1995)
 (.....) 5. Perzentile — 50. Perzentile ——— 95. Perzentile

Fig. 35a: Body Mass Index

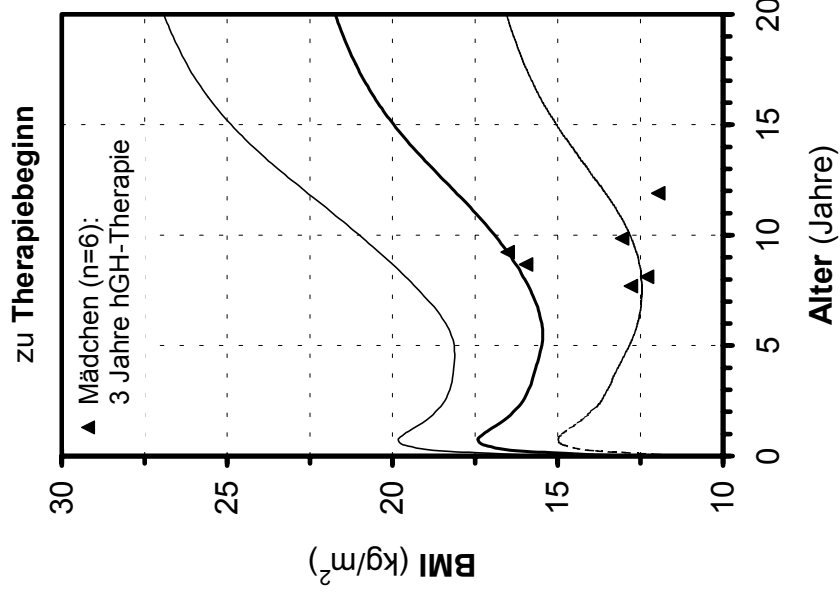


Fig. 35b: Body Mass Index

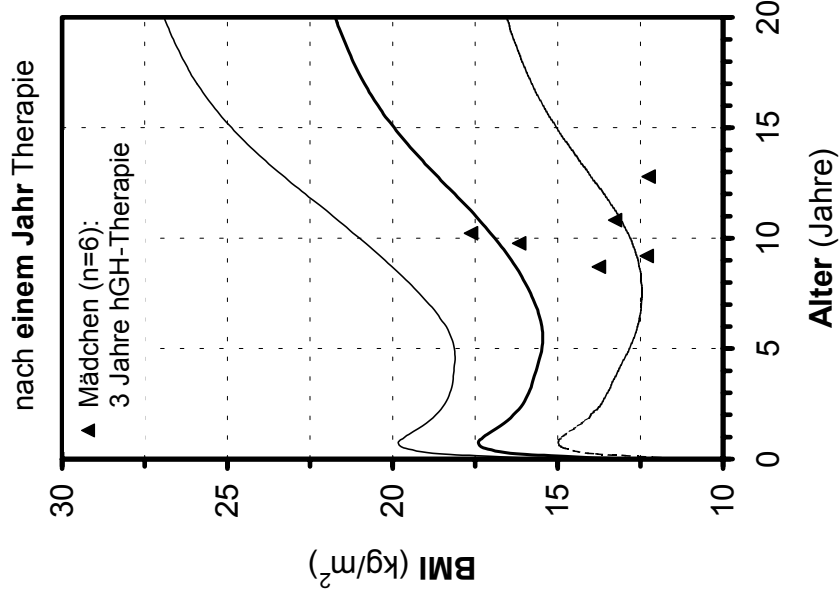
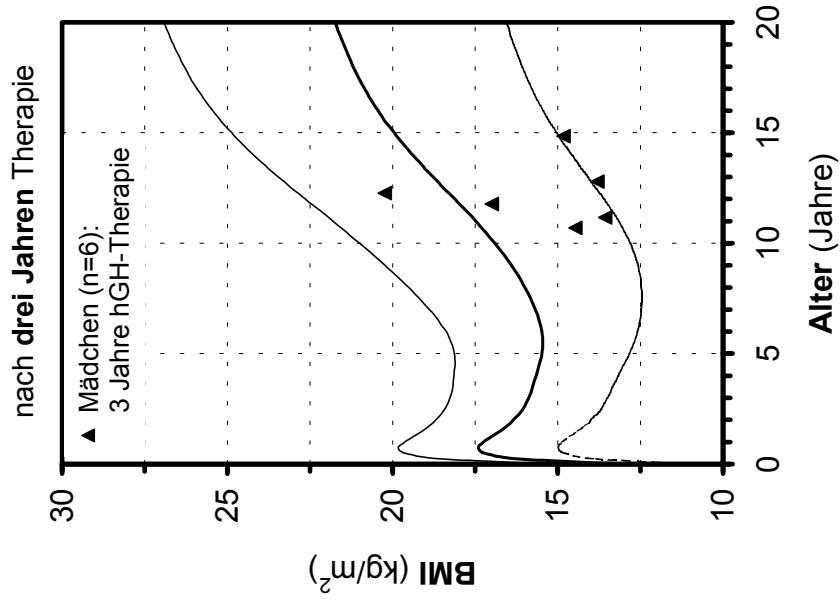


Fig. 35c: Body Mass Index



ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs

SDS BMI n(Ju)=17 n(Mä)=08	Therapie-Jahre								Delta SDS		
	0	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5	3	0-1	1-2	2-3
Mittelwert	-0,53	-0,50	-0,54	-0,51	-0,35	-0,18	-0,18	-0,20	0,02	0,33	-0,02
SD	1,30	1,26	1,24	1,23	1,35	1,47	1,52	1,51	0,22	0,49	0,73
Median	-0,56	-0,55	-0,61	-0,57	-0,47	-0,33	-0,38	-0,31	0,01	0,24	0,07
Kleinster Wert	-2,49	-2,48	-2,59	-2,54	-2,23	-2,04	-1,98	-1,97	-0,41	-0,23	-2,51
Größter Wert	4,56	4,42	4,34	4,36	5,00	5,25	5,87	6,11	0,47	1,99	0,86

Tab. 45: BMI [SDS] der ISS-Patienten und der Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs nach Cole innerhalb der ersten drei Jahre unter hGH-Substitution

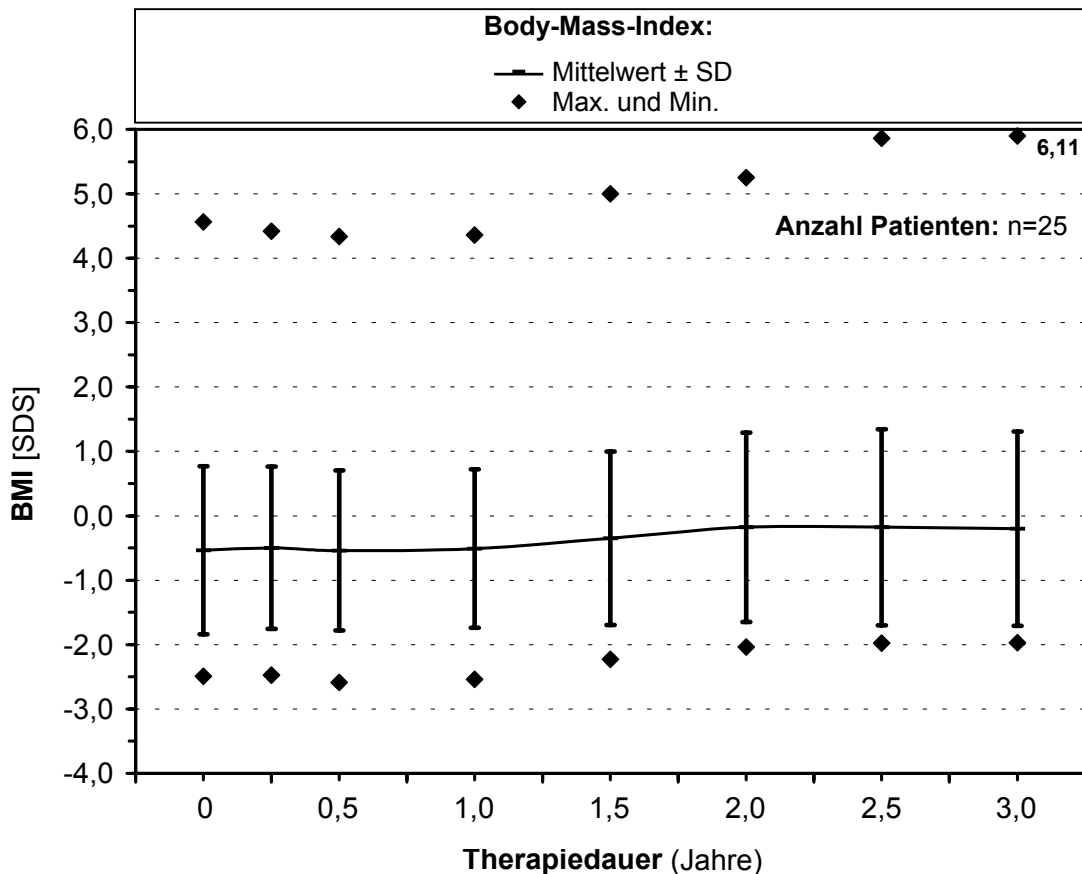


Fig. 36: BMI [SDS] nach Cole: ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs während dreijähriger Therapie

Fig. 37: Body Mass Index (BMI) der ISS-Patienten und der Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs vor und während der Therapie mit hGH unter Orientierung an den Normperzentilen nach Cole (1995)

(.....) 5. Perzentile — 50. Perzentile ——— 95. Perzentile

Fig. 37a: Body Mass Index

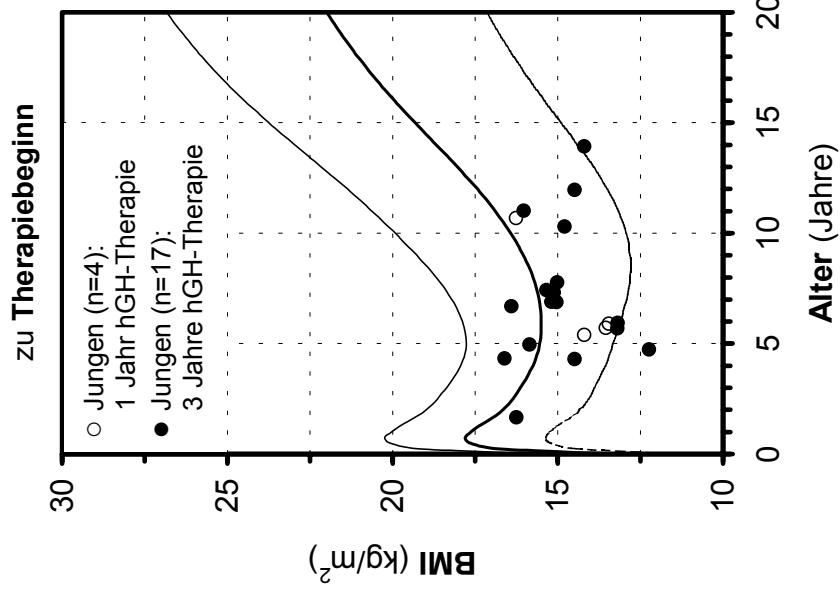


Fig. 37b: Body Mass Index

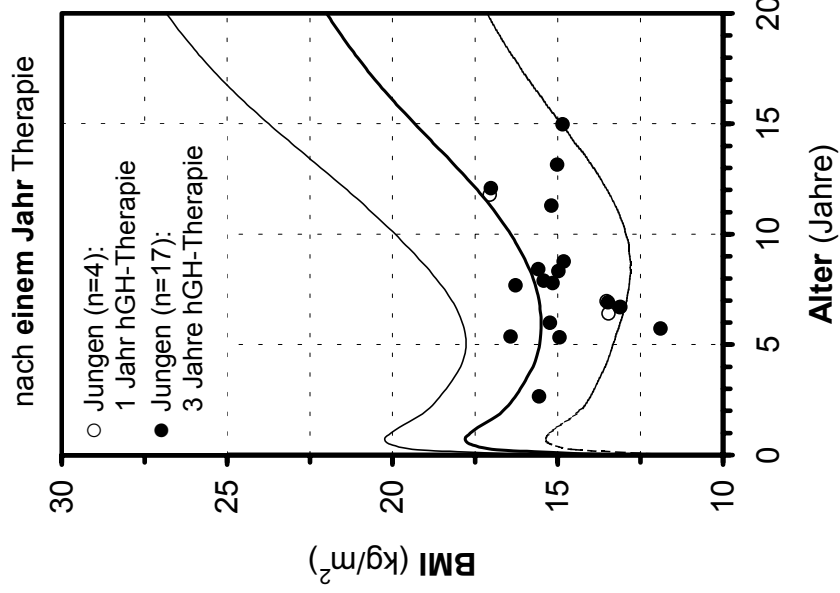


Fig. 37c: Body Mass Index

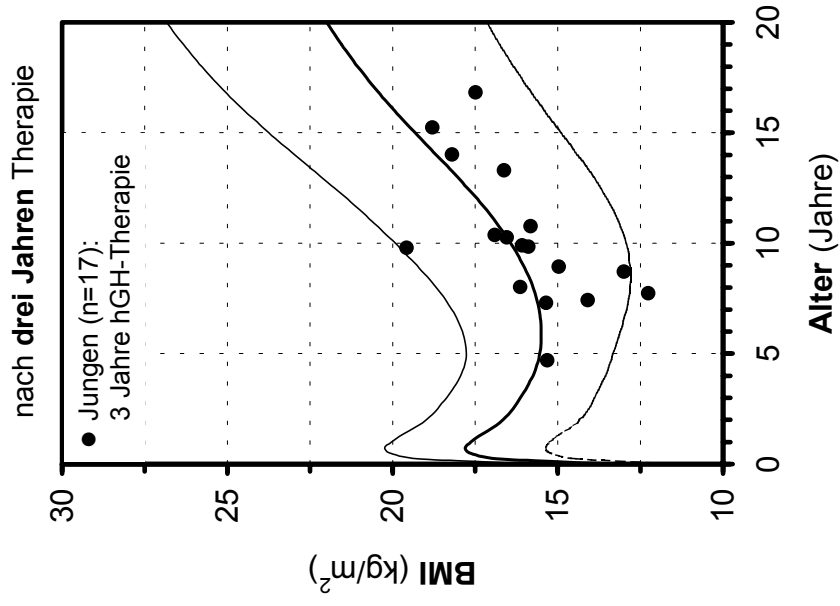
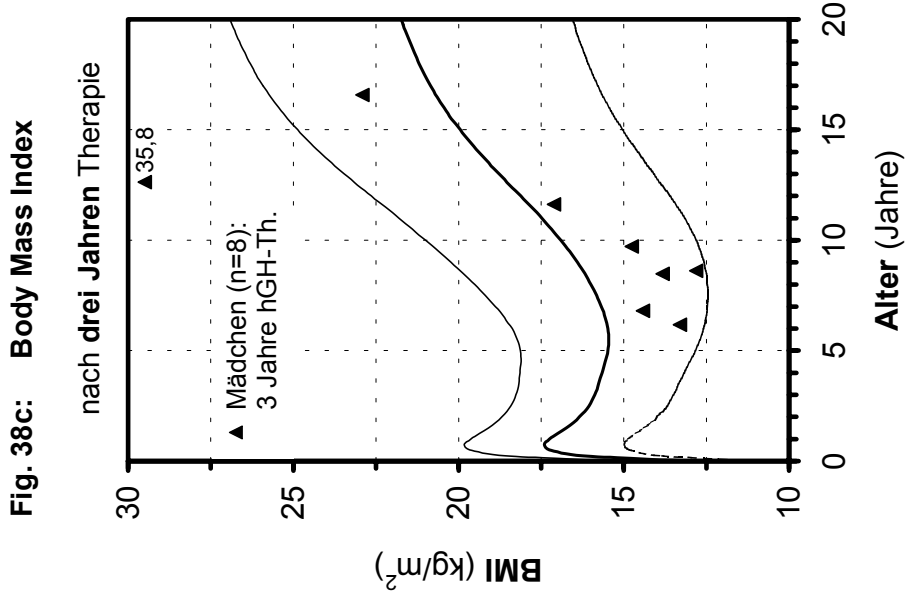
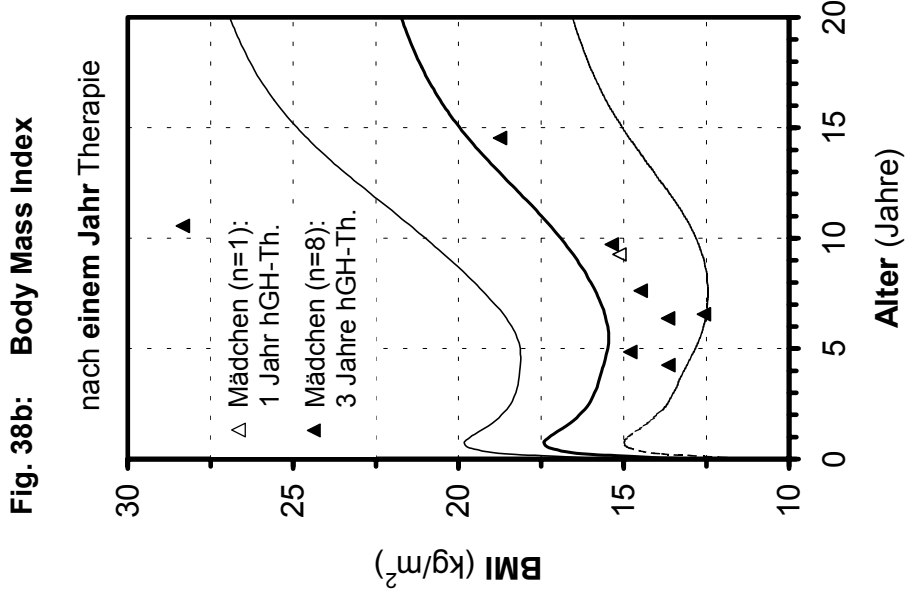
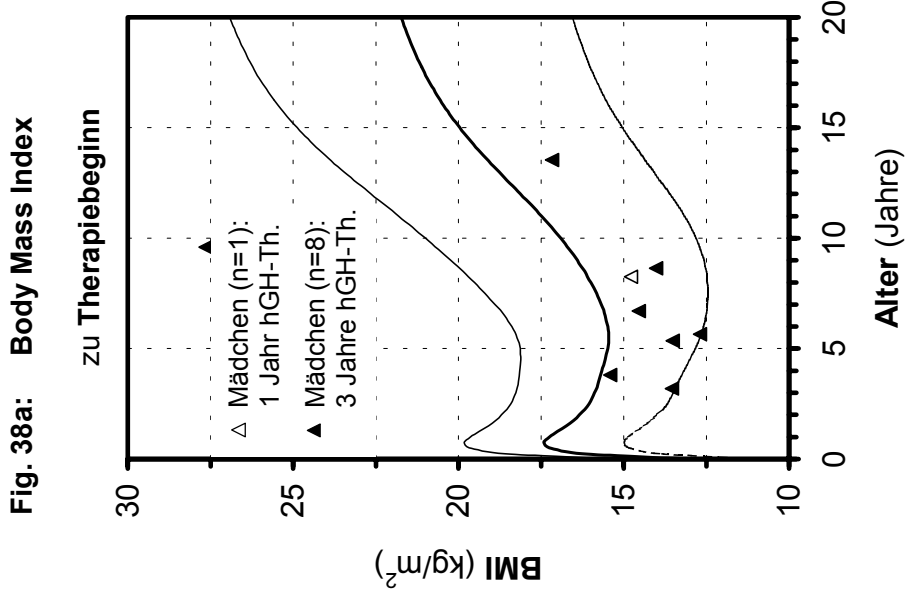


Fig. 38: Body Mass Index (BMI) der ISS-Patientinnen und der Patientinnen mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs vor und während der Therapie mit hGH unter Orientierung an den Normperzentilen nach Cole (1995)

(.....) 5. Perzentile — 50. Perzentile ——— 95. Perzentile)



3.4 Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I)

3.4.1 Therapiebeginn

Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD

Der Großteil der IGF-I-Serumspiegel entspricht Werten auf (ein Junge) oder unterhalb (80% aller Jungen und 70% aller Mädchen) der 5. Perzentile; drei Patienten (ein Junge, zwei Mädchen) befinden sich bezüglich IGF-I zwischen der 5. und 50., eine weitere Patientin zwischen der 50. und 95. Perzentile (Fig. 43a). Der mittlere Ausgangswert der Serumspiegel der gesamten Gruppe ist mit IGF-I [SDS] = $-3,08 \pm 1,88$ SD (Tab. 46, Fig. 39) gegenüber der Normpopulation hoch signifikant ($p < 0,001$) erniedrigt. Der Serumwert der Jungen beträgt im Mittel IGF-I [SDS] = $-3,41 \pm 1,57$ SD, derjenige der Mädchen IGF-I [SDS] = $-2,76 \pm 2,19$ SD. Die Jungen liegen mit dem Median von IGF-I [SDS] = $-3,85$ nahezu 1 SD unterhalb des Medians der Mädchen mit IGF-I [SDS] = $-2,89$; für die insgesamt 20 Patienten ergibt sich ein Median von IGF-I [SDS] = $-3,35$ (Tab. 46).

Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom

Die IGF-I-Serumspiegel liegen bei fast allen Patienten unterhalb der 5. Perzentilkurve: neun Jungen (64% aller Jungen) und vier Mädchen (67% aller Mädchen) (Fig. 45a). Von den verbleibenden sieben Patienten liegt der IGF-I-Serumspiegel eines Jungen auf der 5. Perzentile, derjenige von vier Jungen und zwei Mädchen zwischen der 5. und 50. Perzentile (Fig. 45a). Der mittlere Serumspiegel von IGF-I [SDS] = $-2,42 \pm 1,40$ SD (Tab. 47, Fig. 40) ist um ca. Δ SDS (MW) = $+0,6$ gegenüber denjenigen der Gruppen 1 und 3 erhöht. Jungen: MW IGF-I [SDS] = $-2,70 \pm 1,46$ SD; Mädchen: MW IGF-I [SDS] = $-1,78 \pm 1,09$ SD. Der Median von IGF-I [SDS] = $-2,28$ (Tab. 47) liegt um ca. Δ SDS = $+1,0$ bzw. Δ SDS = $+0,5$ über demjenigen der Gruppe 1 bzw. 3. Median der Jungen: IGF-I [SDS] = $-2,57$; Median der Mädchen: IGF-I [SDS] = $-2,03$.

ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs

14 Jungen und 6 Mädchen (jeweils 67% aller Jungen bzw. Mädchen) weisen IGF-I-Serumkonzentrationen unterhalb der 5. Perzentile auf (Fig. 47a). Drei Jungen und zwei Mädchen liegen mit den IGF-I-Spiegeln auf der 5., weitere drei Jungen und ein Mädchen zwischen der 5. und 50. Perzentile. Die Ausnahme stellt die IGF-I-Konzentration eines Jungen dar, welche die 50. Perzentile überschreitet. Im Mittel liegt IGF-I in dieser Gruppe zu Therapiebeginn bei IGF-I [SDS] = $-3,02 \pm 1,77$ SD (Tab. 48, Fig. 41; vgl. hierzu Tab. 46, Fig. 39). Jungen: MW IGF-I [SDS] = $-3,12 \pm 1,99$ SD; Mädchen: MW IGF-I [SDS] = $-2,78 \pm 1,15$ SD. Median der Gesamtgruppe: IGF-I [SDS] = $-2,76$ (Tab. 48); Median der Jungen bzw. Mädchen: IGF-I [SDS] = $-2,70$ bzw. IGF-I [SDS] = $-2,82$.

3.4.2 Das erste Therapiejahr

Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD

Fig. 43b zeigt die Zunahme von IGF-I bei hGH-Therapie über ein Jahr: von den 15 Patienten (acht Jungen und sieben Mädchen) zeigen insgesamt nur noch ein Junge und drei Mädchen erniedrigte IGF-I-Serumspiegel mit Abweichungen um mehr als 2 SD unterhalb der Norm. Die mittlere IGF-I-Serumkonzentration steigt in dieser Patientengruppe um Δ SDS = $+2,70$ auf IGF-I [SDS] = $-0,38 \pm 1,44$ SD am stärksten an (Median: IGF-I [SDS] = $-0,30$) (Tab. 46, Fig. 39). Der IGF-I-Serumspiegel der Jungen steigt hoch signifikant ($p < 0,001$) um Δ SDS (MW) = $+3,50$ auf MW IGF-I [SDS] = $0,10 \pm 1,49$ SD an, bei den Mädchen findet dagegen mit Δ SDS (MW) = $+1,89$ auf MW IGF-I [SDS] = $-0,86 \pm 1,28$ SD keine signifikante Zunahme statt ($p > 0,05$). Der höchste Anstieg von Δ SDS (MW) = $+1,76$ (entspr. 65% der einjährigen Gesamtzunahme) kann bei allen Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD in den ersten drei Monaten verzeichnet werden (Tab. 46, Fig. 39). Ende des 1. Jahres beträgt der Median der Jungen IGF-I [SDS] = $0,22$ und der Median der Mädchen IGF-I [SDS] = $-0,73$.

SDS IGF-I n(Ju)=10 n(Mä)=10	Therapie-Jahre				Delta SDS					
	0	0,25	0,5	1	0-0,25	0-0,5	0-1	0,25-0,5	0,25-1	0,5-1
Mittelwert	-3,08	-1,32	-0,96	-0,38	1,76	2,12	2,70	0,36	0,94	0,57
SD	1,88	1,61	1,94	1,44	2,31	2,40	2,43	1,28	1,80	1,71
Median	-3,35	-0,87	-0,77	-0,30	2,15	2,66	3,60	0,19	0,82	0,24
Kleinster Wert	-6,19	-4,22	-4,23	-2,81	-5,44	-5,46	-3,77	-1,76	-2,17	-1,67
Größter Wert	1,23	1,49	2,91	2,67	4,93	5,02	6,26	3,41	4,45	4,07

Tab. 46: IGF-I [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD nach Ranke und Schweizer et al. innerhalb des ersten Jahres unter hGH-Substitution

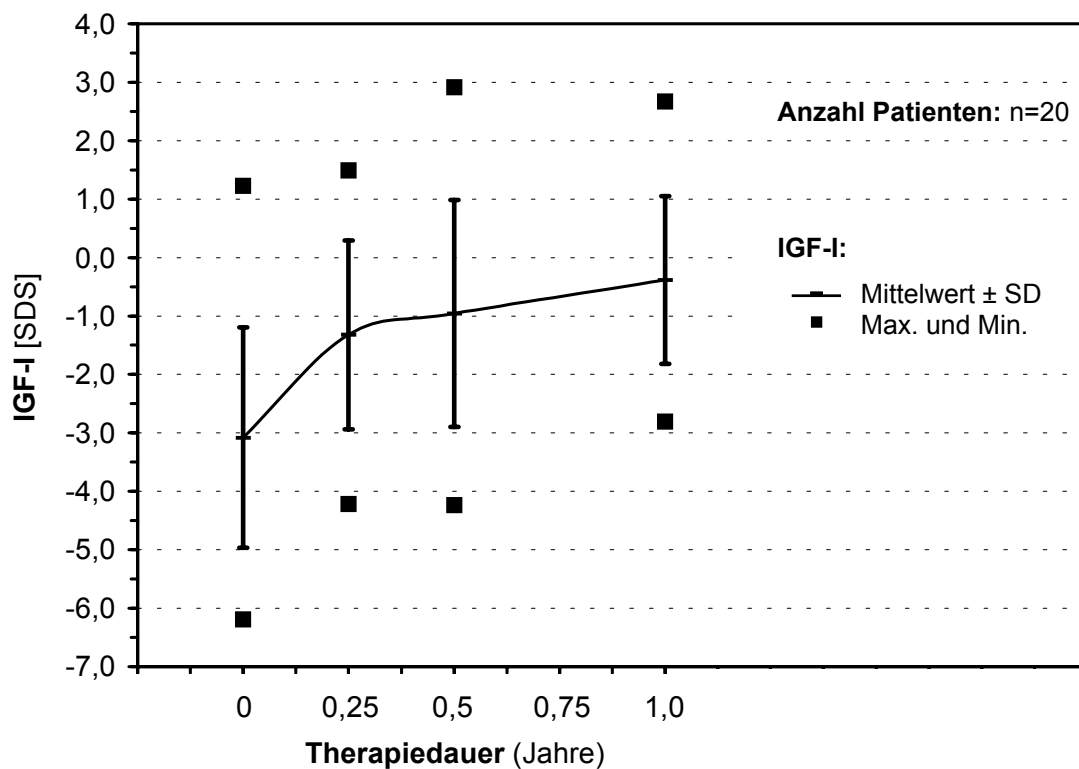


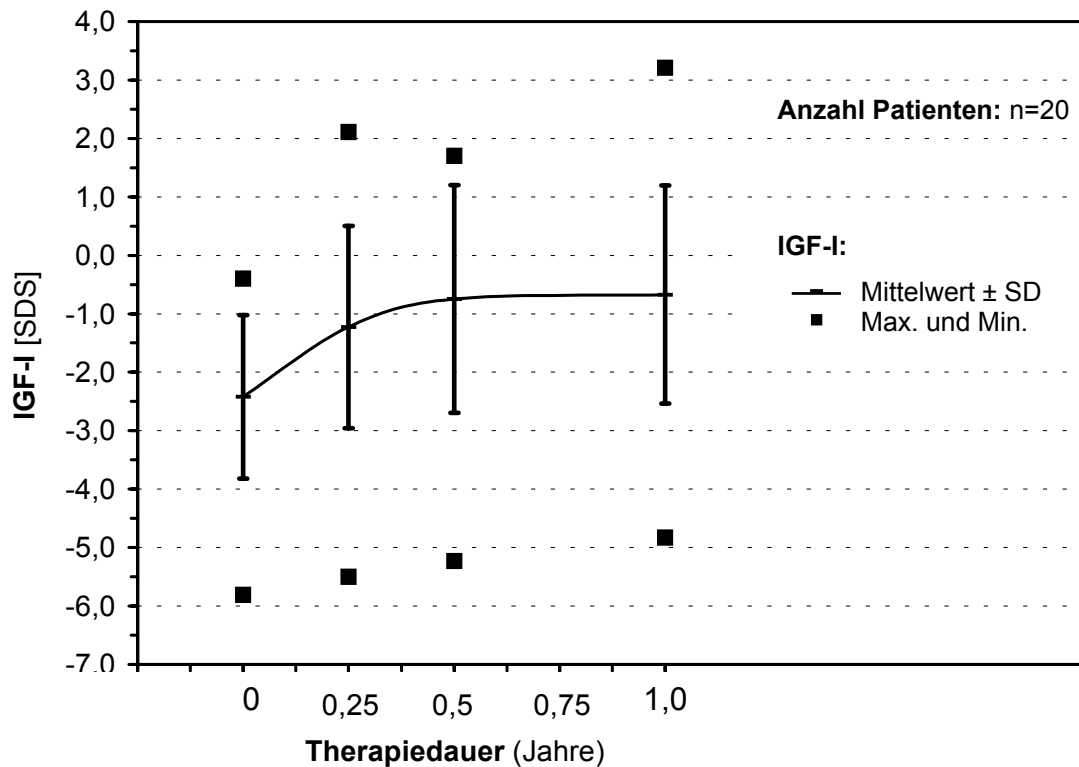
Fig. 39: IGF-I [SDS] nach Ranke und Schweizer et al.: Patienten mit Kleinwuchs bei org. GHD während einjähriger Therapie

Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom

Den Anstieg der Gesamt-IGF-I-Konzentration nach 12 Monaten gibt Fig. 45b wieder. Drei Jungen und ein Mädchen liegen mit dem IGF-I-Serumspiegel unter der 5. Perzentile, mehr als die Hälfte um die 50. Perzentile oder darüber, in einem Fall sogar weit über der 95. Perzentilkurve (Fig. 45b). Der Mittelwert beträgt IGF-I [SDS] = $-0,67 \pm 1,87$ SD mit einem Maximum des Anstiegs um Δ SDS (MW) = $+1,19$ (entspr. 68% der gesamten mittleren Zunahme über ein Jahr) in den ersten drei Monaten der Therapie (Tab. 47, Fig. 40). Während der einjährigen hGH-Therapie steigt IGF-I im Serum der Jungen um Δ SDS (MW) = $+1,62$ auf MW IGF-I [SDS] = $-1,08 \pm 1,73$ SD an, während bei den Mädchen eine signifikante Erhöhung ($p=0,05$) um Δ SDS (MW) = $+2,06$ auf MW IGF-I [SDS] = $0,28 \pm 1,98$ SD zu beobachten ist. Median der 20 Patienten: IGF-I [SDS] = $-0,13$ (Tab. 47); Jungen: IGF-I [SDS] = $-0,95$ und Mädchen: IGF-I [SDS] = $0,33$.

SDS IGF-I n(Ju)=14 n(Mä)=06	Therapie-Jahre				Delta SDS					
	0	0,25	0,5	1	0-0,25	0-0,5	0-1	0,25-0,5	0,25-1	0,5-1
Mittelwert	-2,42	-1,23	-0,75	-0,67	1,19	1,68	1,75	0,48	0,56	0,07
SD	1,40	1,73	1,95	1,87	1,03	1,40	1,54	0,66	0,93	0,85
Median	-2,28	-1,06	-0,47	-0,13	0,74	1,33	1,39	0,54	0,48	0,12
Kleinster Wert	-5,81	-5,50	-5,23	-4,83	-0,42	-0,68	-0,25	-0,62	-0,74	-1,38
Größter Wert	-0,40	2,11	1,70	3,21	3,23	4,55	5,07	1,79	2,37	1,51

Tab. 47: IGF-I [SDS] der Pat. mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan- Syndrom n. Ranke und Schweizer et al. innerhalb des ersten Jahres unter hGH-Substitution



**Fig. 40: IGF-I [SDS] nach Ranke und Schweizer et al.:
Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom während einjähriger Therapie**

ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs

Die IGF-I-Konzentration im Serum nimmt nach einem Jahr hGH-Therapie bei sechs Jungen Werte unterhalb der 5. Perzentile, bei der Hälfte der Patienten (acht Jungen und sieben Mädchen) Werte zwischen der 5. und 50. Perzentile an. Die 50. bzw. 95. Perzentilkurve wird in jeweils zwei Fällen überschritten (Fig. 47b). Im Mittel steigt IGF-I in dem betrachteten einjährigen Beobachtungszeitraum um $\Delta\text{SDS} = +1,97$ auf $\text{IGF-I [SDS]} = -1,05 \pm 1,43 \text{ SD}$. Der höchste mittlere Zuwachs erfolgt in den ersten 12 Wochen (vgl. die beiden vorhergehenden Patientengruppen) um $\Delta\text{IGF-I [SDS]} = +1,53$ (78% der gesamten über ein Jahr erfolgenden IGF-I-Konzentrations-Zunahme) (Tab. 48, Fig. 41). Im Verlauf der einjährigen Therapie nehmen die IGF-I-Serumwerte der Jungen hoch signifikant ($p < 0,001$) um $\Delta\text{SDS (MW)} = +1,92$ auf $\text{MW IGF-I [SDS]} = -1,20 \pm 1,43 \text{ SD}$ zu. Dagegen ist die Zunahme bei den Mädchen von $\Delta\text{SDS (MW)} = +2,09$ auf

MW IGF-I [SDS] = $-0,69 \pm 1,46$ SD sehr signifikant ($p=0,001$). Der Median beträgt IGF-I [SDS] = $-1,12$ (Tab. 48) (Jungen: IGF-I [SDS] = $-1,19$; Mädchen: IGF-I [SDS] = $-0,95$).

SDS IGF-I n(Ju)=21 n(Mä)=09	Therapie-Jahre				Delta SDS					
	0	0,25	0,5	1	0-0,25	0-0,5	0-1	0,25-0,5	0,25-1	0,5-1
Mittelwert	-3,02	-1,49	-1,17	-1,05	1,53	1,85	1,97	0,32	0,44	0,12
SD	1,77	1,90	1,44	1,43	1,20	1,42	1,78	1,24	1,65	1,37
Median	-2,76	-1,75	-1,18	-1,12	1,39	1,81	1,86	0,39	-0,04	-0,12
Kleinster Wert	-8,04	-5,15	-3,99	-3,28	-1,07	-2,15	-1,33	-3,45	-2,62	-2,17
Größter Wert	0,49	2,72	2,46	2,46	4,19	5,52	6,85	2,39	5,18	2,79

Tab. 48: IGF-I [SDS] der ISS-Patienten und der Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs nach Ranke und Schweizer et al. innerhalb des ersten Jahres unter hGH-Substitution

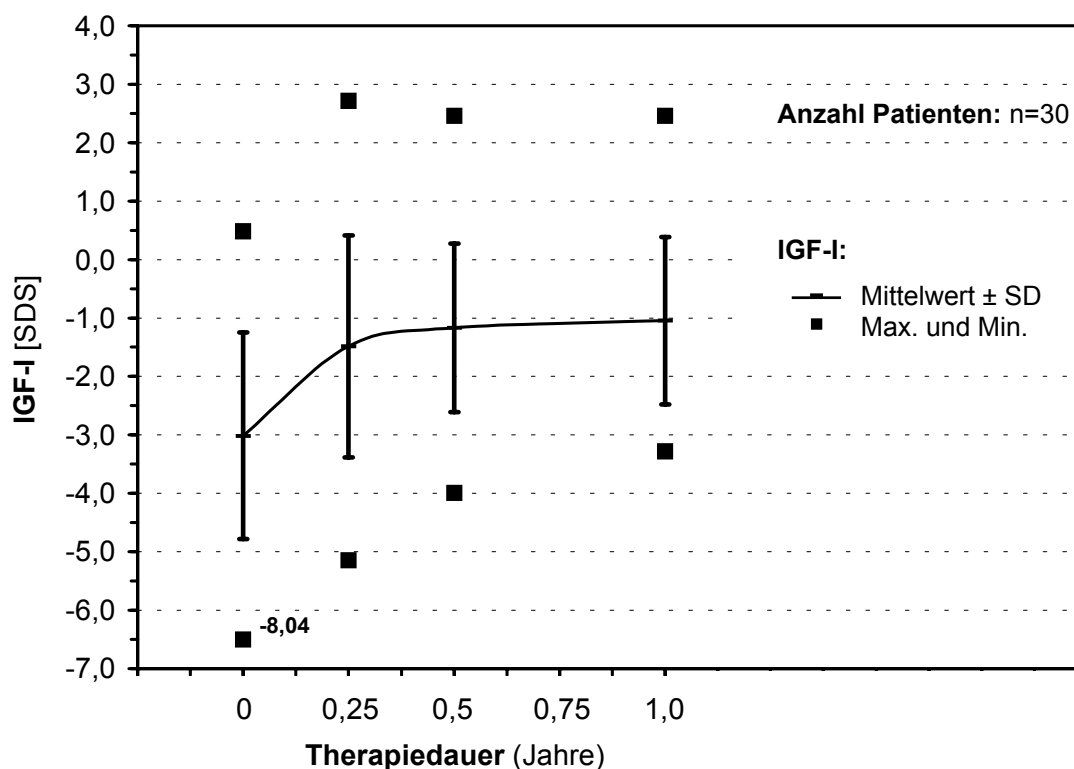


Fig. 41: IGF-I [SDS] nach Ranke und Schweizer et al.: ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs während einjähriger Therapie

3.4.3 Die ersten drei Therapiejahre

Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD

Nach dreijähriger Substitution mit hGH nimmt IGF-I bei jeweils einem Jungen Werte unterhalb der 5. bzw. oberhalb der 50. Perzentile an, bei fünf Jungen zwischen der 5. und 50. bzw. auf der 50. Perzentilkurve (Fig. 43c). Die IGF-I-Serumkonzentrationen von jeweils drei Mädchen liegen unter der 5., zwischen der 5. und 50. bzw. zwischen der 50. und 95. Perzentile; eine Patientin liegt diesbezüglich weit oberhalb der 95. Perzentile. (Fig. 43c). IGF-I nimmt innerhalb des ersten Jahres im Mittel um $\Delta\text{SDS} = +2,44$ auf IGF-I [SDS] = $-0,64 \pm 1,32$ SD am stärksten zu gegenüber $\Delta\text{SDS} (\text{MW}) = +0,73$ auf IGF-I [SDS] = $0,09 \pm 1,62$ SD im zweiten Therapiejahr (Tab. 49, Fig. 42). Die mittlere Zunahme der IGF-I-Konzentration im Serum der Jungen von $\Delta\text{SDS} = +3,21$ auf IGF-I [SDS] = $-0,32 \pm 1,42$ SD im ersten Therapiejahr unterscheidet sich signifikant ($p=0,02$) von dem mittleren Anstieg von $\Delta\text{SDS} = +0,18$ auf IGF-I [SDS] = $-0,14 \pm 2,29$ SD im zweiten Jahr der Behandlung. Signifikant differierende Zuwachsraten sind bei den Mädchen nicht zu beobachten ($p>0,05$): $\Delta\text{SDS} (\text{MW}) = +1,89$ auf IGF-I [SDS] = $-0,86 \pm 1,28$ SD (1. Therapiejahr) bzw. $\Delta\text{SDS} (\text{MW}) = +1,11$ auf IGF-I [SDS] = $0,25 \pm 1,05$ SD (2. Therapiejahr). Nach Erreichen der zweiten Hälfte des dritten Jahres unter hGH-Substitution fällt der mittlere Serumspiegel der Gesamtgruppe um $\Delta\text{SDS} (\text{MW}) = -1,06$ auf IGF-I [SDS] = $-0,90 \pm 1,70$ SD ab (Tab. 49, Fig. 42) (Jungen: um $\Delta\text{SDS} (\text{MW}) = -1,38$ auf IGF-I [SDS] = $-0,89 \pm 1,21$ SD; Mädchen: um $\Delta\text{SDS} (\text{MW}) = -0,83$ auf IGF-I [SDS] = $-0,91 \pm 2,03$ SD). Innerhalb der drei Jahre wird insgesamt ein Anstieg im Median um $\Delta\text{SDS} = +2,61$ auf IGF-I [SDS] = $-0,60$ erreicht (Tab. 49) (Zunahme bei den Jungen um $\Delta\text{SDS} = +3,10$ auf IGF-I [SDS] = $-0,74$, bei den Mädchen um $\Delta\text{SDS} = +1,95$ auf IGF-I [SDS] = $-0,52$).

SDS IGF-I n(Ju)=07 n(Mä)=10	Therapie-Jahre								Delta SDS		
	0	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5	3	0-1	1-2	2-3
Mittelwert	-3,08	-1,29	-0,93	-0,64	0,23	0,09	0,16	-0,90	2,44	0,73	-0,98
SD	1,94	1,45	1,70	1,32	0,98	1,62	1,25	1,70	2,55	1,47	1,91
Median	-3,18	-0,64	-0,40	-0,53	0,50	-0,19	0,16	-0,60	3,35	0,60	-1,09
Kleinster Wert	-6,19	-4,22	-4,23	-2,81	-1,59	-3,79	-1,63	-4,83	-3,77	-3,29	-4,44
Größter Wert	1,23	0,61	1,22	1,56	1,87	3,16	2,53	2,33	6,26	3,41	2,45

Tab. 49: IGF-I [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD nach Ranke und Schweizer et al. innerhalb der ersten drei Jahre unter hGH-Substitution

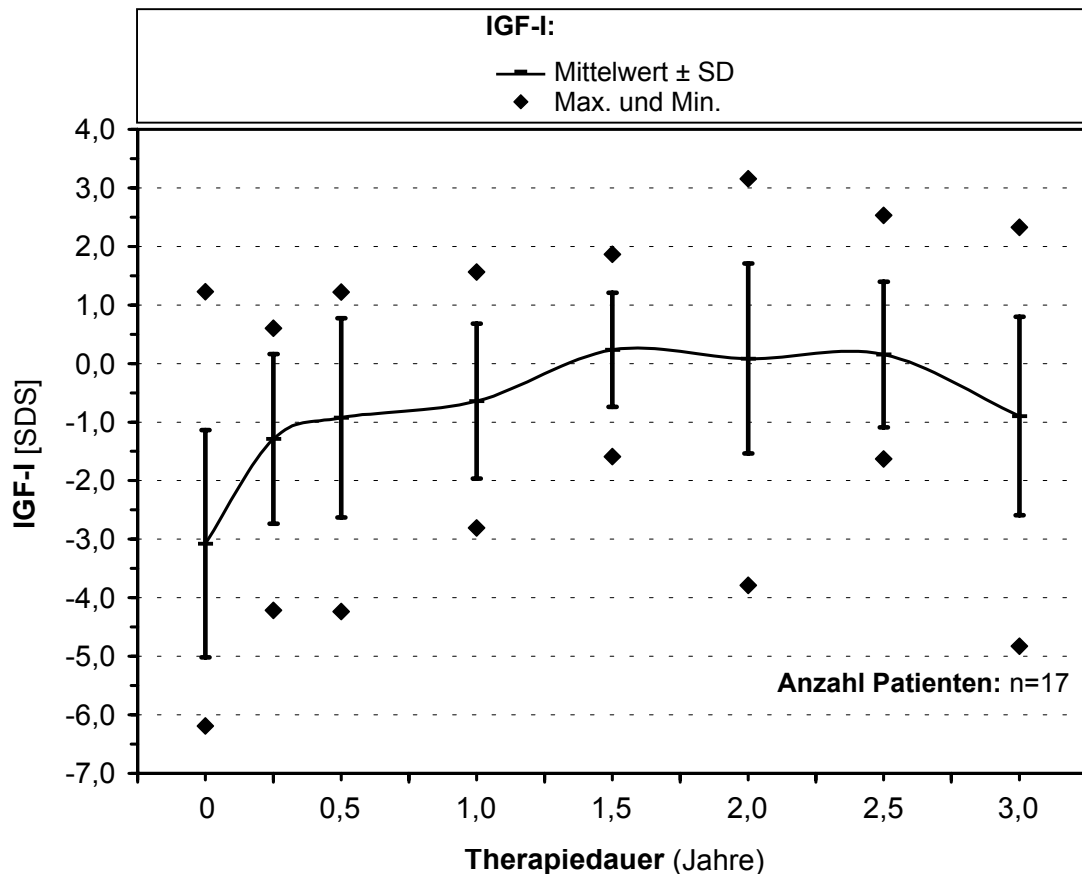


Fig. 42: IGF-I [SDS] nach Ranke und Schweizer et al.: Patienten mit Kleinwuchs bei org. GHD während dreijähriger Therapie

Fig. 43: IGF-I der Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD vor und während der Therapie mit hGH unter Orientierung an den Normperzentilen nach Ranke und Schweizer et al. (2000)

[
 5. Perzentile
 50. Perzentile
 95. Perzentile
 ○ Jungen (n=3): 1 Jahr Th. ● Jungen (n=7): 3 Jahre Th. ▲ Mädchen (n=10): 3 Jahre Th.]

Fig. 43a: IGF-I-Serumspiegel

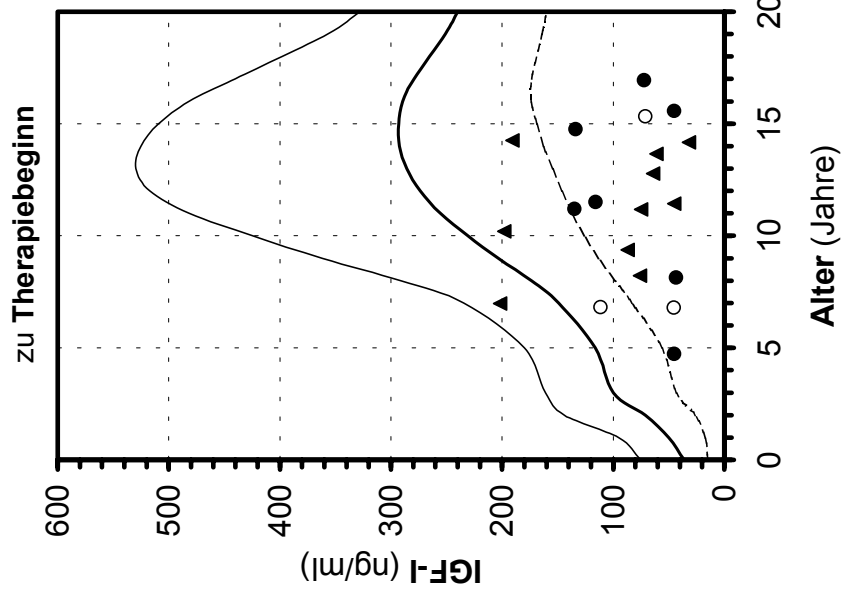


Fig. 43b: IGF-I-Serumspiegel

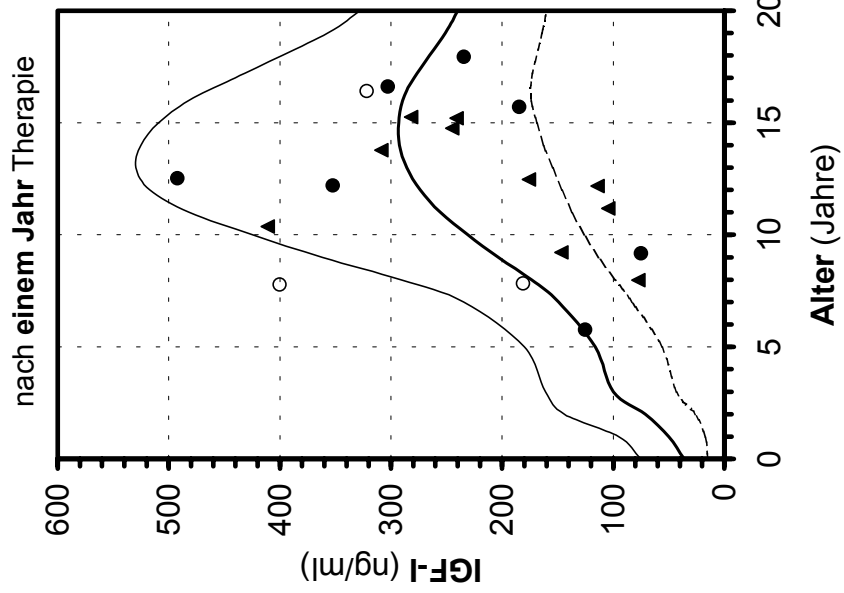
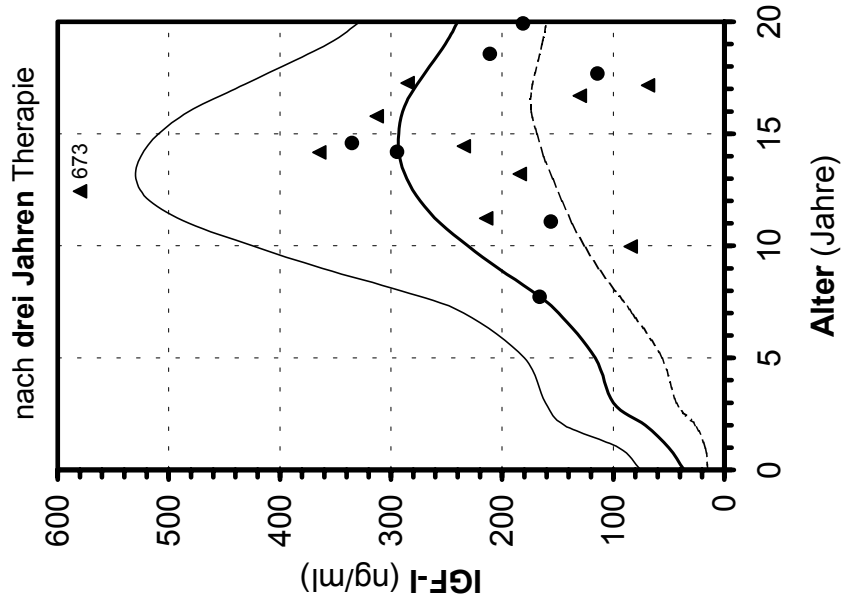


Fig. 43c: IGF-I-Serumspiegel



Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom

Nach einer Therapiedauer von drei Jahren liegen die IGF-I-Serumspiegel bei fünf Jungen und vier Mädchen im Bereich der 50. bzw. zwischen der 50. und 95. Perzentile, bei jeweils drei Patienten unter der 50. (drei Jungen) bzw. unter der 5. Perzentile (zwei Jungen und ein Mädchen) und bei zwei Patienten (ein Junge und ein Mädchen) über der 95. Perzentile. Die stärkste mittlere IGF-I-Zunahme findet in den ersten drei Monaten (Δ SDS (MW) = +1,31) des ersten Therapiejahres (Δ SDS (MW) = +1,90 auf IGF-I [SDS] = $-0,57 \pm 1,87$ SD) statt; über die insgesamt drei Jahre beträgt der Anstieg Δ SDS (MW) = +2,44 auf IGF-I [SDS] = $-0,03 \pm 1,54$ SD (Tab. 50, Fig. 44). Median: Δ SDS = +2,71 auf IGF-I [SDS] = 0,23 (Tab. 50) (Jungen (Median): Δ SDS = +2,83 auf IGF-I [SDS] = $-0,27$; Mädchen (Median): Δ SDS = +2,28 auf IGF-I [SDS] = 0,39). Im Gegensatz zu den Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD können die Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom eine mittlere Erhöhung der IGF-I-Serumspiegel um Δ SDS = +0,18 in der zweiten Hälfte des dritten Jahres der Behandlung verzeichnen (Tab. 50, Fig. 44). Der Anstieg von IGF-I im Serum der Jungen von Δ SDS (MW) = +1,82 auf IGF-I [SDS] = $-1,00 \pm 1,75$ SD im ersten Jahr unter hGH-Therapie ist gegenüber Δ SDS (MW) = +0,39 (IGF-I [SDS] = $-0,61 \pm 1,48$ SD) im zweiten bzw. Δ SDS (MW) = +0,35 (IGF-I [SDS] = $-0,26 \pm 1,57$ SD) im dritten Therapiejahr signifikant ($p=0,03$) bzw. sehr signifikant ($p=0,003$). Die Zunahme bei den Mädchen von Δ SDS (MW) = +2,06 auf den Mittelwert von IGF-I [SDS] = $0,28 \pm 1,98$ im ersten Jahr ist gegenüber Δ SDS (MW) = +0,31 (IGF-I [SDS] = $0,59 \pm 1,49$ SD) im zweiten Jahr der Therapie nicht signifikant ($p>0,05$); im letzten Drittel des Beobachtungszeitraums fallen die IGF-I-Spiegel um Δ SDS = $-0,17$ auf IGF-I [SDS] = $0,42 \pm 1,50$ SD ab.

SDS IGF-I n(Ju)=12 n(Mä)=06	Therapie-Jahre								Delta SDS		
	0	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5	3	0-1	1-2	2-3
Mittelwert	-2,47	-1,16	-0,65	-0,57	-0,75	-0,21	-0,22	-0,03	1,90	0,36	0,18
SD	1,43	1,74	1,91	1,87	2,11	1,55	1,55	1,54	1,54	0,87	0,51
Median	-2,28	-1,06	-0,47	-0,05	-0,47	-0,04	0,43	0,23	1,58	0,60	0,13
Kleinster Wert	-5,81	-5,50	-5,23	-4,83	-6,48	-3,81	-3,38	-3,11	-0,25	-1,16	-0,53
Größter Wert	-0,40	2,11	1,70	3,21	1,46	2,20	2,30	2,11	5,07	1,48	1,32

Tab. 50: IGF-I [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom nach Ranke und Schweizer et al. innerhalb der ersten drei Jahre unter hGH-Substitution

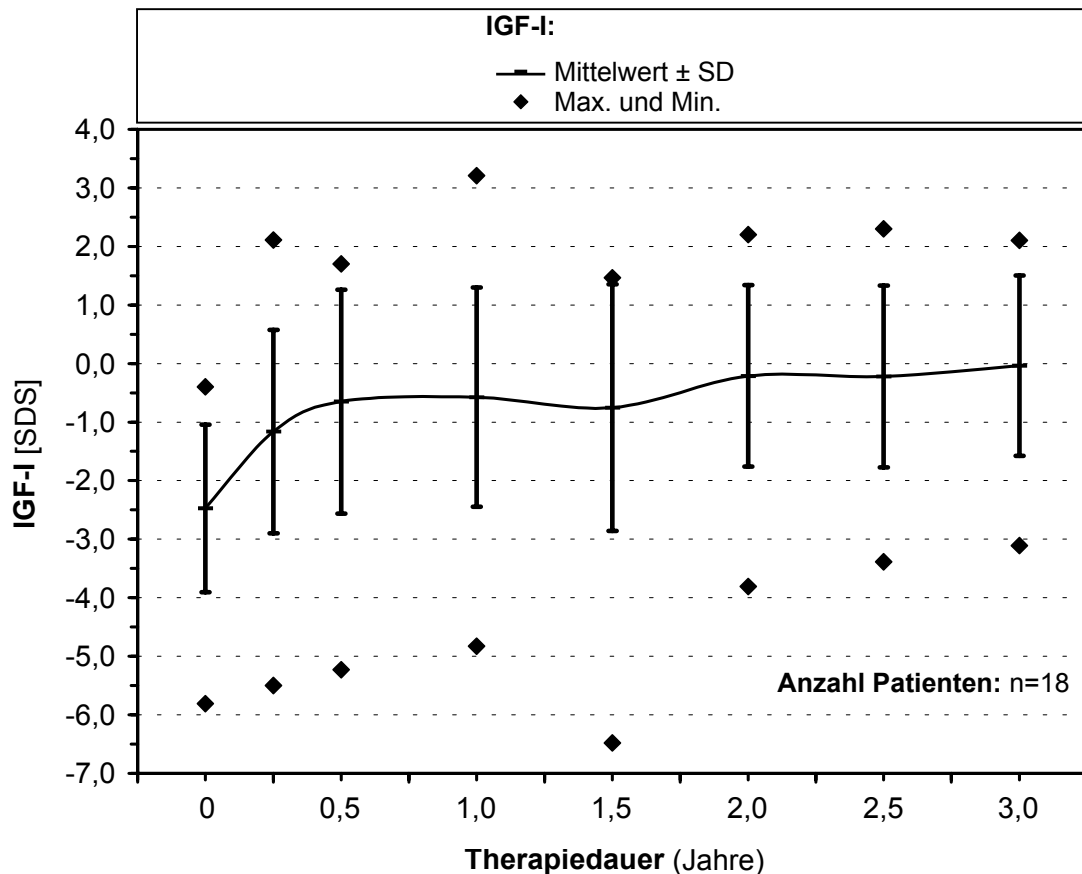
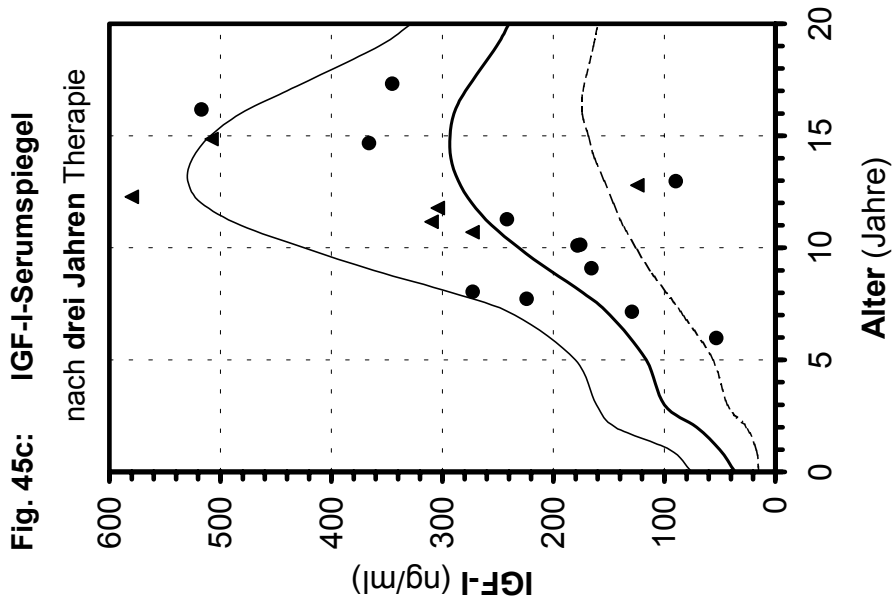
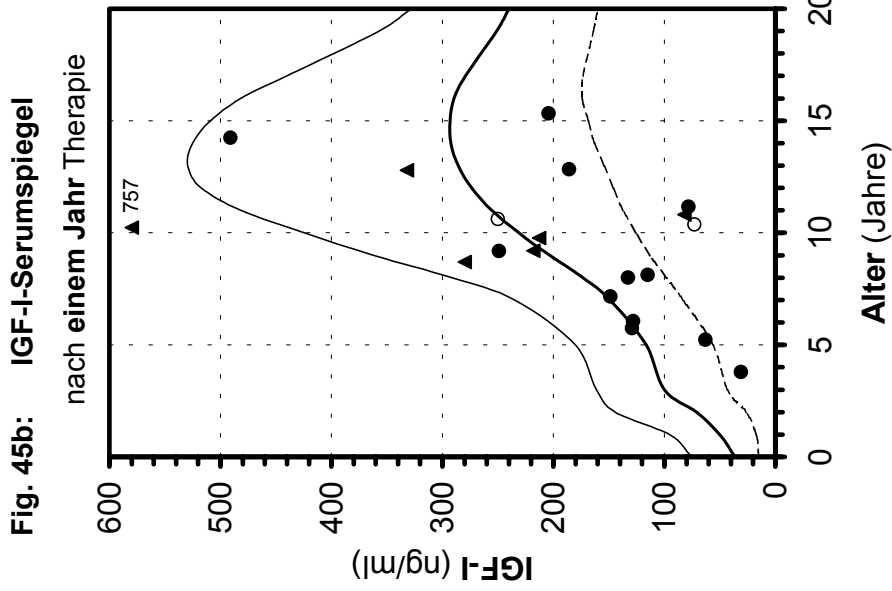
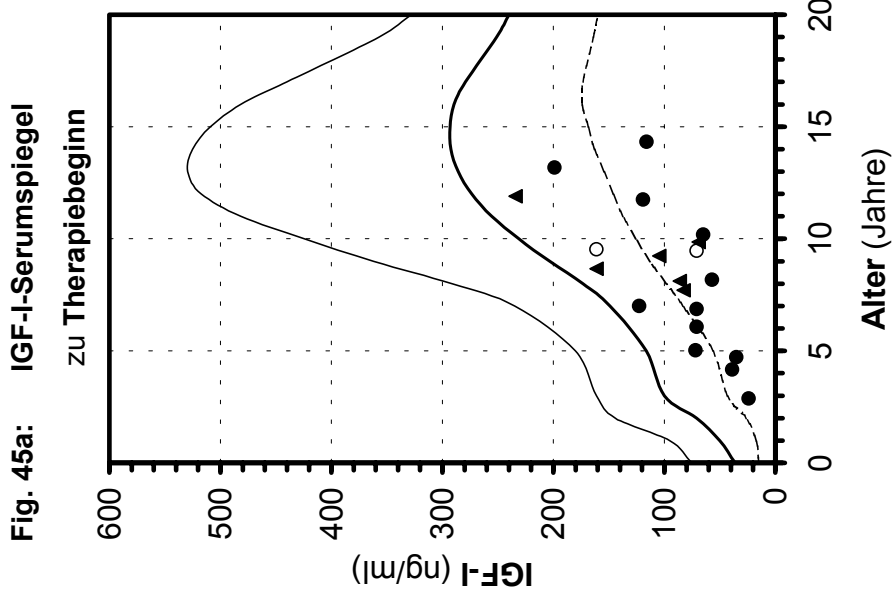


Fig. 44: IGF-I [SDS] nach Ranke und Schweizer et al.: Pat. mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom während dreijähriger Therapie

Fig. 45: IGF-I der Pat. mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom vor und während hGH-Therapie unter Orientierung an den Normperzentilen nach Ranke und Schweizer et al. (2000)

[○ Jungen (n=2): 1 Jahr Th. ● Jungen (n=12): 3 Jahre Th. ▲ Mädchen (n=6): 3 Jahre Th.]
 - - - - - 5. Perzentile — 50. Perzentile — 95. Perzentile



ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs

Nach drei Jahren hGH-Substitution der 25 Patienten nimmt IGF-I im Serum von fünf Jungen und einem Mädchen Werte zwischen der 50. und 95., von drei weiteren Jungen und einem Mädchen Werte auf bzw. oberhalb der 95. Perzentile an. Die meisten Patienten dieser Gruppe (fünf Jungen und sechs Mädchen) liegen mit ihren IGF-I-Serumspiegeln zwischen der 5. und 50. Perzentile. Der höchste Anstieg von IGF-I findet mit $\Delta\text{SDS (MW)} = +2,07$ auf IGF-I [SDS] = $-0,92 \pm 1,48$ SD im ersten Jahr der Behandlung mit Wachstumshormon statt (Zunahme nach drei Monaten: $\Delta\text{SDS (MW)} = +1,60$) (Tab. 51, Fig. 46). Während des ersten Therapiejahres nimmt IGF-I im Serum der Jungen um $\Delta\text{SDS (MW)} = +2,09$ auf IGF-I [SDS] = $-1,04 \pm 1,48$ SD zu. Diese Zunahme liegt signifikant ($p=0,01$) über derjenigen im zweiten Therapiejahr von $\Delta\text{SDS (MW)} = +0,42$ (IGF-I [SDS] = $-0,61 \pm 1,10$ SD) und sehr signifikant ($p=0,002$) über derjenigen im dritten Therapiejahr von $\Delta\text{SDS (MW)} = +0,21$ (IGF-I [SDS] = $-0,41 \pm 1,69$ SD). Der IGF-I-Anstieg im Serum der Mädchen während des ersten Jahres von $\Delta\text{SDS (MW)} = +2,01$ auf IGF-I [SDS] = $-0,66 \pm 1,56$ SD liegt lediglich signifikant ($p=0,02$) über demjenigen im zweiten Jahr der Behandlung von $\Delta\text{SDS} = +0,04$ (IGF-I [SDS] = $-0,63 \pm 2,43$ SD). Mittlerer Serumspiegel der Mädchen nach Ablauf von drei Therapiejahren: IGF-I [SDS] = $-0,28 \pm 1,14$ SD. Insgesamt nimmt der Median der Gesamtgruppe um $\Delta\text{SDS} = +2,78$ auf IGF-I [SDS] = $-0,52$ zu (Tab. 51) (Median der Jungen: $\Delta\text{SDS} = +2,92$ auf IGF-I [SDS] = $-0,25$; Median der Mädchen: $\Delta\text{SDS} = +2,30$ auf IGF-I [SDS] = $-0,60$).

SDS IGF-I n(Ju)=17 n(Mä)=08	Therapie-Jahre								Delta SDS		
	0	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5	3	0-1	1-2	2-3
Mittelwert	-2,98	-1,38	-1,16	-0,92	-0,43	-0,62	-0,45	-0,37	2,07	0,30	0,25
SD	1,90	2,04	1,54	1,48	1,46	1,59	1,43	1,51	1,77	1,12	1,54
Median	-2,70	-1,72	-1,08	-1,05	-0,55	-0,74	-0,69	-0,52	2,03	0,56	0,23
Kleinster Wert	-8,04	-5,15	-3,99	-3,28	-3,78	-5,61	-3,13	-3,03	-1,33	-3,27	-2,85
Größter Wert	0,49	2,72	2,46	2,46	2,69	2,33	2,59	2,18	6,59	1,90	4,90

Tab. 51: IGF-I [SDS] der ISS-Patienten und der Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs nach Ranke und Schweizer et al. innerhalb der ersten drei Jahre unter hGH-Substitution

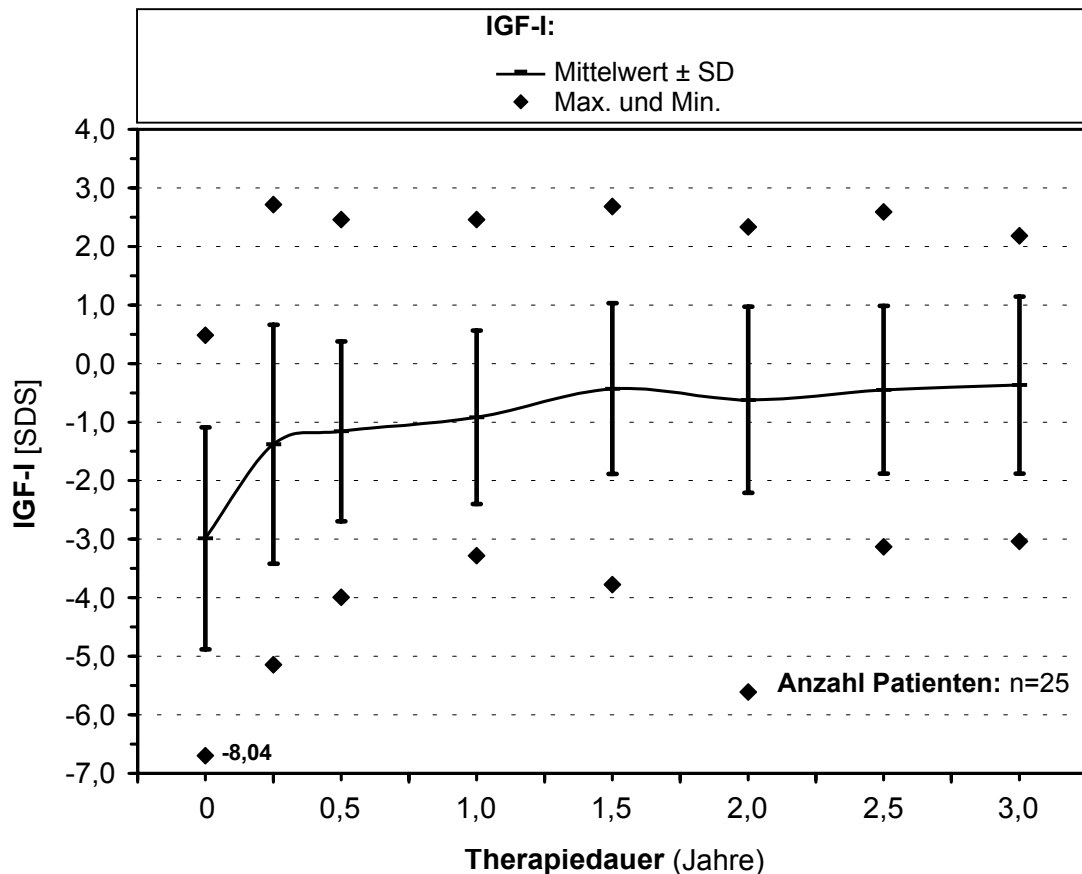


Fig. 46: IGF-I [SDS] nach Ranke und Schweizer et al.: ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs während dreijähriger Therapie

Fig. 47: IGF-I der ISS-Patienten und der Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs vor und während der Therapie mit hGH unter Orientierung an den Normperzentilen nach Ranke und Schweizer et al. (2000)

[
 ○ Jungen (n=4): 1 Jahr Th. ● Jungen (n=17): 3 Jahre Th. △ Mädchen (n=1): 1 Jahr Th. ▲ Mädchen (n=8): 3 Jahre Th.]
 ----- 5. Perzentile — 50. Perzentile — 95. Perzentile

Fig. 47a: IGF-I-Serumspiegel zu Therapiebeginn

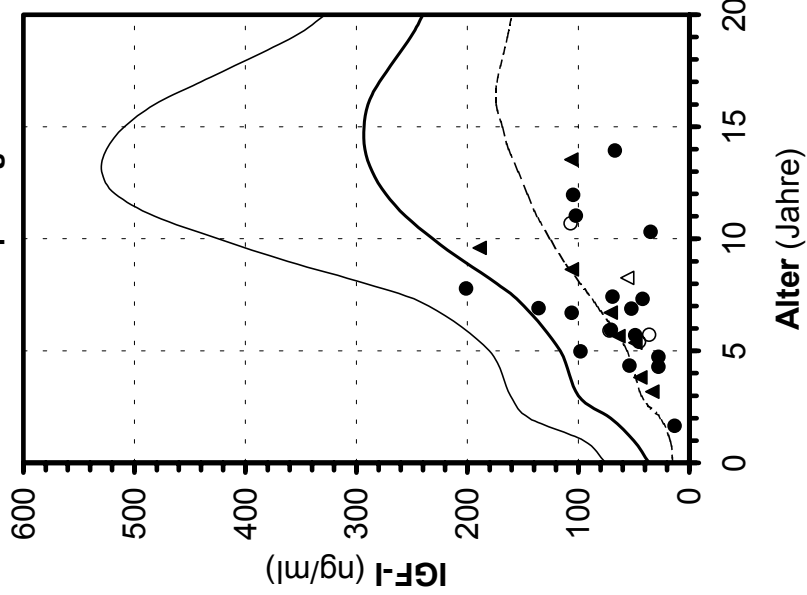


Fig. 47b: IGF-I-Serumspiegel nach einem Jahr Therapie

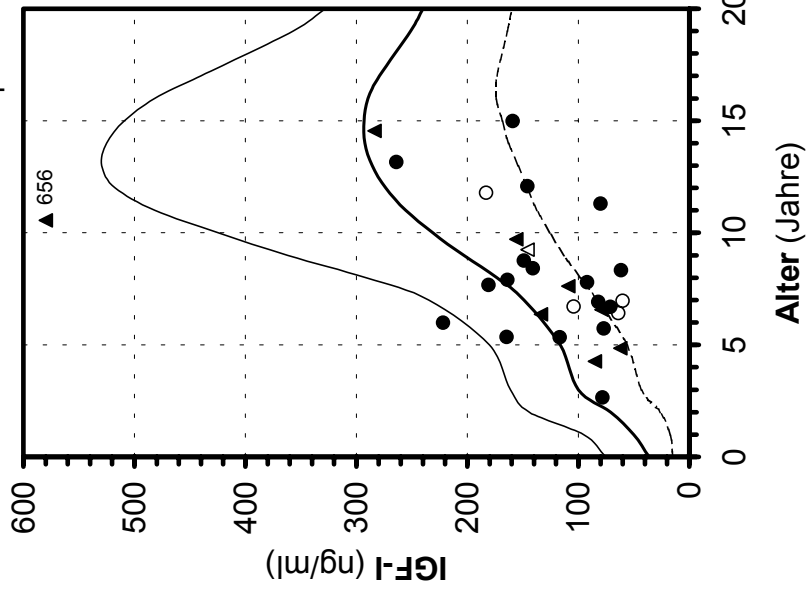
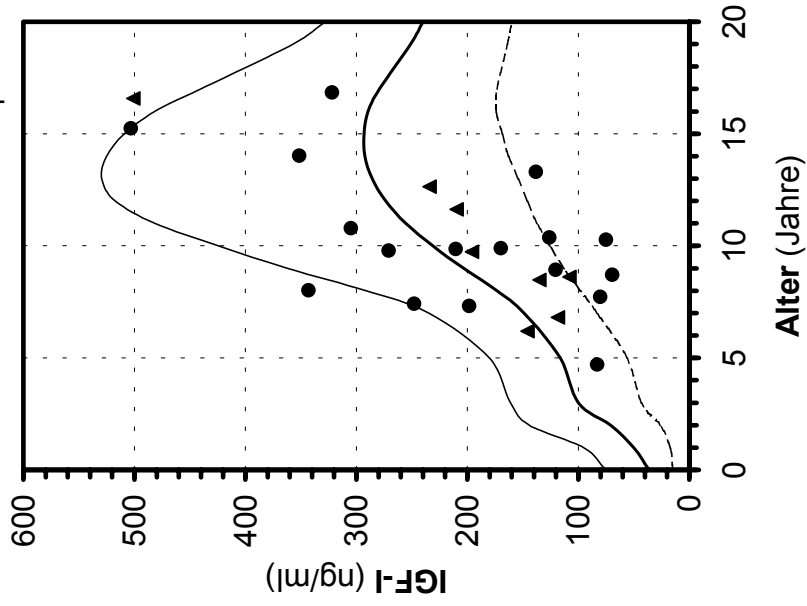


Fig. 47c: IGF-I-Serumspiegel nach drei Jahren Therapie



3.5 Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP-3)

3.5.1 Therapiebeginn

Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD

Die IGFBP-3-Konzentrationen liegen bei sieben Jungen (70% der Jungen) und sechs Mädchen (60% der Mädchen) auf bzw. (z. T. erheblich) unterhalb der 5., bei jeweils drei weiteren Jungen und Mädchen zwischen der 5. und 50. und bei einer Patientin über der 50. Perzentile (Fig. 52a). Gegenüber der altersentsprechenden Normpopulation ist der in dieser Patientengruppe vorliegende Mittelwert von IGFBP-3 [SDS] = $-2,01 \pm 1,28$ SD hoch signifikant niedriger ($p < 0,001$) (Tab. 52, Fig. 48). Der mittlere Serumspiegel beträgt bei den Jungen IGFBP-3 [SDS] = $-2,33 \pm 1,32$ SD und liegt um Δ SDS = 0,65 unter demjenigen der Mädchen von IGFBP-3 = $-1,68 \pm 1,22$ SD (kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern; $p > 0,05$). Der Median der Gesamtgruppe entspricht IGFBP-3 [SDS] = -1,67 (Tab. 52). Median (Jungen): IGFBP-3 [SDS] = -2,51; Median (Mädchen): IGFBP-3 [SDS] = -1,52.

Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom

Im Serum von zehn Patienten (57% der Jungen, 33% der Mädchen) liegen die mittleren IGFBP-3-Serumspiegel unterhalb der 5. Perzentile. Diese nehmen bei acht Patienten (36% der Jungen, 50% der Mädchen) Werte zwischen der 5. und 50., bei einem Jungen und einem Mädchen jeweils einen Wert oberhalb der 50. Perzentile an. Im Serum der 20 Patienten ist die mittlere Konzentration von IGFBP-3 [SDS] = $-1,97 \pm 1,67$ SD zu Beginn der WH-Therapie (Tab. 53, Fig. 49) vergleichbar mit den Konzentrationen der beiden anderen vorgestellten Gruppen. Mit IGFBP-3 [SDS] = $-2,36 \pm 1,75$ SD weicht der Mittelwert der Jungen um Δ SDS = -1,30 von demjenigen der Mädchen von IGFBP-3 = $-1,06 \pm 1,12$ SD ab ($p > 0,05$). Der Median des Gesamtkollektivs beträgt IGFBP-3 [SDS] = -1,67 (Tab. 53). Median der Jungen bzw. der Mädchen: IGFBP-3 [SDS] = -2,27 bzw. IGFBP-3 [SDS] = -1,18.

ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs

Verteilung von IGFBP-3 im Serum der 30 Patienten zu Therapiebeginn gemäß Fig. 56a: bei 50% der Patienten (62% der Jungen, 22% der Mädchen) unterhalb der 5. Perzentilkurve (in einigen Fällen deutlich darunter), bei elf Patienten (28% der Jungen, 56% der Mädchen) auf der 5. bzw. zwischen der 5. und 50., bei vier Patienten (10% der Jungen, 22% der Mädchen) auf bzw. zwischen der 50. und 95. Perzentile. Tab. 54 u. Fig. 50 geben den Mittelwert, Tab. 54 gibt zusätzlich den Median der IGFBP-3-Serumspiegel (Gesamtgruppe) zu Therapiebeginn wieder. Jungen: MW IGFBP-3 [SDS] = $-2,14 \pm 1,56$ SD, Median: IGFBP-3 [SDS] = $-2,04$; Mädchen: MW IGFBP-3 [SDS] = $-1,53 \pm 2,10$ SD, Median: IGFBP-3 [SDS] = $-1,14$. Hinsichtlich der mittleren IGFBP-3-Serumkonzentration besteht zwischen den Geschlechtern kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$).

3.5.2 Das erste Therapiejahr

Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD

Nach einem Jahr der Therapie mit hGH liegen die IGFBP-3-Serumspiegel von einem Jungen unter der 5., von sechs Jungen und fünf Mädchen zwischen der 5. und 50. und von weiteren drei Jungen und fünf Mädchen auf der 50. bzw. zwischen der 50. und 95. Perzentile. IGFBP-3 nimmt im ersten Therapiejahr um Δ SDS (MW) = $+1,72$ auf IGFBP-3 [SDS] = $-0,29 \pm 0,94$ SD zu, in den ersten drei Monaten um Δ SDS (MW) = $+1,47$ (= 85% der einjährigen IGFBP-3-Erhöhung) (Tab. 52, Fig. 48). Der Mittelwert von IGFBP-3 nimmt bei den Jungen um Δ SDS (MW) = $+1,78$ auf IGFBP-3 [SDS] = $-0,55 \pm 1,08$ SD zu, bei den Mädchen um Δ SDS (MW) = $+1,66$ auf IGFBP-3 [SDS] = $-0,02 \pm 0,74$ SD. Der Median der Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD ist mit IGFBP-3 [SDS] = $-0,02$ im Normbereich (Tab. 52). Median der Jungen: IGFBP-3 [SDS] = $-0,62$; Median der Mädchen: IGFBP-3 [SDS] = $0,10$.

SDS IGFBP-3 n(Ju)=10 n(Mä)=10	Therapie-Jahre				Delta SDS					
	0	0,25	0,5	1	0-0,25	0-0,5	0-1	0,25-0,5	0,25-1	0,5-1
Mittelwert	-2,01	-0,54	-0,52	-0,29	1,47	1,48	1,72	0,02	0,26	0,24
SD	1,28	1,01	1,52	0,94	1,03	1,12	1,17	1,02	0,96	1,31
Median	-1,67	-0,17	0,00	-0,02	1,36	1,53	1,63	0,15	0,27	0,10
Kleinster Wert	-4,48	-3,85	-3,78	-2,09	0,09	-1,06	-0,12	-2,74	-1,39	-1,79
Größter Wert	0,17	0,62	1,16	1,38	4,57	3,71	3,92	1,45	2,33	4,03

Tab. 52: IGFBP-3 [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD nach Ranke und Schweizer et al. innerhalb des ersten Jahres unter hGH-Substitution

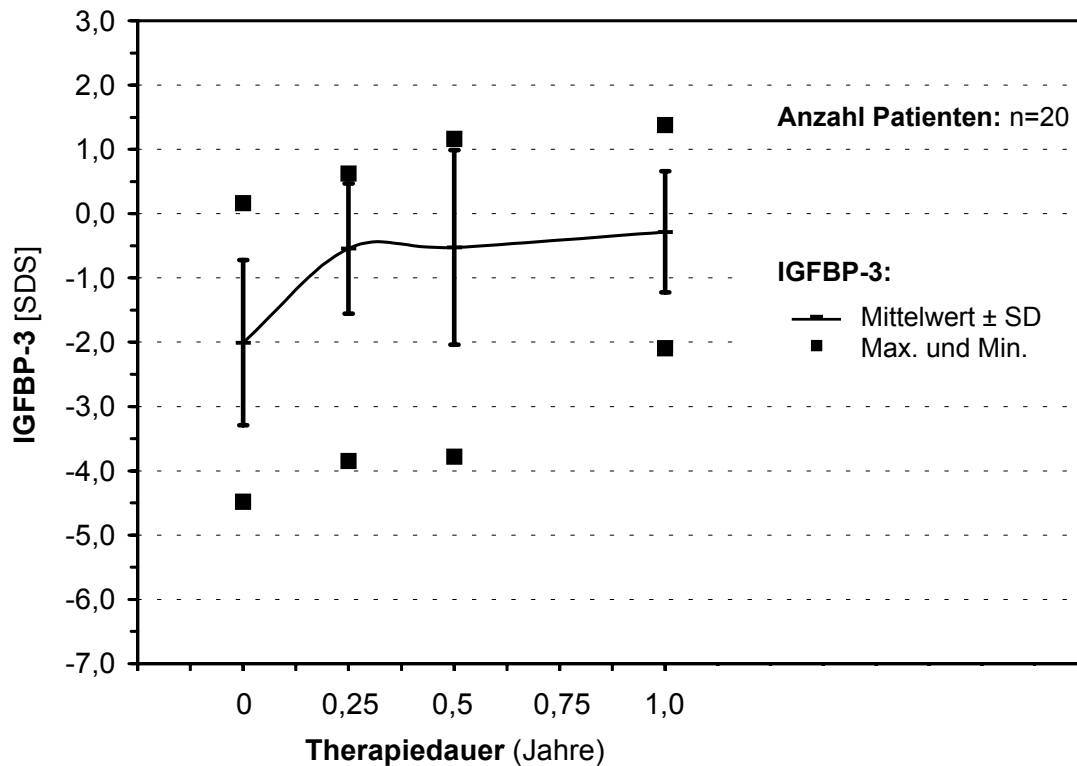


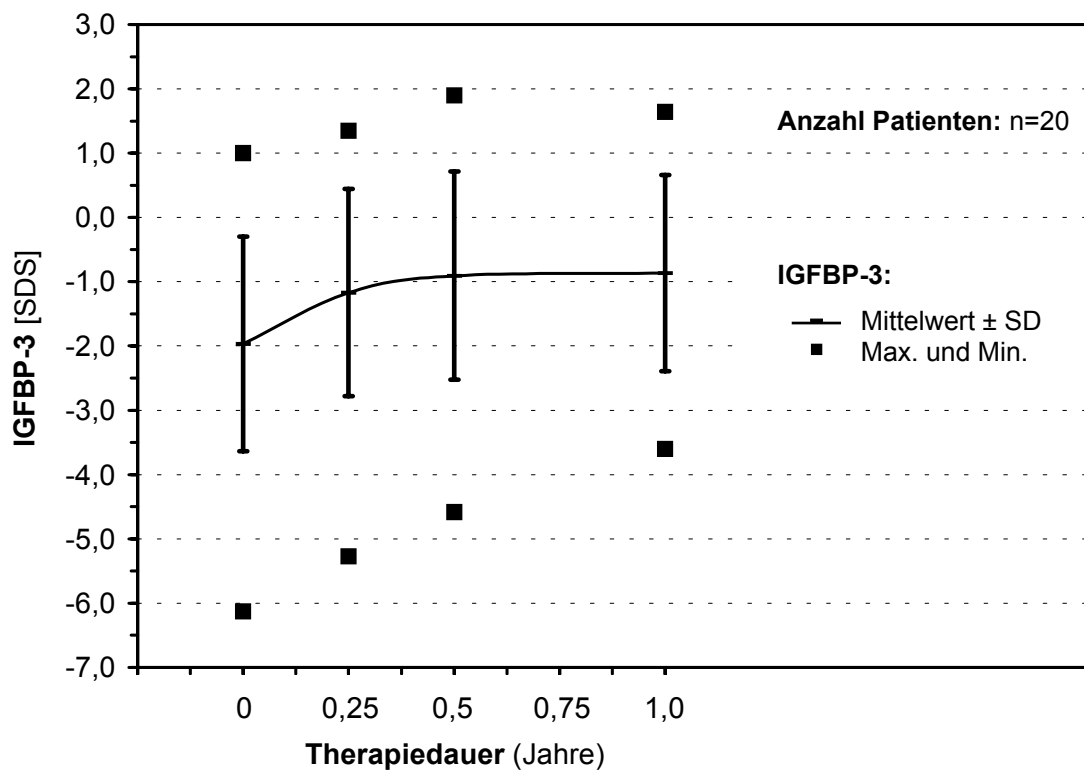
Fig. 48: IGFBP-3 [SDS] nach Ranke und Schweizer et al.: Patienten mit Kleinwuchs bei org. GHD während einjähriger Therapie

Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom

Von den 20 Patienten nehmen die IGFBP-3-Konzentrationen im Serum von vier Jungen und zwei Mädchen Werte zwischen der 5. und 50., von jeweils weiteren vier Jungen und Mädchen Werte zwischen der 50. und 95. Perzentile an (Fig. 54b). Während des ersten Jahres unter hGH-Substitution steigt der IGFBP-3-Serumspiegel um Δ SDS (MW) = +1,10 auf den Mittelwert von IGFBP-3 [SDS] = $-0,86 \pm 1,53$ SD (Zunahme in den ersten drei Monaten: Δ SDS (MW) = +0,80, entspricht 73% des einjährigen Zuwachses) (Tab. 53, Fig. 49). Innerhalb des einjährigen Zeitraums erhöht sich IGFBP-3 bei den Jungen um Δ SDS (MW) = +1,00 auf IGFBP-3 [SDS] = $-1,36 \pm 1,44$ SD, bei den Mädchen um Δ SDS (MW) = +1,35 auf IGFBP-3 [SDS] = $0,29 \pm 1,10$ SD. Der Median des Gesamtkollektivs liegt bei IGFBP-3 [SDS] = $-0,67$ (Tab. 53), entsprechend liegt der Median der Jungen bzw. Mädchen bei IGFBP-3 [SDS] = $-1,48$ bzw. IGFBP-3 [SDS] = $0,50$.

SDS IGFBP-3 n(Ju)=14 n(Mä)=06	Therapie-Jahre				Delta SDS					
	0	0,25	0,5	1	0-0,25	0-0,5	0-1	0,25-0,5	0,25-1	0,5-1
Mittelwert	-1,97	-1,17	-0,91	-0,86	0,80	1,06	1,10	0,26	0,31	0,04
SD	1,67	1,61	1,62	1,53	0,81	1,10	1,00	0,80	0,92	0,94
Median	-1,67	-1,01	-0,80	-0,67	0,69	1,13	1,04	0,10	0,23	0,00
Kleinster Wert	-6,12	-5,27	-4,58	-3,60	-0,57	-1,16	-0,92	-0,67	-2,06	-2,33
Größter Wert	1,00	1,35	1,90	1,64	2,29	3,18	2,73	2,81	1,77	1,50

Tab. 53: IGFBP-3 [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom nach Ranke und Schweizer et al. innerhalb des ersten Jahres unter hGH-Substitution



**Fig. 49: IGFBP-3 [SDS] nach Ranke und Schweizer et al.:
Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom während einjähriger Therapie**

ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs

Gemäß Fig. 56b entspricht IGFBP-3 im Serum von neun Jungen und vier Mädchen Werten auf der 5. bzw. zwischen der 5. und 50. Perzentile, von vier Jungen und zwei Mädchen Werten auf der 50. bzw. zwischen der 50. und 95. Perzentile. Der IGFBP-3-Serumspiegel einer Patientin liegt deutlich über der 95. Perzentilkurve. Im Verlauf des ersten Jahres nimmt die mittlere IGFBP-3-Serumkonzentration um $\Delta\text{SDS (MW)} = +0,95$ auf IGFBP-3 [SDS] = $-1,01 \pm 1,21$ SD zu. 91% dieser Zunahme, entsprechend $\Delta\text{SDS (MW)} = +0,86$, findet in den ersten drei Monaten statt (Tab. 54, Fig. 50). Die Jungen nähern sich im Durchschnitt um $\Delta\text{SDS (MW)} = +0,95$ auf IGFBP-3 [SDS] = $-1,19 \pm 1,08$ SD, die Mädchen um $\Delta\text{SDS (MW)} = +0,95$ auf IGFBP-3 [SDS] = $-0,59 \pm 1,44$ SD der Norm an. Median der Gesamtgruppe: IGFBP-3 [SDS] = $-1,16$ (Tab. 54). Median (Jungen): IGFBP-3 [SDS] = $-1,34$; Median (Mädchen): IGFBP-3 [SDS] = $-0,83$.

SDS IGFBP-3 n(Ju)=21 n(Mä)=09	Therapie-Jahre				Delta SDS					
	0	0,25	0,5	1	0-0,25	0-0,5	0-1	0,25-0,5	0,25-1	0,5-1
Mittelwert	-1,96	-1,10	-1,06	-1,01	0,86	0,90	0,95	0,04	0,09	0,05
SD	1,73	1,33	1,20	1,21	0,97	1,16	1,13	0,72	0,96	0,89
Median	-1,81	-1,19	-1,06	-1,16	0,63	0,87	0,83	0,00	0,15	0,03
Kleinster Wert	-5,33	-3,94	-3,29	-3,36	-0,51	-1,28	-1,58	-1,25	-2,19	-1,77
Größter Wert	1,24	1,76	1,50	2,09	3,55	3,28	3,34	1,68	2,00	1,35

Tab. 54: IGFBP-3 [SDS] der ISS-Patienten und der Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs nach Ranke und Schweizer et al. innerhalb des ersten Jahres unter hGH-Substitution

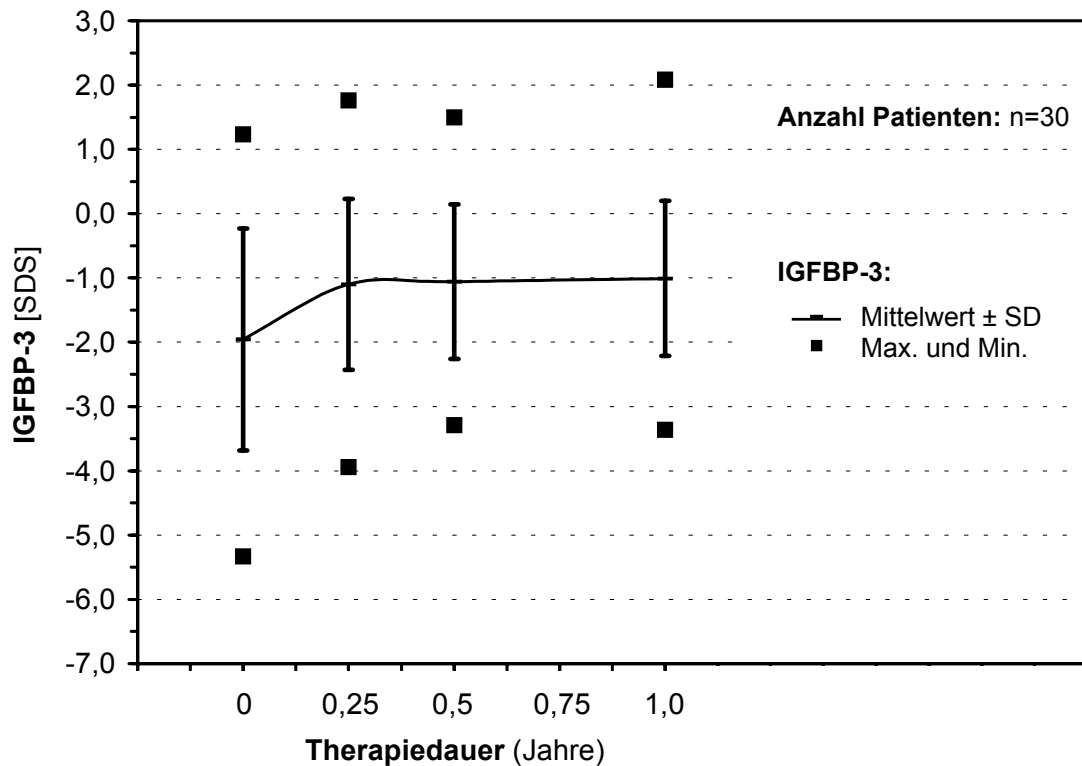


Fig. 50: IGFBP-3 [SDS] nach Ranke und Schweizer et al.: ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs während einjähriger Therapie

3.5.3 Die ersten drei Therapiejahre

Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD

Nach drei Jahren der hGH-Substitution ist im Vergleich zur einjährigen Therapiedauer kein genereller Anstieg der IGFBP-3-Serumkonzentration erkennbar (Fig. 52c). Der mittlere IGFBP-3-Serumspiegel der 17 Patienten erreicht nach eineinhalb Jahren einen Peak von IGFBP-3 [SDS] = $0,08 \pm 0,91$ SD und zeigt in den folgenden zwölf Monaten geringe Konzentrationsschwankungen (Tab. 55, Fig. 51). In der zweiten Hälfte des dritten Therapiejahres sinkt IGFBP-3 auf den Mittelwert von IGFBP-3 [SDS] = $-0,41 \pm 1,10$ SD ab (Tab. 55, Fig. 51). Maximale Serumkonzentrationen an IGFBP-3 werden bei den Jungen nach zweieinhalb Jahren Therapie erreicht: IGFBP-3 [SDS] = $0,23 \pm 1,19$ SD (Δ SDS (MW) = +2,09), bei den Mädchen nach eineinhalb Jahren: IGFBP-3 [SDS] = $0,25 \pm 0,96$ SD (Δ SDS (MW) = +1,96). Anschließend fällt IGFBP-3 bei beiden Geschlechtern auf den gleichen Mittelwert von IGFBP-3 [SDS] = $-0,41 \pm 0,95$ SD (Jungen) bzw. IGFBP-3 [SDS] = $-0,41 \pm 1,24$ SD (Mädchen) ab. Diese Abnahme ist bei den Jungen sehr signifikant ($p=0,004$), bei den Mädchen nicht signifikant ($p>0,05$). Nach drei Jahren WH-Therapie ist IGFBP-3 gegenüber Therapiebeginn im Serum der Jungen signifikant ($p=0,03$), im Serum der Mädchen sehr signifikant ($p=0,007$) erhöht. Der Median der Patientengruppe nimmt in den drei Jahren um Δ SDS = +1,42 auf IGFBP-3 [SDS] = -0,69 zu (starke Abnahme im dritten Jahr um Δ SDS = -0,43) (Tab. 55). Bezogen auf den entsprechenden Zeitraum ergibt sich für den Median der Jungen bzw. den Median der Mädchen: Δ SDS = +1,42 auf IGFBP-3 [SDS] = -0,69 bzw. Δ SDS = +1,43 auf IGFBP-3 [SDS] = -0,43.

SDS IGFBP-3 n(Ju)=07 n(Mä)=10	Therapie-Jahre								Delta SDS		
	0	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5	3	0-1	1-2	2-3
Mittelwert	-1,78	-0,30	-0,35	-0,29	0,08	-0,06	0,05	-0,41	1,49	0,22	-0,34
SD	1,15	0,51	1,25	0,83	0,91	0,95	1,05	1,10	1,08	0,98	0,77
Median	-1,81	-0,17	-0,05	-0,22	0,28	0,03	-0,02	-0,69	1,48	0,25	-0,43
Kleinster Wert	-4,48	-1,04	-3,78	-2,09	-1,91	-2,06	-1,46	-2,72	-0,12	-2,31	-1,59
Größter Wert	0,17	0,62	1,00	1,11	1,63	1,46	2,26	1,64	3,60	1,84	1,28

Tab. 55: IGFBP-3 [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD nach Ranke und Schweizer et al. innerhalb der ersten drei Jahre unter hGH-Substitution

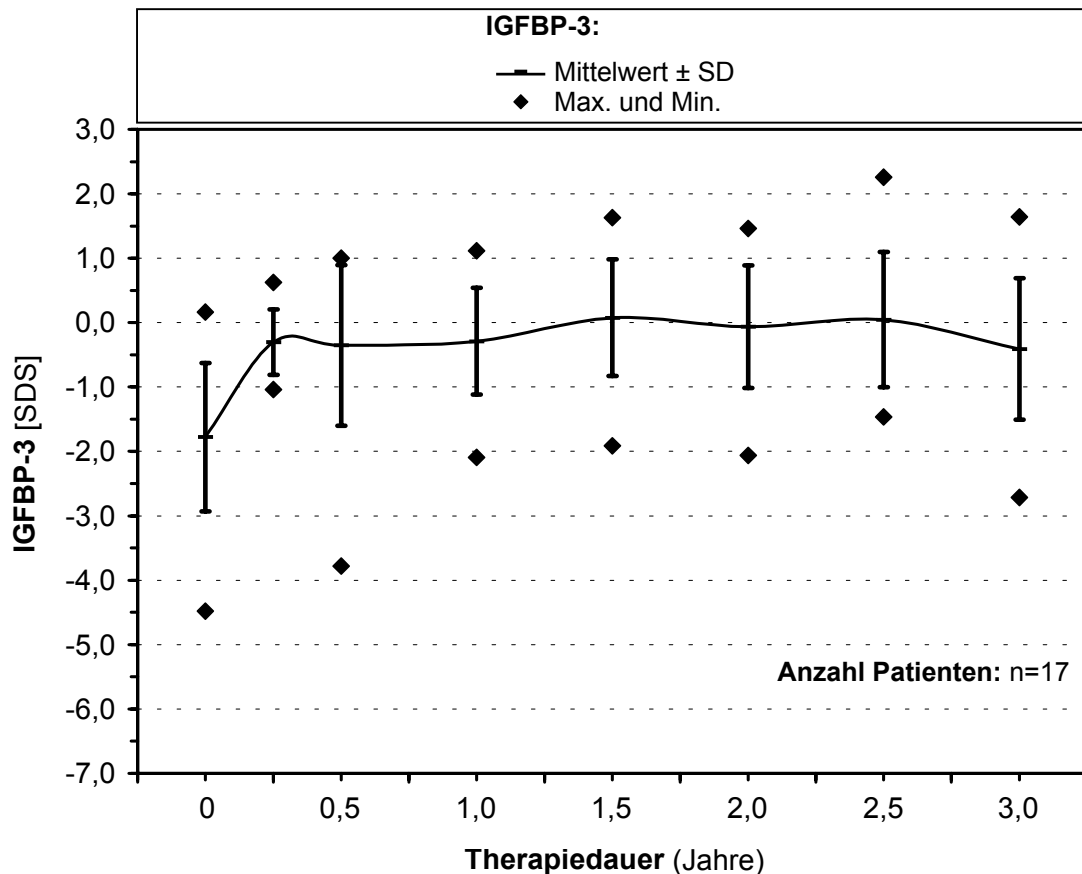


Fig. 51: IGFBP-3 [SDS] nach Ranke und Schweizer et al.: Patienten mit Kleinwuchs bei org. GHD während dreijähriger Therapie

Fig. 52: IGFBP-3 der Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD vor und während der Therapie mit hGH

unter Orientierung an den Normperzentilen nach Ranke und Schweizer et al. (2000)

[

 ○ Jungen (n=3): 1 Jahr Th. ● Jungen (n=7): 3 Jahre Th. ▲ Mädchen (n=10): 3 Jahre Th.

 ----- 5. Perzentile — 50. Perzentile — 95. Perzentile
]

Fig. 52a: IGFBP-3-Serumspiegel

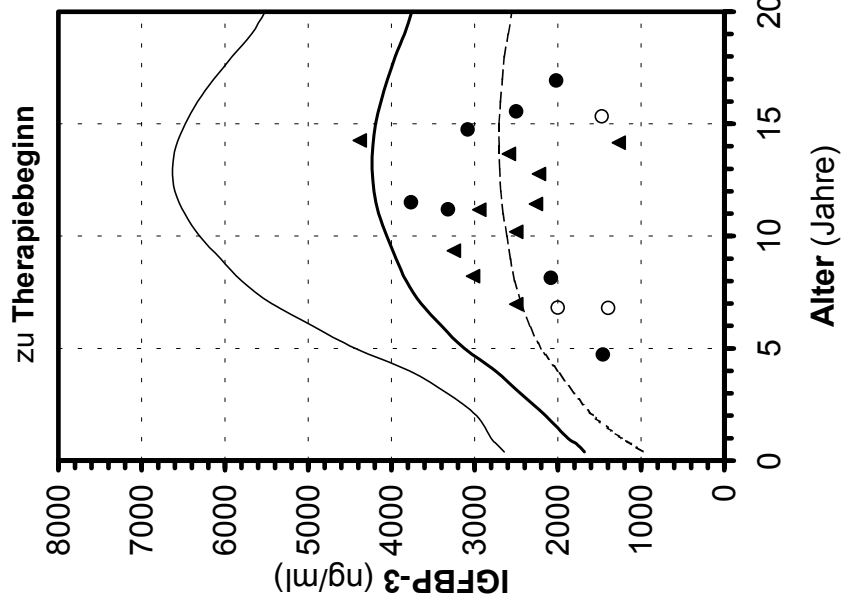


Fig. 52b: IGFBP-3-Serumspiegel

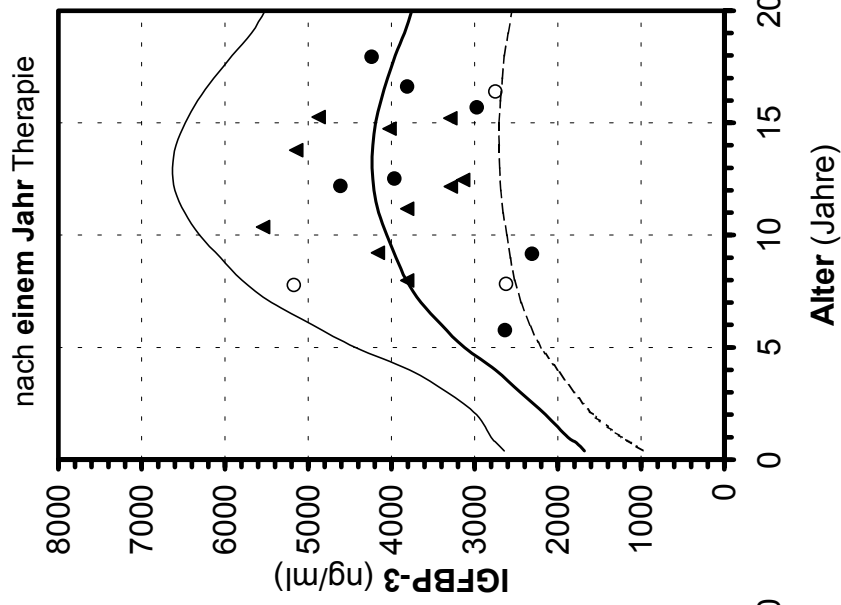
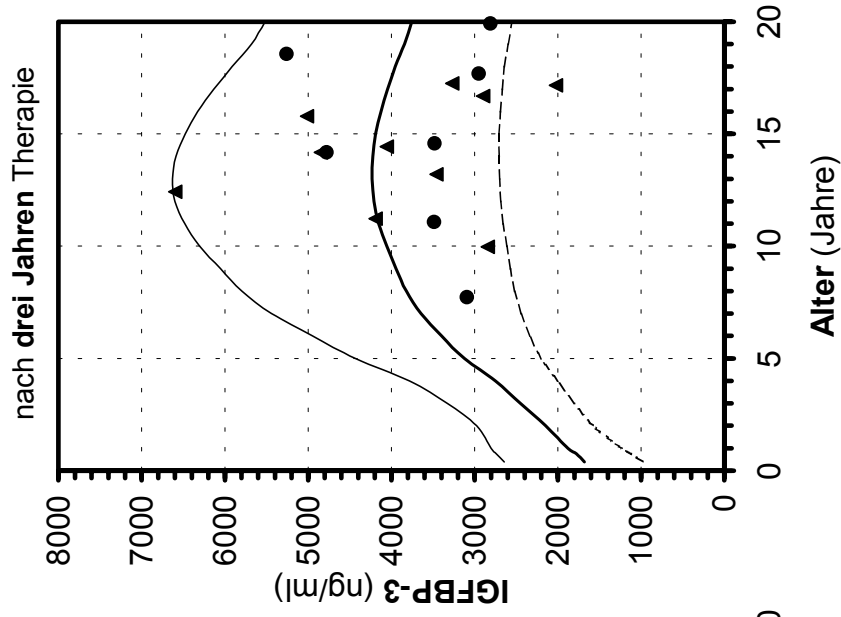


Fig. 52c: IGFBP-3-Serumspiegel



IGFBP-3 (ng/ml)

IGFBP-3 (ng/ml)

IGFBP-3 (ng/ml)

Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom

Fig. 54c zeigt die graphische Darstellung von IGFBP-3 im Serum der 18 Patienten: Prozentual liegen mehr Patienten (acht Jungen und zwei Mädchen) im Bereich der 5. bzw. zwischen der 5. und 50. Perzentile im Vergleich zur einjährigen Therapiedauer. Im ersten Jahr der Behandlung mit WH nimmt IGFBP-3 am stärksten zu, im Mittel um $\Delta\text{SDS} = +1,12$ auf IGFBP-3 [SDS] = $-0,85 \pm 1,55$ SD. Verglichen mit dem zweiten Therapiejahr finden im dritten Jahr nur noch geringgradige Konzentrationsschwankungen der mittleren IGFBP-3-Serumspiegel statt (Tab. 56, Fig. 53). Nach Ablauf von drei Jahren liegt der Mittelwert von IGFBP-3 [SDS] = $-0,64 \pm 1,42$ SD um ΔSDS (MW) = $+1,32$ über demjenigen zu Therapiebeginn (Tab. 56, Fig. 53). Die dreijährige IGFBP-3-Zunahme im Serum der Jungen von ΔSDS (MW) = $+1,28$ auf MW IGFBP-3 [SDS] = $-1,14 \pm 1,33$ SD ist sehr signifikant ($p=0,003$). Im entsprechenden Zeitraum steigt IGFBP-3 im Serum der Mädchen ebenfalls sehr signifikant ($p=0,009$) an: um $\Delta\text{SDS} = +1,41$ auf MW IGFBP-3 [SDS] = $0,35 \pm 1,11$ SD. Der Median der Gesamtgruppe nimmt in den drei Jahren um $\Delta\text{SDS} = +1,30$ auf IGFBP-3 [SDS] = $-0,56$ zu (Tab. 56); Median (Jungen): $\Delta\text{SDS} = +1,20$ auf IGFBP-3 [SDS] = $-0,86$; Median (Mädchen): $\Delta\text{SDS} = +1,36$ auf IGFBP-3 [SDS] = $0,50$.

SDS IGFBP-3 n(Ju)=12 n(Mä)=06	Therapie-Jahre								Delta SDS		
	0	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5	3	0-1	1-2	2-3
Mittelwert	-1,96	-1,14	-0,80	-0,85	-0,96	-0,65	-0,60	-0,64	1,12	0,20	0,01
SD	1,75	1,60	1,54	1,55	1,76	1,27	1,25	1,42	1,03	0,81	0,60
Median	-1,67	-1,01	-0,80	-0,67	-0,79	-0,63	-0,43	-0,56	1,04	0,15	0,03
Kleinster Wert	-6,12	-5,27	-4,58	-3,60	-6,23	-3,18	-3,21	-3,72	-0,92	-0,78	-1,38
Größter Wert	1,00	1,35	1,90	1,64	1,86	1,98	2,02	2,10	2,73	1,72	1,02

Tab. 56: IGFBP-3 [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom nach Ranke und Schweizer et al. innerhalb der ersten drei Jahre unter hGH-Substitution

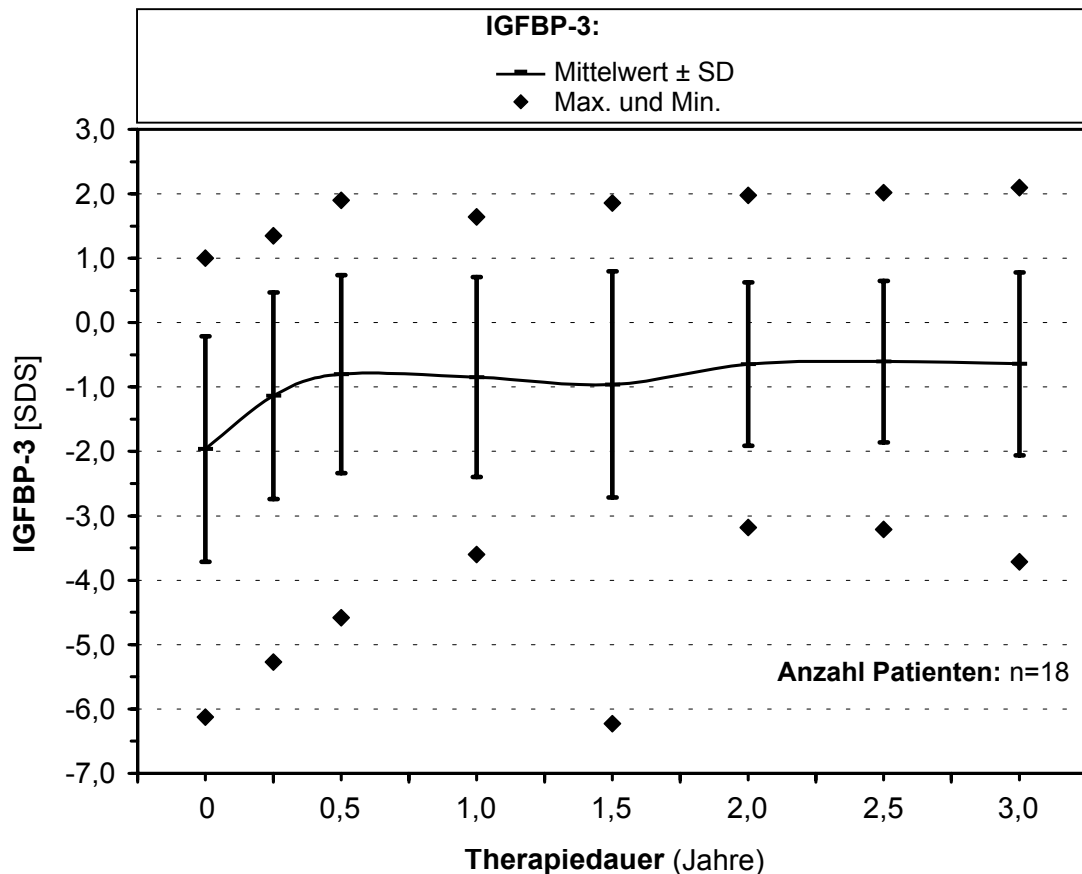


Fig. 53: IGFBP-3 [SDS] nach Ranke und Schweizer et al.: Pat. mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom während dreijähriger Therapie

Fig. 54: IGFBP-3 der Patienten mit intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom vor und während hGH-Therapie unter Orientierung an den Normperz. nach Ranke und Schweizer et al. (2000)

- - - - 5. Perzentile — 50. Perzentile — 95. Perzentile
 ○ Jungen (n=2): 1 Jahr Th. ● Jungen (n=12): 3 Jahre Th. ▲ Mädchen (n=6): 3 Jahre Th.

Fig. 54a: IGFBP-3-Serumspiegel

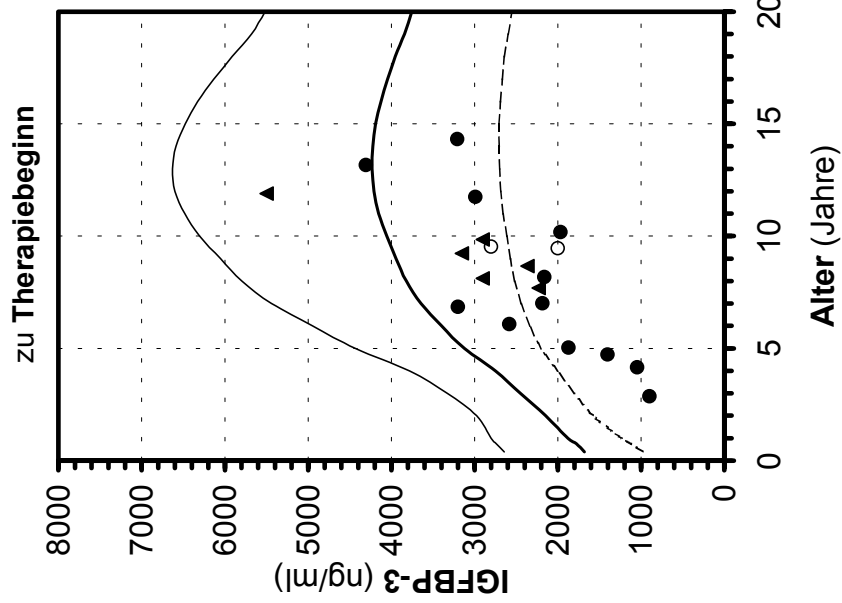


Fig. 54b: IGFBP-3-Serumspiegel

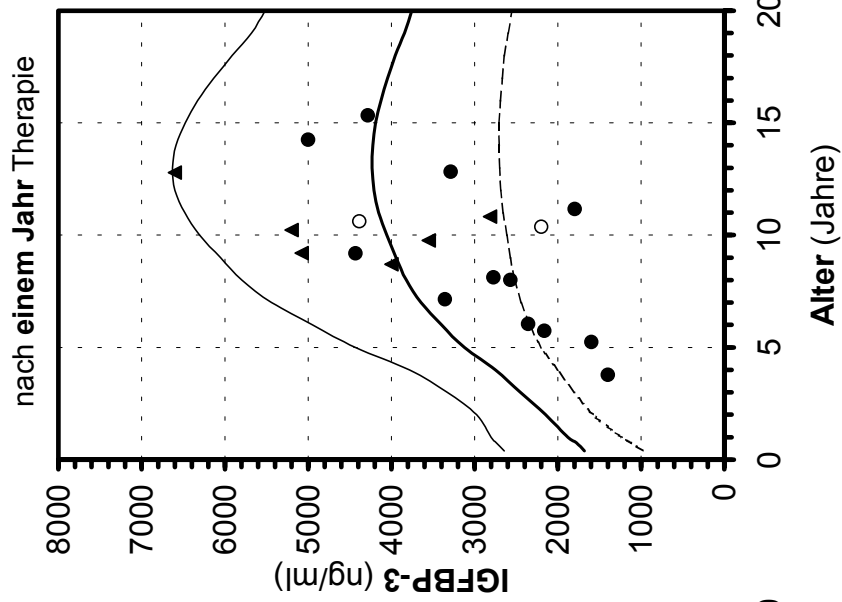
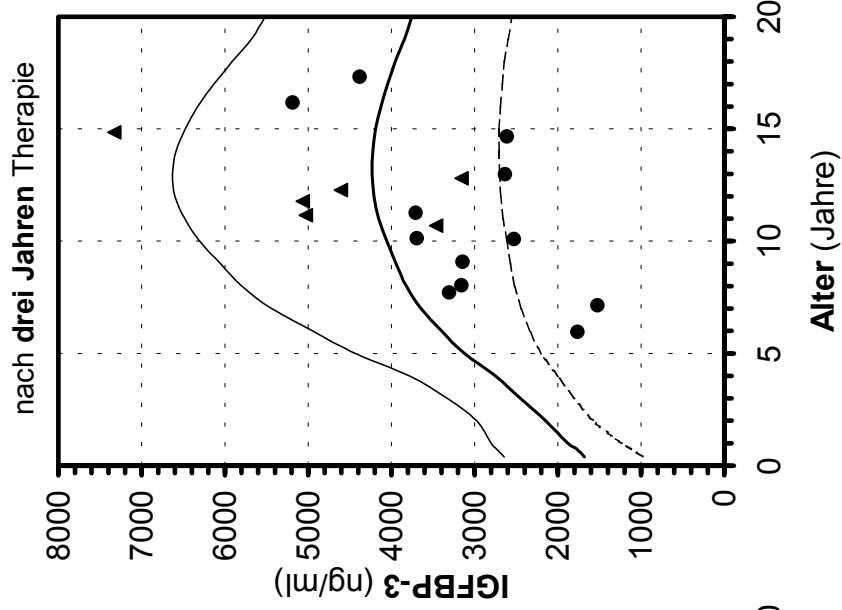


Fig. 54c: IGFBP-3-Serumspiegel



ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs

Im Vergleich zu den Serumspiegeln nach einjähriger Substitution mit hGH (Fig. 56b) sind nach drei Jahren der Therapie deutliche Zunahmen an IGFBP-3 zu verzeichnen (Fig. 56c). Bei dem Großteil der Patienten (13 Jungen und zwei Mädchen) liegen die IGFBP-3-Konzentrationen auf der 5. bzw. zwischen der 5. und 50. Perzentile; im Serum von acht Patienten (jeweils vier Jungen und Mädchen) liegt IGFBP-3 zwischen der 50. und 95. bzw. auf der 95. Perzentile (Fig. 56c). Die höchste Zunahme von Δ SDS = +1,03 des mittleren IGFBP-3-Serumspiegels der 25 Patienten erfolgt im ersten Behandlungsjahr auf IGFBP-3 [SDS] = $-0,97 \pm 1,28$ SD. Die Konzentration kommt im Mittel gegen Ende des zweiten Jahres den IGFBP-3-Normwerten am nächsten und fällt im Verlauf der folgenden zwölf Monate leicht ab (Tab. 57, Fig. 55). Entsprechend nehmen die Serumspiegel der Jungen im ersten Jahr um Δ SDS (MW) = +1,00 auf IGFBP-3 [SDS] = $-1,17 \pm 1,13$ SD und im zweiten Jahr um Δ SDS = +0,53 auf IGFBP-3 [SDS] = $-0,64 \pm 0,88$ SD zu. Für die Mädchen gilt: im ersten Jahr Anstieg um Δ SDS (MW) = +1,09 auf IGFBP-3 [SDS] = $-0,56 \pm 1,54$ SD, im zweiten Jahr um Δ SDS (MW) = +0,23 auf IGFBP-3 [SDS] = $-0,33 \pm 1,36$ SD. Ende des dreijährigen Beobachtungszeitraums liegt der Mittelwert der Jungen von IGFBP-3 [SDS] = $-0,73 \pm 0,80$ SD hoch signifikant ($p < 0,001$) über demjenigen zu Therapiebeginn, bei den Mädchen ist der Anstieg auf MW IGFBP-3 [SDS] = $-0,48 \pm 1,39$ SD nicht signifikant ($p > 0,05$). Der Median nimmt insgesamt um Δ SDS = +1,51 auf IGFBP-3 [SDS] = -1,03 zu (Rückgang um Δ SDS = -0,11 im dritten Jahr) (Tab. 57). Median der Jungen: Δ SDS = +1,51 auf IGFBP-3 [SDS] = -1,06; Median der Mädchen: Δ SDS = +1,05 auf IGFBP-3 [SDS] = -0,29.

SDS IGFBP-3 n(Ju)=17 n(Mä)=08	Therapie-Jahre								Delta SDS		
	0	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5	3	0-1	1-2	2-3
Mittelwert	-2,00	-1,06	-1,02	-0,97	-0,87	-0,54	-0,75	-0,65	1,03	0,44	-0,11
SD	1,78	1,34	1,16	1,28	1,41	1,04	0,99	1,00	1,12	0,82	0,62
Median	-1,68	-1,20	-1,13	-1,15	-0,32	-0,25	-0,98	-1,03	0,82	0,33	-0,11
Kleinster Wert	-5,33	-3,20	-2,96	-3,36	-3,79	-2,65	-2,37	-2,42	-1,58	-1,52	-1,72
Größter Wert	1,24	1,76	1,50	2,09	1,21	1,54	1,40	1,70	3,34	2,06	1,08

Tab. 57: IGFBP-3 [SDS] der ISS-Patienten und der Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs nach Ranke und Schweizer et al. innerhalb der ersten drei Jahre unter hGH-Substitution

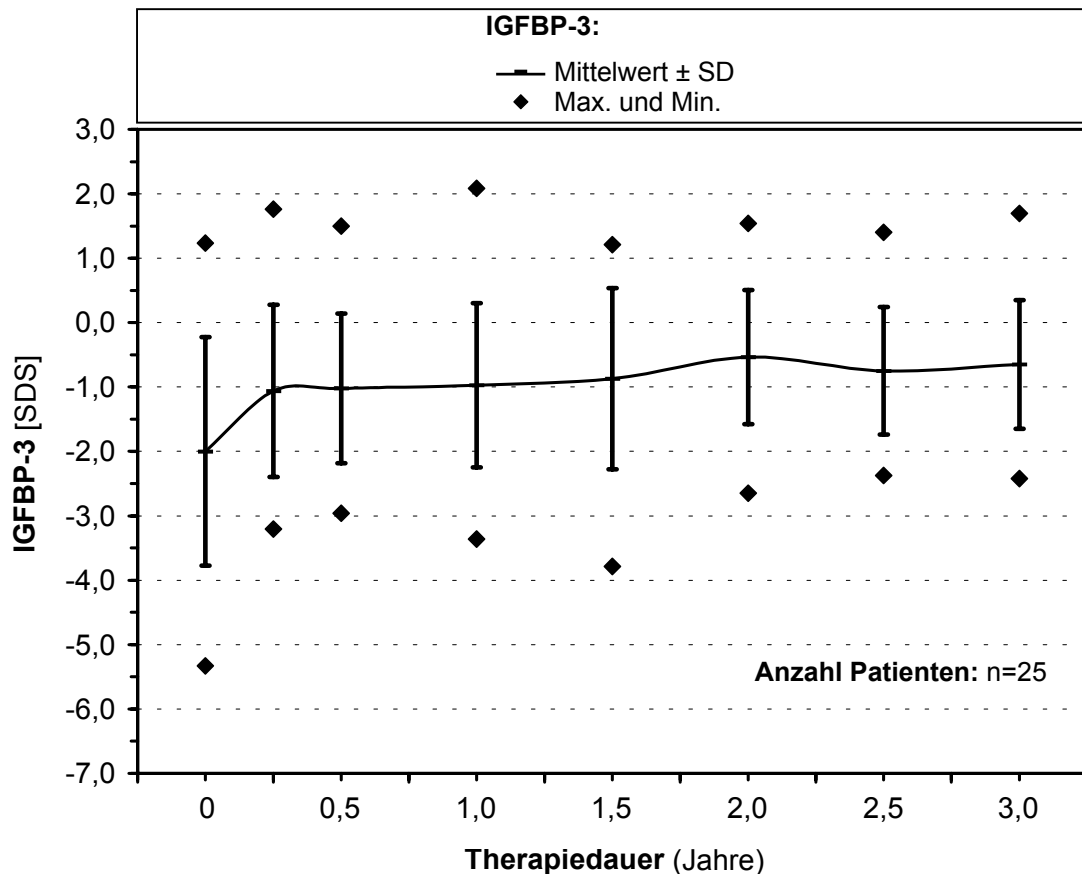


Fig. 55: IGFBP-3 [SDS] nach Ranke und Schweizer et al.: ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs während dreijähriger Therapie

Fig. 56: IGFBP-3 der ISS-Patienten und der Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs vor und während der Therapie mit hGH unter Orientierung an den Normperzentilen nach Ranke und Schweizer et al. (2000)

[
 ○ Jungen (n=4): 1 Jahr Th. ● Jungen (n=17): 3 Jahre Th. △ Mädchen (n=1): 1 Jahr Th. ▲ Mädchen (n=8): 3 Jahre Th.]
 ----- 5. Perzentile — 50. Perzentile — 95. Perzentile

Fig. 56a: IGFBP-3-Serumspiegel zu Therapiebeginn

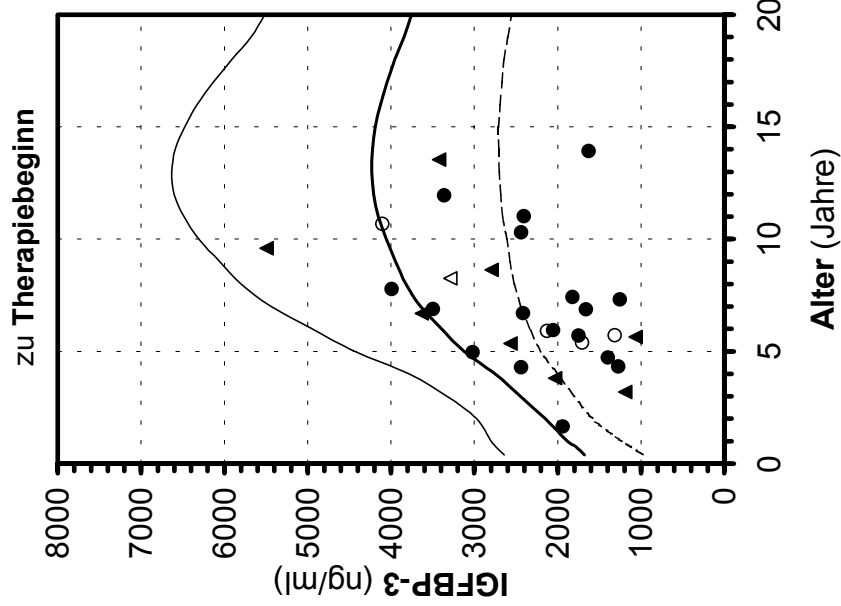


Fig. 56b: IGFBP-3-Serumspiegel nach einem Jahr Therapie

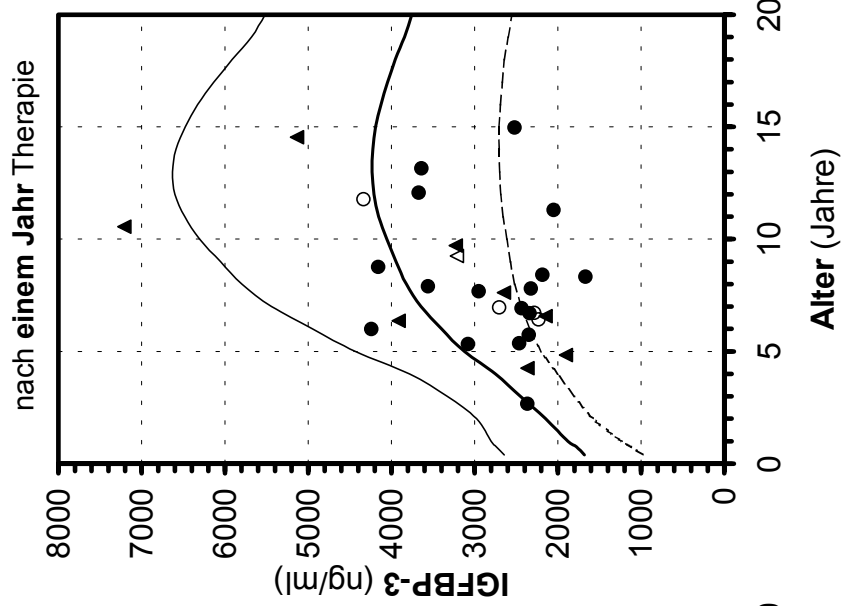
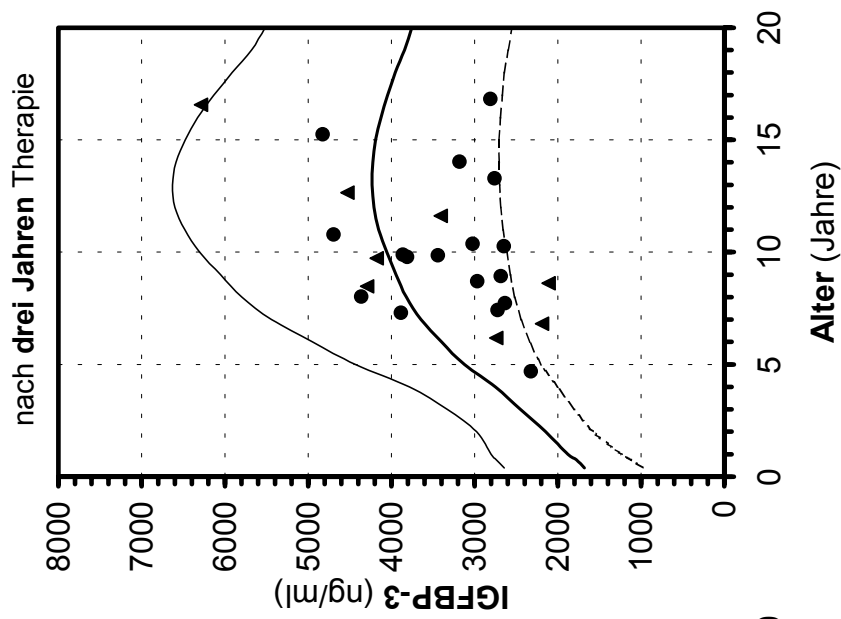


Fig. 56c: IGFBP-3-Serumspiegel nach drei Jahren Therapie



3.6 Alkalische Phosphatase (AP)

3.6.1 Therapiebeginn

Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD

Die Mehrheit der Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD nimmt die Therapie mit normalen bis hochnormalen Konzentrationen an AP im Serum auf. Fig. 61a veranschaulicht die bei den Jungen bestehende große Schwankungsbreite der alkalischen Phosphatase: die Serumspiegel entsprechen Werten auf der 2,5. (ein Junge), zwischen der 2,5. und 50. (drei Jungen), auf der 50. (ein Junge), zwischen der 50. und 97,5. (zwei Jungen) sowie über der 97,5. Perzentile (drei Jungen). Im Serum von sieben Mädchen (70%) liegt die alkalische Phosphatase im Bereich der 50., bei einem Mädchen zwischen der 50. und 97,5. und in zwei weiteren Fällen im Bereich der 97,5. Perzentile (Fig. 62a). Der Mittelwert der 20 Patienten beträgt AP [SDS] = $0,71 \pm 1,83$ SD bei einem Median von AP [SDS] = 0,36 (Tab. 58, Fig. 57). Die mittlere Serumkonzentration der Jungen von AP [SDS] = $0,94 \pm 2,47$ SD liegt mit nahezu 0,5 SD deutlich, jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$), über derjenigen der Mädchen von AP [SDS] = $0,48 \pm 0,93$ SD. Median der Jungen: AP [SDS] = 0,36; Median der Mädchen: AP [SDS] = 0,25.

Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom

Die Fig. 64a bzw. 65a geben die AP-Serumspiegel von acht Jungen bzw. vier Mädchen zwischen der 2,5. und 50., von vier Jungen bzw. zwei Mädchen zwischen der 50. und 97,5. und von weiteren zwei Jungen oberhalb der 97,5. Perzentile wieder. Die Therapie der 20 Patienten beginnt bei einer mittleren Konzentration im Serum von AP [SDS] = $-0,14 \pm 1,31$ SD (Median: AP [SDS] = -0,50) (Tab. 59, Fig. 58). Mittlerer Serumspiegel der Jungen: AP [SDS] = $-0,04 \pm 1,48$ SD (Median: AP [SDS] = -0,39); Mittelwert bei den Mädchen: AP [SDS] = $-0,35 \pm 0,85$ SD (Median: AP [SDS] = -0,65).

ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs

Im Serum der 30 Patienten lassen sich zum Zeitpunkt der Therapieaufnahme AP-Spiegel ermitteln, die bei sieben Jungen und drei Mädchen zwischen der 2,5. und der 50., bei zwölf Jungen und sechs Mädchen zwischen der 50. und 97,5. und bei zwei Jungen über der 97,5. Perzentile liegen (Fig. 67a und 68a). Der Mittelwert der ISS-Patienten und der Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs entspricht AP [SDS] = $0,33 \pm 1,06$ SD, für den Median ergibt sich: AP [SDS] = 0,27 (Tab. 60, Fig. 59). Die mittlere Konzentration der alkalischen Phosphatase beträgt im Serum der Jungen AP [SDS] = $0,30 \pm 1,11$ SD (Median: AP [SDS] = 0,30) und im Serum der Mädchen AP [SDS] = $0,39 \pm 1,01$ SD (Median: AP [SDS] = 0,23).

3.6.2 Das erste Therapiejahr

Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD

Nach einem Jahr der hGH-Substitution steigen die AP-Serumspiegel bei 90% der Jungen und bei allen Mädchen über die 50. Perzentile, bei insgesamt 60% der Jungen und 50% der Mädchen über die 97,5. Perzentile, in einzelnen Fällen weit über diese Perzentilkurve (Fig. 61b und 62b). Insgesamt nimmt die alkalische Phosphatase in dem Kollektiv um Δ SDS (MW) = +2,15 auf den Mittelwert von AP [SDS] = $2,86 \pm 2,49$ SD zu (Median: SDS = 2,20) (Tab. 58, Fig. 57). In den ersten drei Monaten erhöht sich die alkalische Phosphatase aller Patienten um Δ SDS (MW) = +1,20, was einem Anteil von 56% der einjährigen Erhöhung gleichkommt (Tab. 58, Fig. 57). Der einjährige AP-Anstieg der Jungen entspricht Δ SDS (MW) = +1,47 auf MW AP [SDS] = $2,41 \pm 1,87$ SD, derjenige der Mädchen beträgt Δ SDS (MW) = +2,83 auf MW AP [SDS] = $3,31 \pm 3,03$ SD. Der Median der Jungen liegt nach einem Jahr bei AP [SDS] = 2,83, der Median der Mädchen bei AP [SDS] = 1,99.

SDS AP n(Ju)=10 n(Mä)=10	Therapie-Jahre				Delta SDS					
	0	0,25	0,5	1	0-0,25	0-0,5	0-1	0,25-0,5	0,25-1	0,5-1
Mittelwert	0,71	1,91	2,45	2,86	1,20	1,75	2,15	0,55	0,95	0,41
SD	1,83	2,50	2,95	2,49	1,57	2,21	2,59	1,17	2,18	2,23
Median	0,36	1,39	1,57	2,20	0,82	1,10	1,30	0,22	0,67	0,24
Kleinster Wert	-1,97	-1,09	-1,05	-0,85	-0,47	-1,60	-3,11	-1,13	-4,69	-6,25
Größter Wert	5,43	8,84	11,10	8,83	6,53	8,79	7,54	3,80	4,70	4,34

Tab. 58: AP [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei org. GHD nach Lockitch und Halstead innerhalb des ersten Jahres unter hGH-Substitution

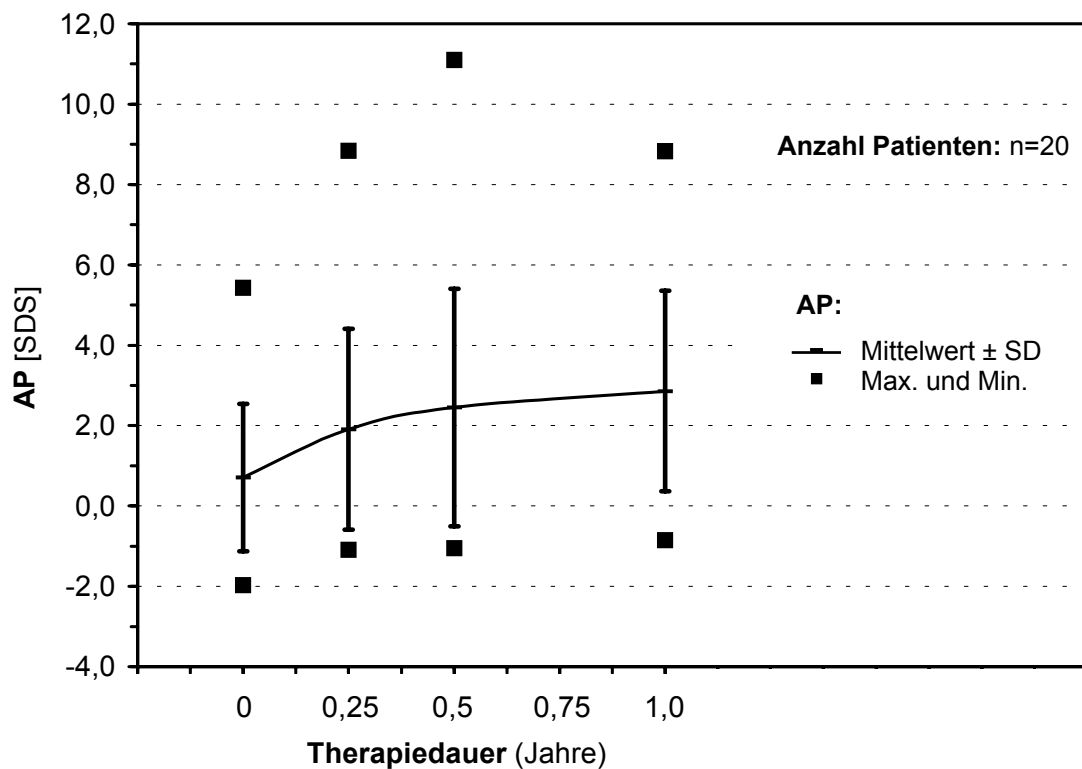


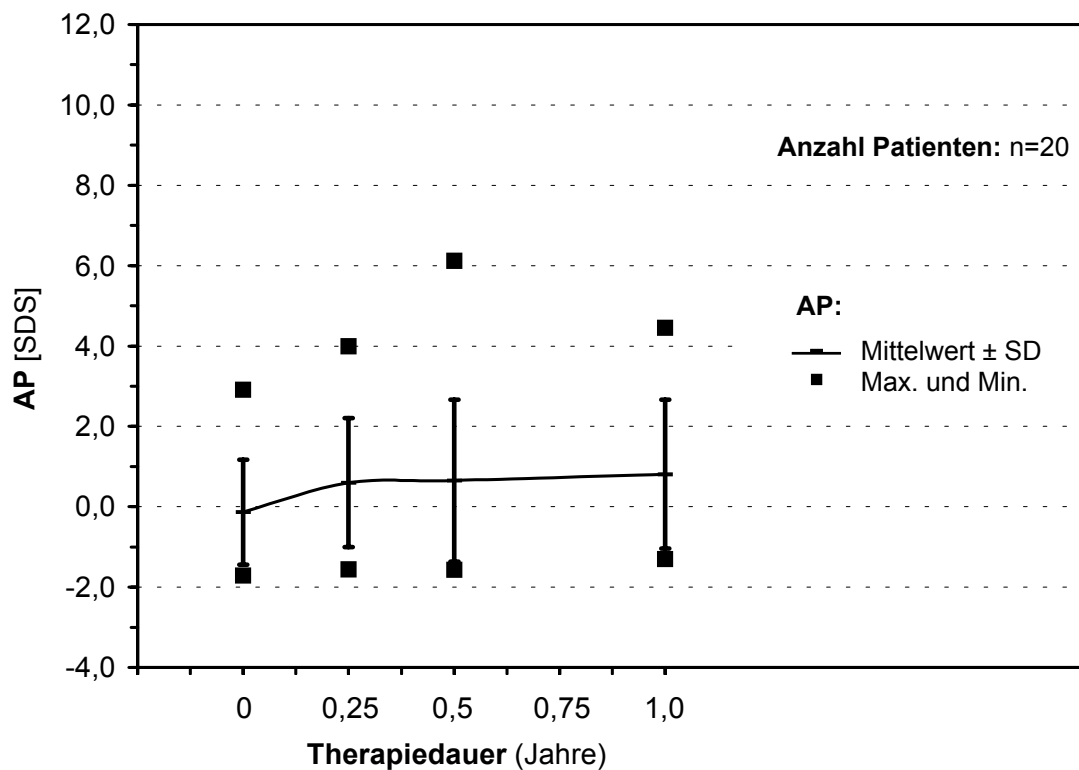
Fig. 57: AP [SDS] nach Lockitch und Halstead: Patienten mit Kleinwuchs bei org. GHD während einjähriger Therapie

Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom

Wie in Fig. 64b und 65b dargestellt, werden nach einem Jahr der Wachstumshormontherapie AP-Serumkonzentrationen von fünf Jungen und zwei Mädchen zwischen der 50. und 97,5., von drei Jungen und zwei Mädchen oberhalb der 97,5. Perzentile gemessen. Die AP-Serumspiegel liegen bei 57% der Jungen und 67% der Mädchen über der 50. Perzentilkurve. Nach drei Monaten der Substitution mit hGH steigt AP um Δ SDS (MW) = +0,74 an, entsprechend 78% der einjährigen Erhöhung (Tab. 59, Fig. 58). Zu diesem Zeitpunkt ist eine mittlere AP-Konzentration im Serum der 20 Patienten von AP [SDS] = $0,81 \pm 1,85$ SD erreicht (Tab. 59, Fig. 58). Die alkalische Phosphatase steigt bei den Jungen um Δ SDS (MW) = +0,74 auf AP [SDS] = $0,69 \pm 1,84$ SD an, bei den Mädchen um Δ SDS (MW) = +1,43 auf AP [SDS] = $1,08 \pm 2,03$ SD. Im Vergleich zu Therapiebeginn ist die alkalische Phosphatase bei den Jungen hoch signifikant ($p < 0,001$), bei den Mädchen signifikant ($p = 0,15$) erhöht. Der Median innerhalb des jeweiligen Geschlechts (Jungen: AP [SDS] = 0,44; Mädchen: AP [SDS] = 0,63) unterscheidet sich unwesentlich von dem Median der Gesamtgruppe von AP [SDS] = 0,56 (Tab. 59) gegen Ende des einjährigen Zeitraums.

SDS AP n(Ju)=14 n(Mä)=06	Therapie-Jahre				Delta SDS					
	0	0,25	0,5	1	0-0,25	0-0,5	0-1	0,25-0,5	0,25-1	0,5-1
Mittelwert	-0,14	0,60	0,65	0,81	0,74	0,79	0,95	0,05	0,21	0,16
SD	1,31	1,61	2,02	1,85	1,09	1,28	1,21	0,89	0,51	0,88
Median	-0,50	0,27	0,29	0,56	0,53	0,63	0,89	0,01	0,10	0,22
Kleinster Wert	-1,71	-1,55	-1,57	-1,30	-0,25	-0,90	-0,30	-2,19	-0,63	-1,87
Größter Wert	2,92	3,99	6,12	4,46	4,88	4,41	5,08	2,50	1,38	1,83

Tab. 59: AP [SDS] der Pat. mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom nach Lockitch und Halstead innerhalb des ersten Jahres unter hGH-Substitution



**Fig. 58: AP [SDS] nach Lockitch und Halstead:
Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom während einjähriger Therapie**

ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs

Insgesamt erreicht die AP nach einem Jahr im Serum von 17 Jungen (81% der Jungen) (Fig. 67b) und sieben Mädchen (78% der Mädchen) (Fig. 68b) Konzentrationen auf oder über der 50. Perzentile. Von den genannten Patienten weisen jeweils vier Jungen und Mädchen einen AP-Serumspiegel über der 97,5. Perzentile auf (Fig. 67b und 68b). Über ein Jahr betrachtet erreicht der Mittelwert von AP nach den ersten drei Monaten sein Maximum und fällt schließlich leicht ab auf AP [SDS] = 0,93 ± 1,31 SD bei einem Median von AP [SDS] = 0,53 (Tab. 60, Fig. 59). Ebenso wie die im vorigen Abschnitt beschriebene Patientengruppe liegen diese 30 Patienten im Mittel ca. 2 SD unterhalb des AP-Mittelwerts der Patienten mit Kleinwuchs bei org. GHD nach einem Jahr WH-Therapie. Jungen: MW AP [SDS] = 0,70 ± 1,06 SD, Median: AP [SDS] = 0,48; Mädchen: MW AP [SDS] = 1,47 ± 1,72 SD, Median: AP [SDS] = 1,23.

SDS AP n(Ju)=21 n(Mä)=09	Therapie-Jahre				Delta SDS					
	0	0,25	0,5	1	0-0,25	0-0,5	0-1	0,25-0,5	0,25-1	0,5-1
Mittelwert	0,33	1,04	0,97	0,93	0,71	0,65	0,60	-0,07	-0,11	-0,04
SD	1,06	1,21	1,14	1,31	0,76	0,82	1,06	0,63	1,08	0,98
Median	0,27	0,78	0,58	0,53	0,67	0,78	0,56	0,00	-0,19	-0,03
Kleinster Wert	-1,27	-0,88	-0,59	-1,05	-0,82	-1,08	-1,29	-1,87	-2,19	-2,03
Größter Wert	2,93	3,83	3,56	4,63	2,36	2,27	3,14	1,00	2,25	2,30

Tab. 60: AP [SDS] der ISS-Patienten und der Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs nach Lockitch und Halstead innerhalb des ersten Jahres unter hGH-Substitution

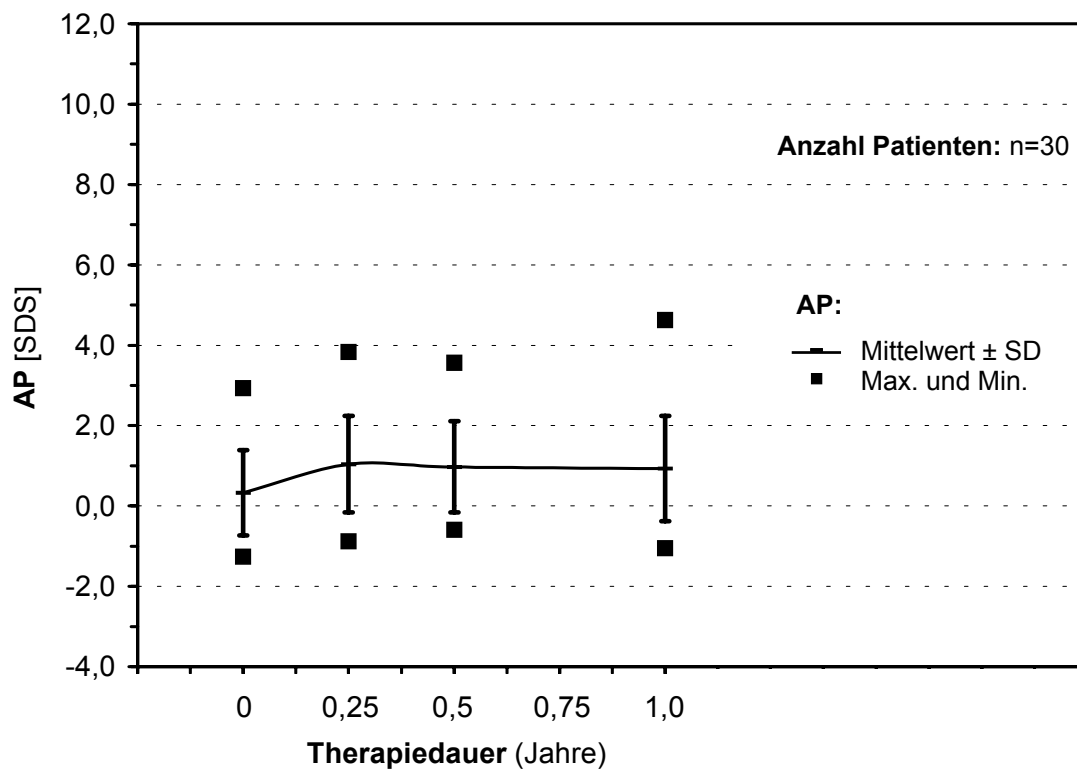


Fig. 59: AP [SDS] nach Lockitch und Halstead: ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs während einjähriger Therapie

3.6.3 Die ersten drei Therapiejahre

Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD

Insgesamt erfolgt sowohl bei den Jungen als auch bei den Mädchen ein Rückgang der AP-Serumkonzentrationen (Fig. 61c und 62c). Nach Erreichen des Mittelwerts von AP [SDS] = $3,12 \pm 2,61$ SD Ende des ersten Jahres sind absinkende mittlere AP-Serumspiegel erstmals in der ersten Hälfte des zweiten Therapiejahres erkennbar. Der Rückgang im dritten Therapiejahr von Δ SDS (MW) = -0,70 auf AP [SDS] = $2,33 \pm 1,99$ SD ist nicht signifikant ($p > 0,05$) (Tab. 61, Fig. 60). Die AP-Konzentration erreicht nach drei Jahren im Serum der Jungen MW AP [SDS] = $1,85 \pm 2,23$ SD und im Serum der Mädchen MW AP [SDS] = $2,67 \pm 1,84$ SD. Zu diesem Zeitpunkt ist gegenüber Therapiebeginn die alkalische Phosphatase im Mittel nur bei den Mädchen sehr signifikant ($p = 0,002$) angestiegen. Maximale Mittelwerte der AP-Serumspiegel werden bei den Jungen mit AP [SDS] = $2,84 \pm 2,04$ SD nach einem, bei den Mädchen mit AP [SDS] = $3,59 \pm 2,40$ SD nach zwei Jahren Therapie erzielt. Der Höchstwert des Median für die Gesamtgruppe von AP [SDS] = 3,32 wird nach zwölf Monaten Therapie erreicht und sinkt schließlich auf AP [SDS] = 2,24 in den folgenden zwei Jahren ab (Tab. 61). Jungen: Maximum des Median nach einem Jahr: AP [SDS] = 3,34, Ende des dritten Jahres: AP [SDS] = 1,96; Mädchen: Maximum des Median nach zwei Jahren: AP [SDS] = 3,46, Ende des dritten Jahres: AP [SDS] = 2,65.

SDS AP n(Ju)=07 n(Mä)=10	Therapie-Jahre								Delta SDS		
	0	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5	3	0-1	1-2	2-3
Mittelwert	0,64	1,84	2,43	3,12	2,69	3,04	2,86	2,33	2,48	-0,08	-0,70
SD	1,47	2,27	2,64	2,61	2,22	2,26	2,07	1,99	2,45	1,65	2,19
Median	0,37	1,45	1,59	3,32	2,27	2,60	2,92	2,24	1,49	0,01	-0,53
Kleinster Wert	-1,97	-1,09	0,02	-0,85	-0,23	-0,95	-0,73	-0,42	0,09	-2,93	-6,94
Größter Wert	4,29	8,84	11,10	8,83	9,47	9,37	7,24	7,04	7,54	2,39	3,06

Tab. 61: AP [SDS] der Patienten mit Kleinwuchs bei org. GHD nach Lockitch und Halstead innerhalb der ersten drei Jahre unter hGH-Substitution

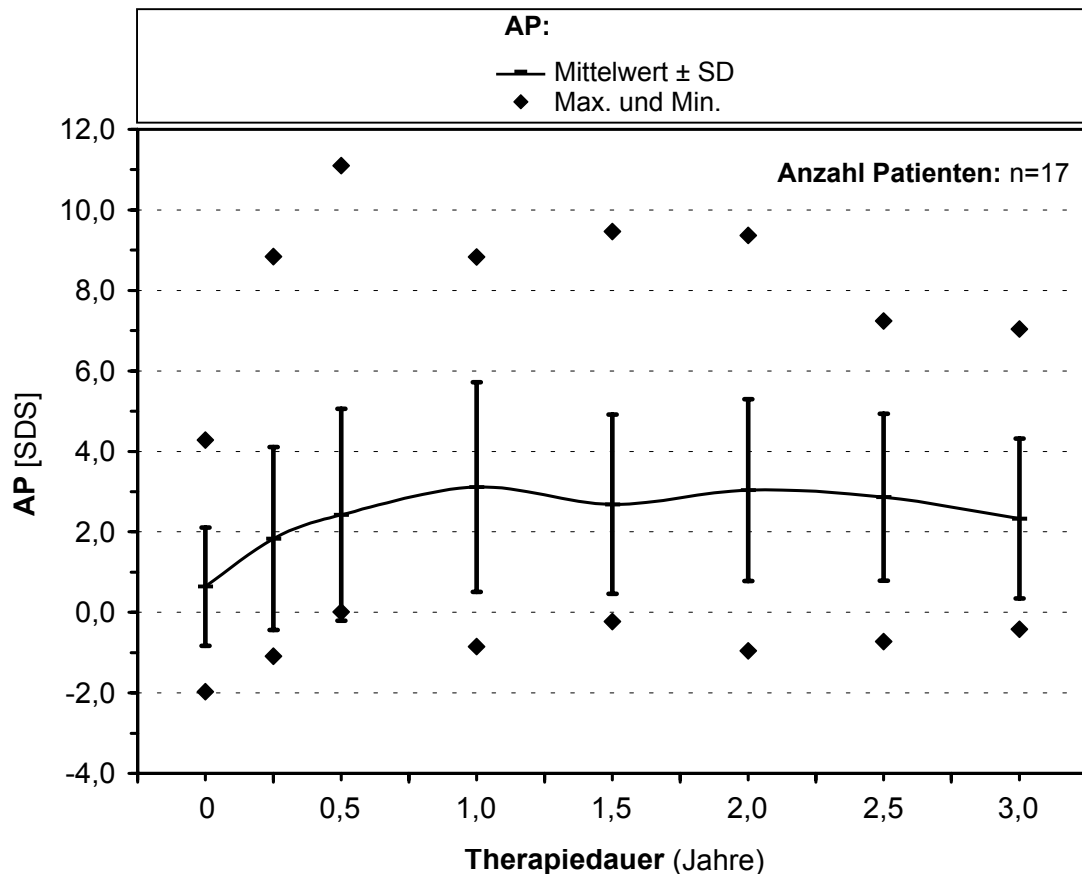


Fig. 60: AP [SDS] nach Lockitch und Halstead: Patienten mit Kleinwuchs bei org. GHD während dreijähriger Therapie

Fig. 61: Alkalische Phosphatase (AP) der Jungen mit Kleinwuchs bei organischem GHD vor und während der Therapie mit hGH unter Orientierung an den Normperzentilen nach Lockitch und Halstead (1984)

[- - - - 2,5. Perzentile ——— 50. Perzentile ——— 97,5. Perzentile
 ○ Jungen (n=3): 1 Jahr Therapie ● Jungen (n=7): 3 Jahre Therapie]

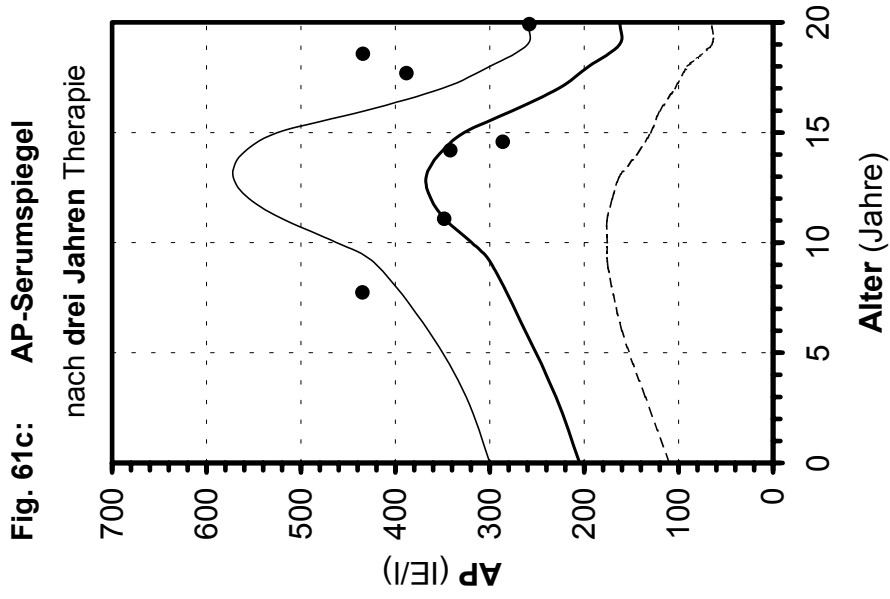
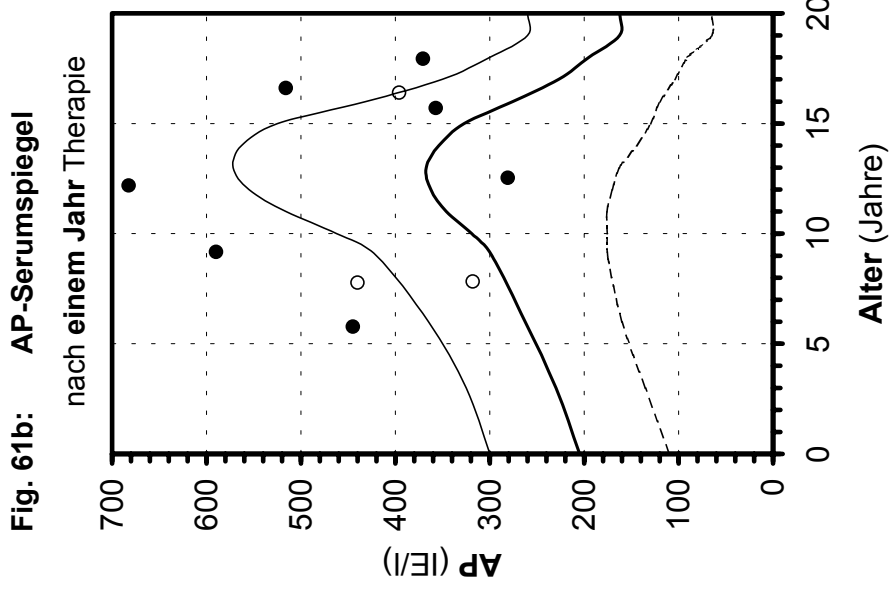
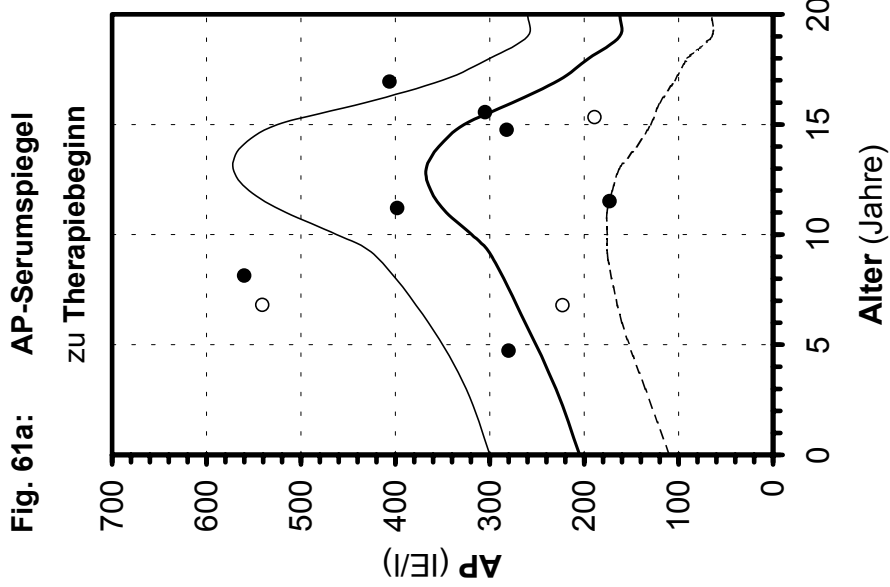
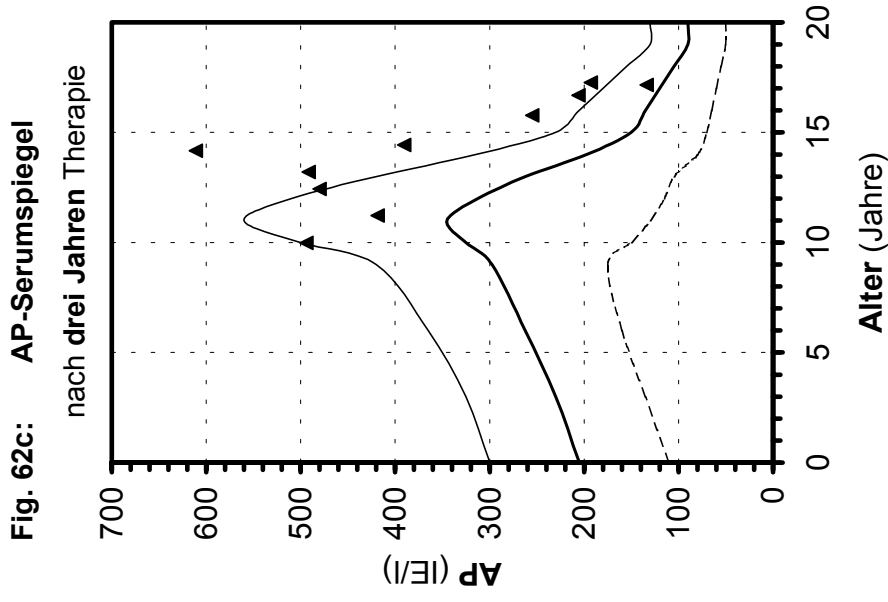
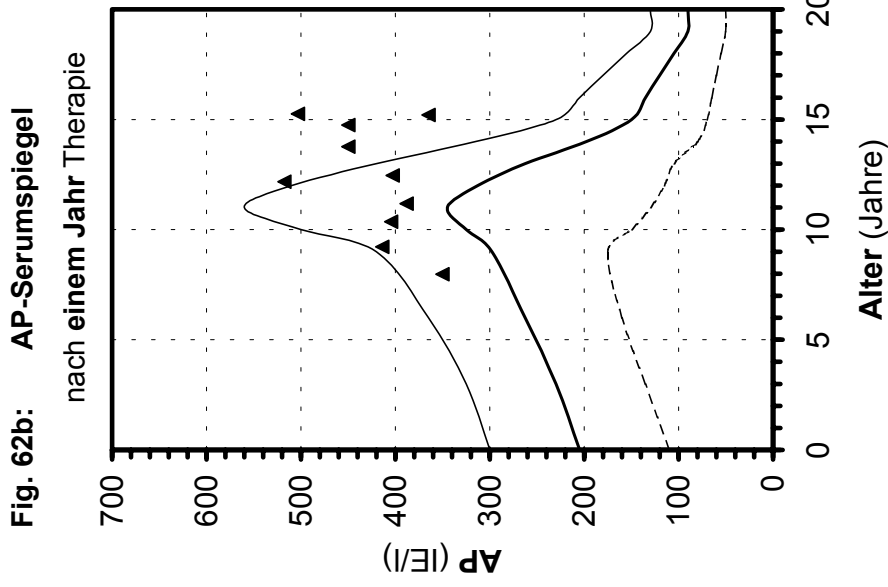
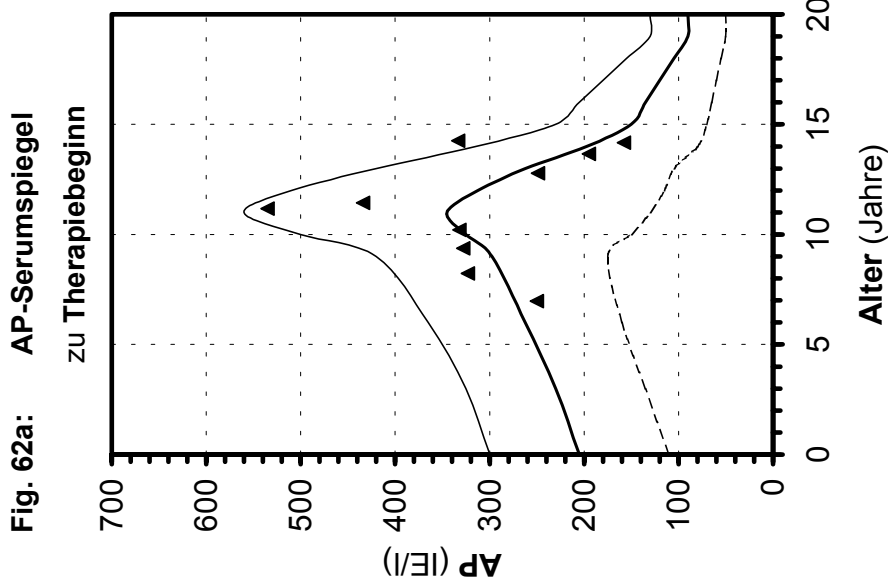


Fig. 62: Alkalische Phosphatase (AP) der Mädchen mit Kleinwuchs bei organischem GHD vor und während der Therapie mit hGH unter Orientierung an den Normperzentilen nach Lockitch und Halstead (1984)

[- - - - - 2,5. Perzentile ——— 50. Perzentile ——— 97,5. Perzentile
 ▲ Mädchen (n=10): 3 Jahre Therapie]



Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom

Die Absolutwerte der AP-Konzentrationen der Jungen und Mädchen sind aus den Fig. 64c und 65c ersichtlich. Im ersten Jahr der Wachstumshormonbehandlung erfolgt ein Anstieg um $\Delta\text{SDS (MW)} = +0,98$ auf $\text{AP [SDS]} = 0,79 \pm 1,80 \text{ SD}$. Ab dem zweiten Therapiejahr sinkt die mittlere AP-Serumkonzentration der gesamten Gruppe um ca. $0,5 \text{ SD}$ ab und zeigt bis Ende des dritten Jahres keine wesentlichen Schwankungen (Tab. 62, Fig. 63). Der Höchststand der AP-Konzentration der Jungen von $\text{MW AP [SDS]} = 0,65 \pm 1,75 \text{ SD}$ wird nach einem Jahr, derjenige der Mädchen von $\text{MW AP [SDS]} = 1,17 \pm 1,68 \text{ SD}$ nach einem halben Jahr der Therapie erreicht. In den folgenden beiden Jahren fällt der mittlere AP-Spiegel der Mädchen nicht signifikant ($p > 0,05$), aber kontinuierlich auf $\text{AP [SDS]} = 0,24 \pm 0,97 \text{ SD}$ ab. Nach Anstieg in der ersten Hälfte des dritten Jahres nimmt die AP-Konzentration der Jungen im Mittel leicht auf $\text{AP [SDS]} = 0,30 \pm 1,52 \text{ SD}$ Ende des dritten Jahres ab. Zu diesem Zeitpunkt liegen die AP-Serumspiegel, sowohl der Jungen als auch der Mädchen, nicht signifikant ($p > 0,05$) über denjenigen zu Therapiebeginn. Der Median nimmt insgesamt um $\Delta\text{SDS} = +0,26$ auf $\text{AP [SDS]} = 0,06$ zu (Tab. 62). Jungen: um $\Delta\text{SDS} = +0,26$ auf $\text{AP [SDS]} = 0,06$; Mädchen: um $\Delta\text{SDS} = +0,21$ auf $\text{AP [SDS]} = 0,04$.

ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs

Ein Überblick der AP-Konzentration in den Seren der Jungen und Mädchen vermitteln Fig. 67c und 68c. Die Reaktion der alkalischen Phosphatase auf die hGH-Substitution erfolgt in Form einer mittleren Erhöhung im Blut der insgesamt 25 Patienten um $\Delta\text{SDS (MW)} = +0,59$ auf $\text{AP [SDS]} = 1,00 \pm 1,40 \text{ SD}$ im ersten Jahr. Ende des dritten Jahres unter WH-Therapie beträgt der mittlere Serumspiegel $\text{AP [SDS]} = 0,83 \pm 1,67 \text{ SD}$ bei einem Median von $\text{AP [SDS]} = 0,55$ (Tab. 63, Fig. 66). Maximalkonzentrationen im Serum der Jungen von $\text{AP [SDS]} = 0,91 \pm 1,22 \text{ SD}$ werden nach drei Monaten gefunden. Diese Konzentration fällt im verbleibenden Zeitraum jedoch nur um max. $0,3 \text{ SD}$ ab und beträgt nach drei Jahren $\text{MW AP [SDS]} = 0,76 \pm 1,08 \text{ SD}$ (Median: $\text{AP [SDS]} = 0,79$). Der Serumspiegel der Mädchen erreicht nach eineinhalb Jahren ein Maximum von $\text{AP [SDS]} = 1,81 \pm 1,63 \text{ SD}$, der Rückgang auf $\text{MW AP [SDS]} = 0,97 \pm 2,63 \text{ SD}$ Ende des dritten Therapiejahres (Median: $\text{AP [SDS]} = 0,46$) ist nicht signifikant ($p > 0,05$). Nach Ablauf des dritten Behandlungsjahres liegt die AP bei den Jungen und Mädchen nicht signifikant ($p > 0,05$) über der Konzentration zu Therapiebeginn.

SDS AP n(Ju)=12 n(Mä)=06	Therapie-Jahre								Delta SDS		
	0	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5	3	0-1	1-2	2-3
Mittelwert	-0,19	0,61	0,68	0,79	0,50	0,27	0,41	0,28	0,98	-0,52	0,01
SD	1,20	1,55	2,03	1,80	1,40	1,18	1,50	1,33	1,27	1,11	0,81
Median	-0,50	0,27	0,29	0,56	0,38	0,21	0,03	0,06	0,91	-0,30	-0,10
Kleinster Wert	-1,71	-1,18	-1,57	-1,30	-1,56	-1,55	-1,47	-1,49	-0,30	-2,26	-1,19
Größter Wert	2,92	3,99	6,12	4,46	4,11	2,80	3,37	3,37	5,08	0,84	2,17

Tab. 62: AP [SDS] der Pat. mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom nach Lockitch und Halstead innerhalb der ersten drei Jahre unter hGH-Substitution

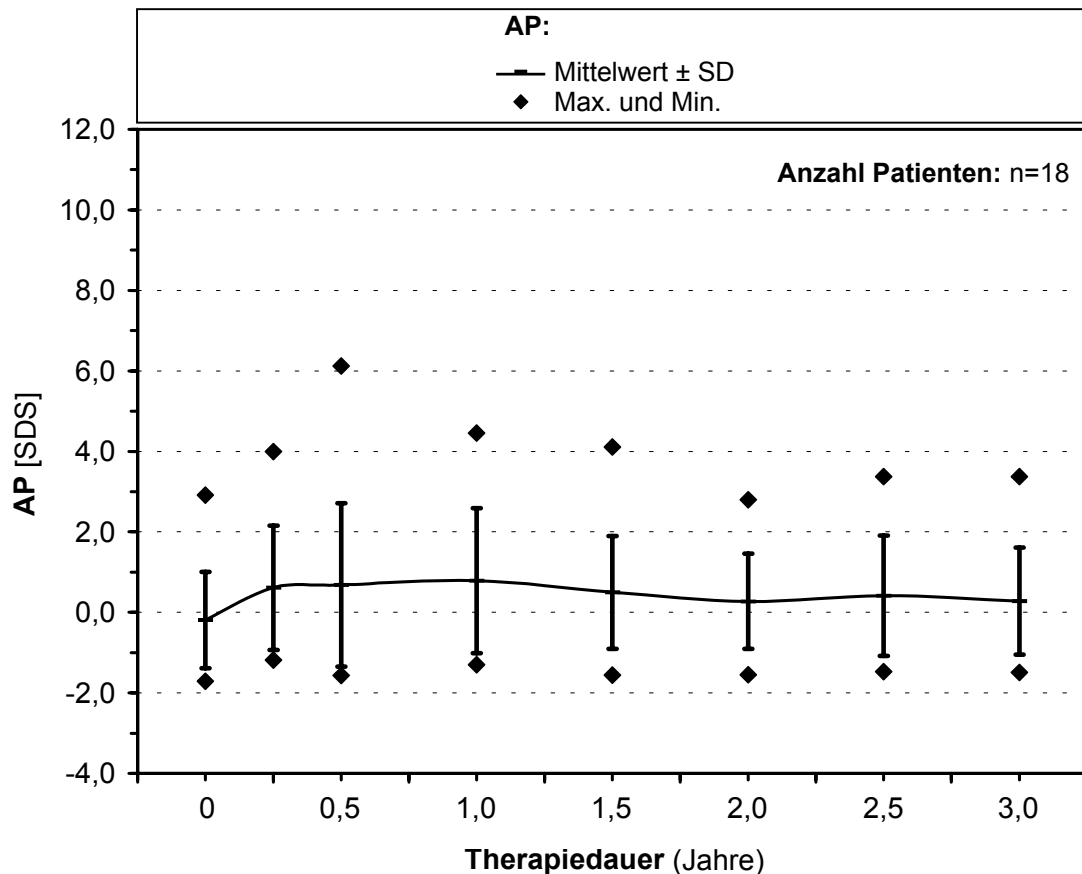


Fig. 63: AP [SDS] nach Lockitch und Halstead: Pat. mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom während dreijähriger Therapie

Fig. 64: AP der Jungen mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell-oder Noonan-Syndrom vor und während der Therapie mit hGH unter Orientierung an den Normperzentilen nach Lockitch und Halstead (1984)

- - - - 2,5. Perzentile — 50. Perzentile — 97,5. Perzentile
 ○ Jungen (n=2): 1 Jahr Therapie ● Jungen (n=12): 3 Jahre Therapie

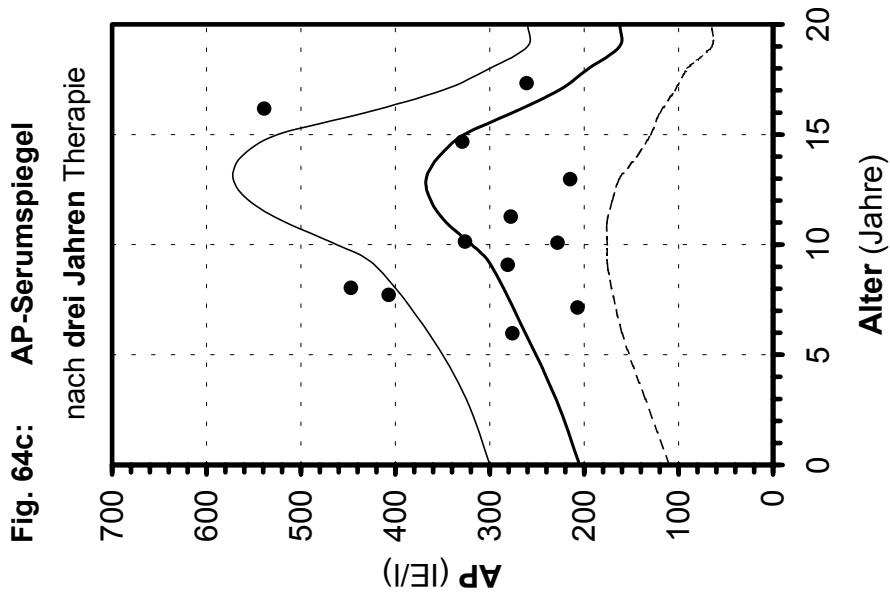
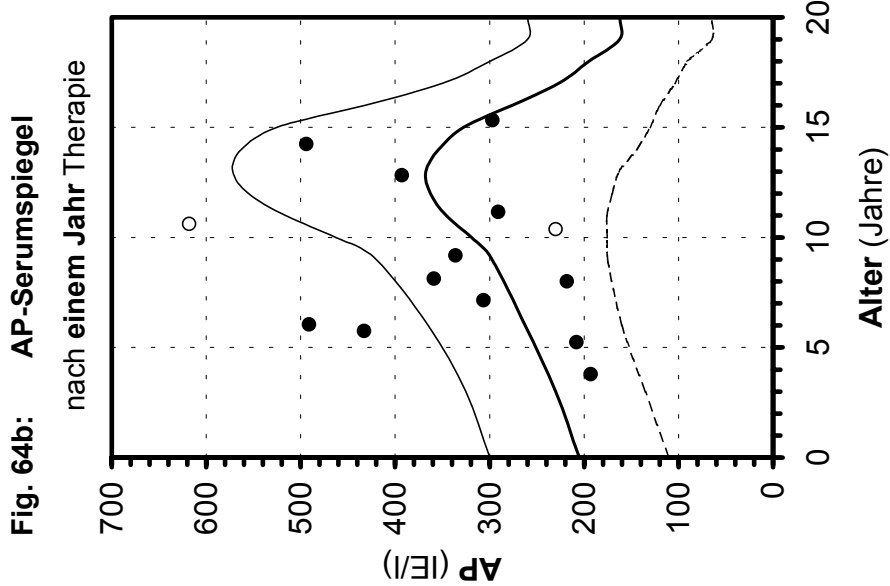
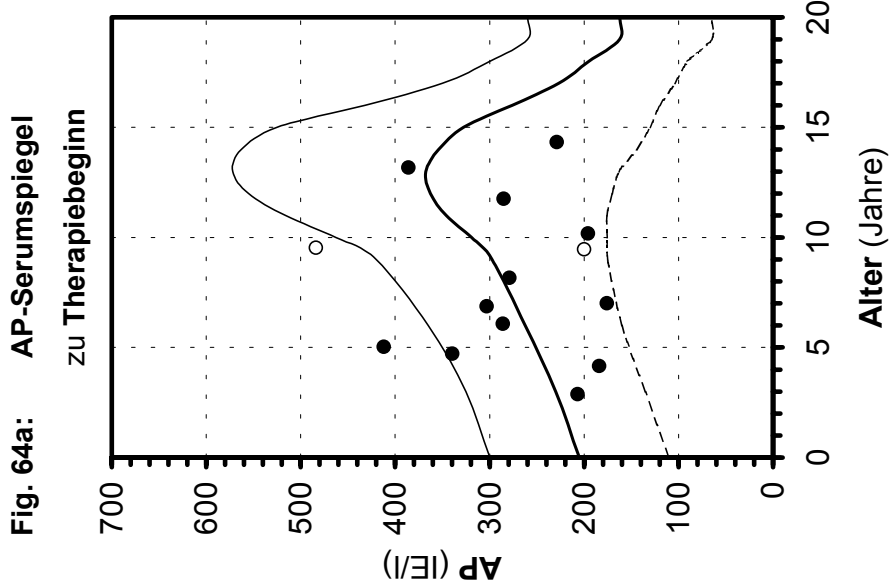
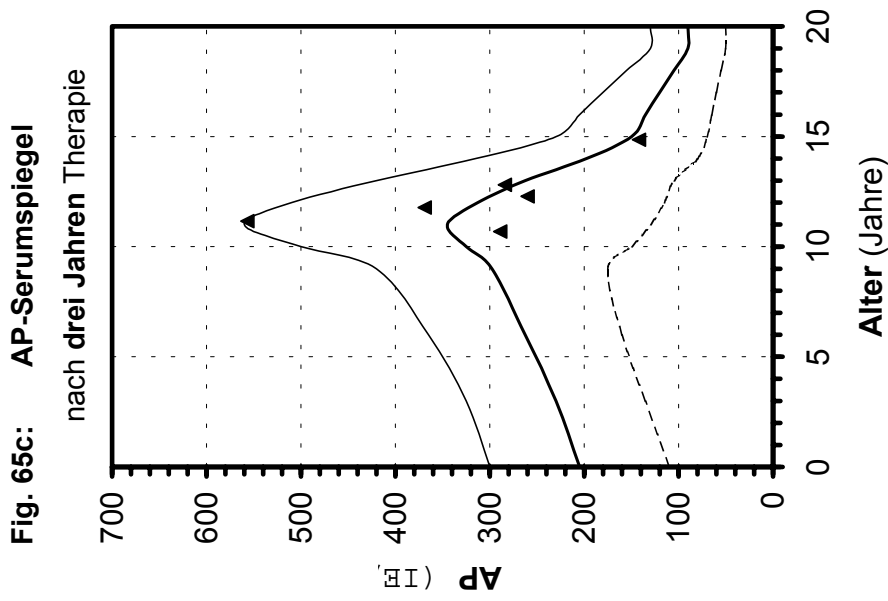
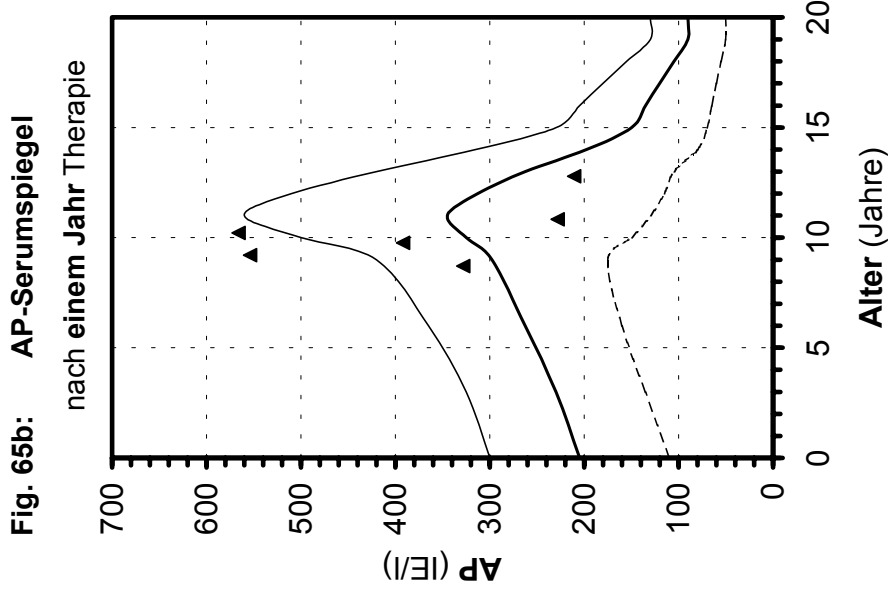
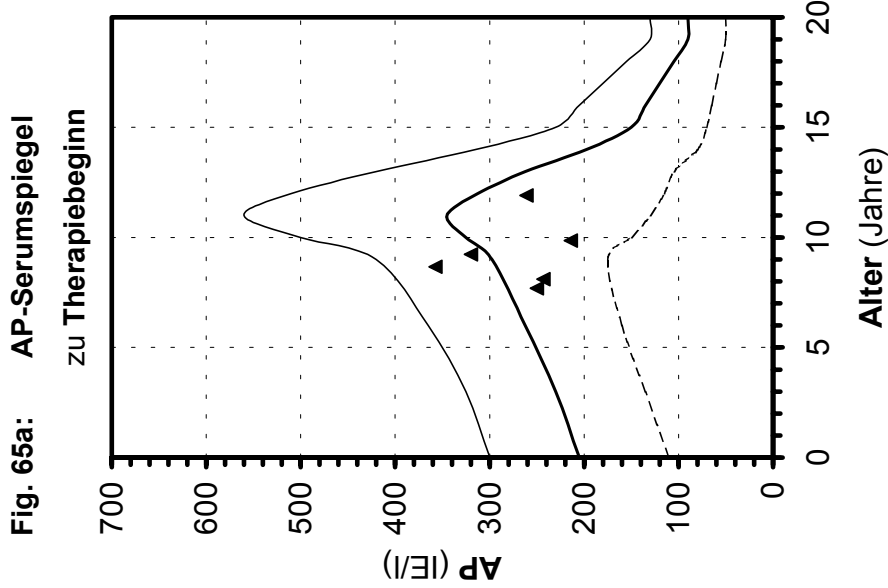


Fig. 65: AP der Mädchen mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom vor und während der Therapie mit hGH unter Orientierung an den Normperzentilen nach Lockitch und Halstead (1984)

[----- 2,5. Perzentile ——— 50. Perzentile ——— 97,5. Perzentile]
 ▲ Mädchen (n=6): 3 Jahre Therapie



SDS AP n(Ju)=17 n(Mä)=08	Therapie-Jahre								Delta SDS		
	0	0,25	0,5	1	1,5	2	2,5	3	0-1	1-2	2-3
Mittelwert	0,40	1,16	1,06	1,00	1,04	0,96	0,81	0,83	0,59	-0,04	-0,13
SD	1,11	1,26	1,22	1,40	1,36	1,37	1,40	1,67	1,08	1,02	0,92
Median	0,30	1,31	0,68	0,52	0,81	0,78	0,61	0,55	0,47	0,00	-0,32
Kleinster Wert	-1,27	-0,88	-0,59	-1,05	-1,22	-1,30	-0,75	-1,23	-1,29	-2,22	-1,29
Größter Wert	2,93	3,83	3,56	4,63	4,78	5,83	5,69	7,07	3,14	1,32	2,11

Tab. 63: AP [SDS] der ISS-Patienten und der Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs nach Lockitch und Halstead innerhalb der ersten drei Jahre unter hGH-Substitution

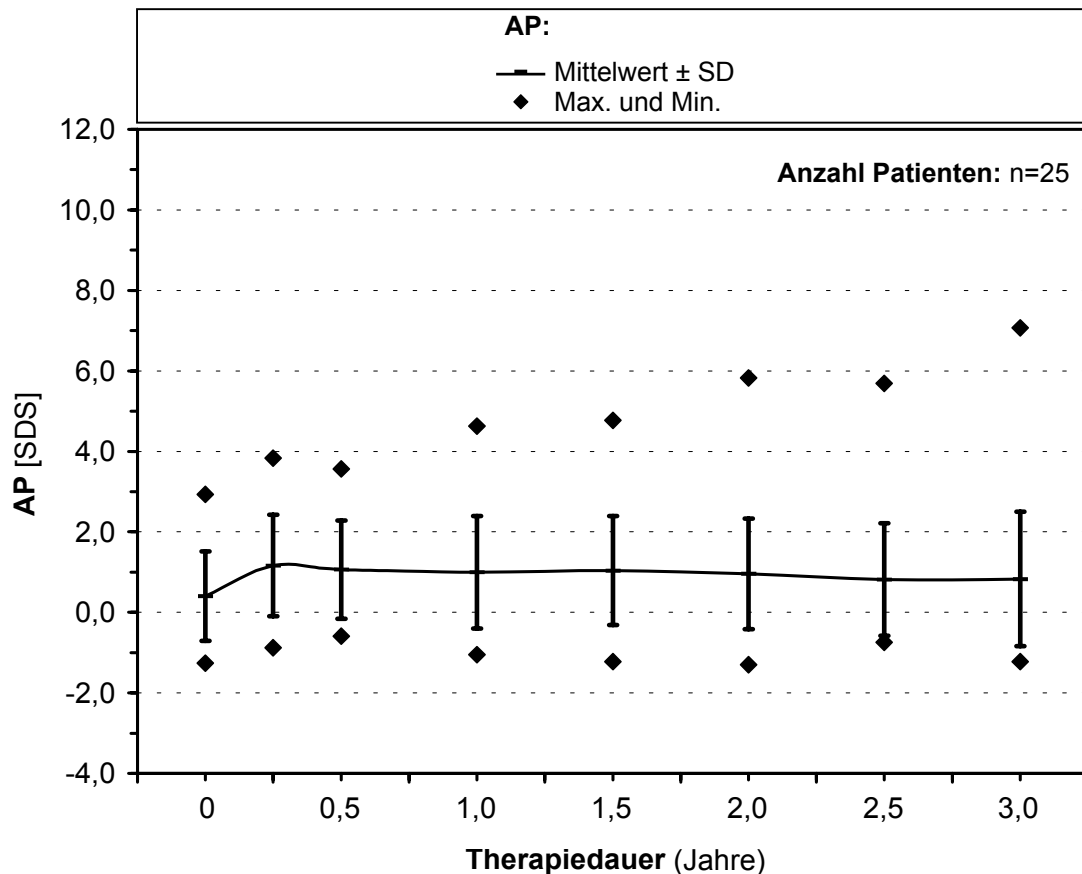


Fig. 66: AP [SDS] nach Lockitch und Halstead: ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs während dreijähriger Therapie

Fig. 67: Alkalische Phosphatase (AP) der ISS-Patienten und der Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs vor und während der Therapie mit hGH unter Orientierung an den Normperzentilen nach Lockitch und Halstead (1984)

[- - - - 2,5. Perzentile — 50. Perzentile — 97,5. Perzentile
 ○ Jungen (n=4): 1 Jahr Therapie ● Jungen (n=17): 3 Jahre Therapie]

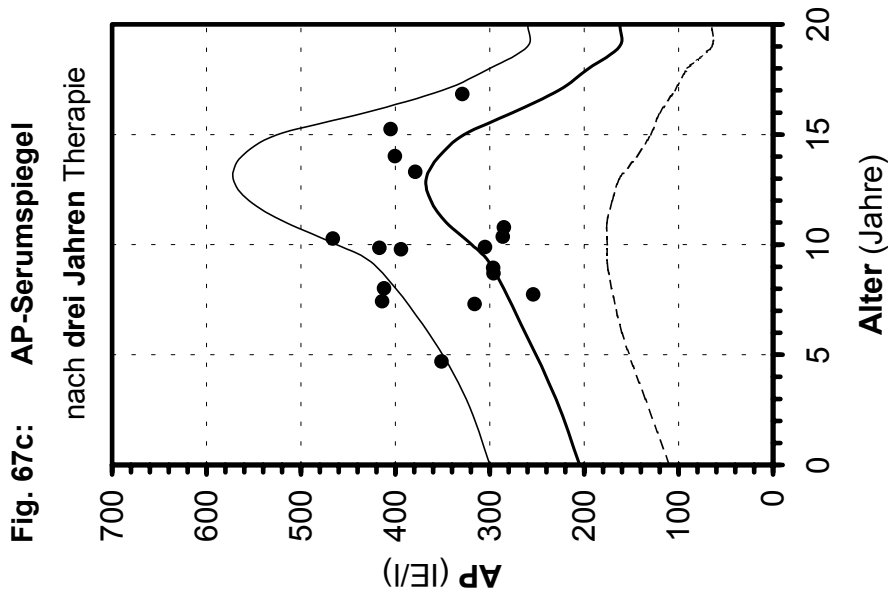
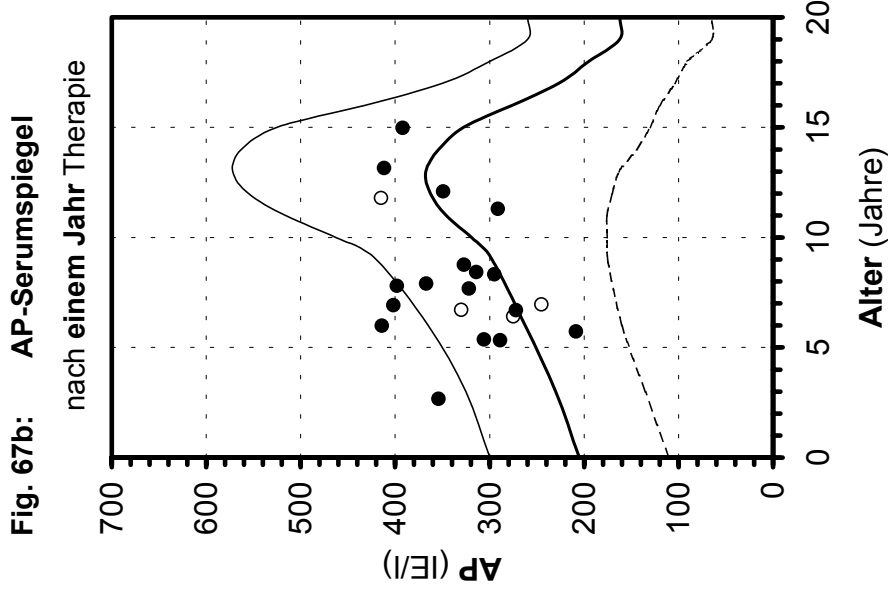
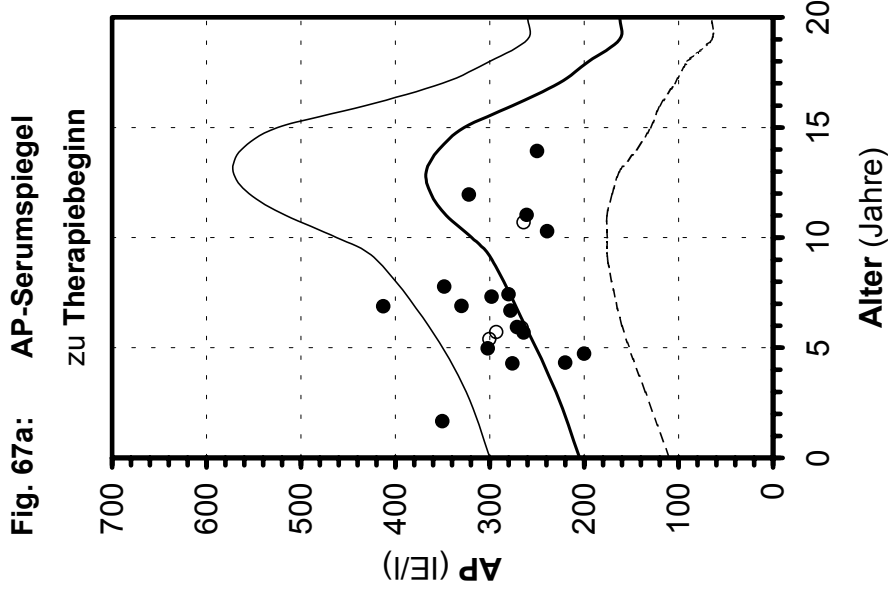
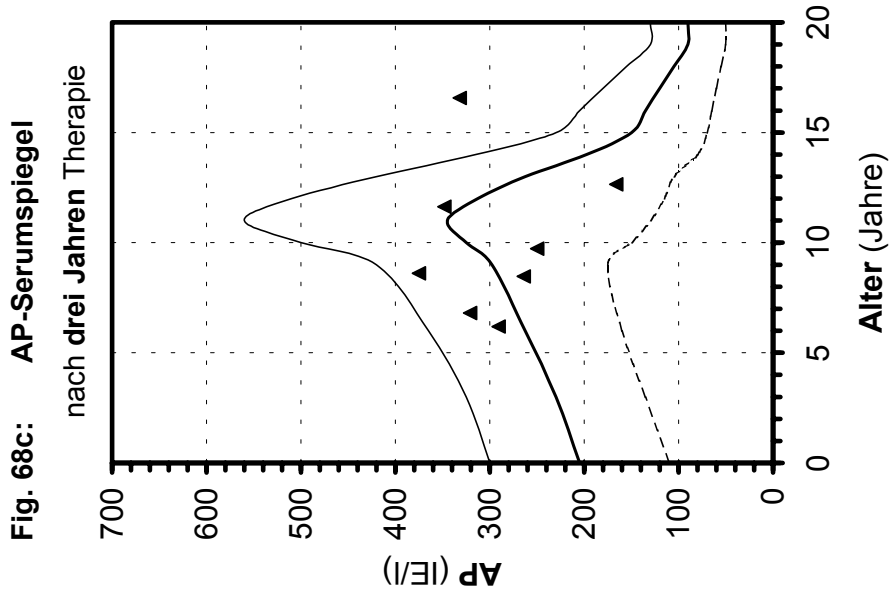
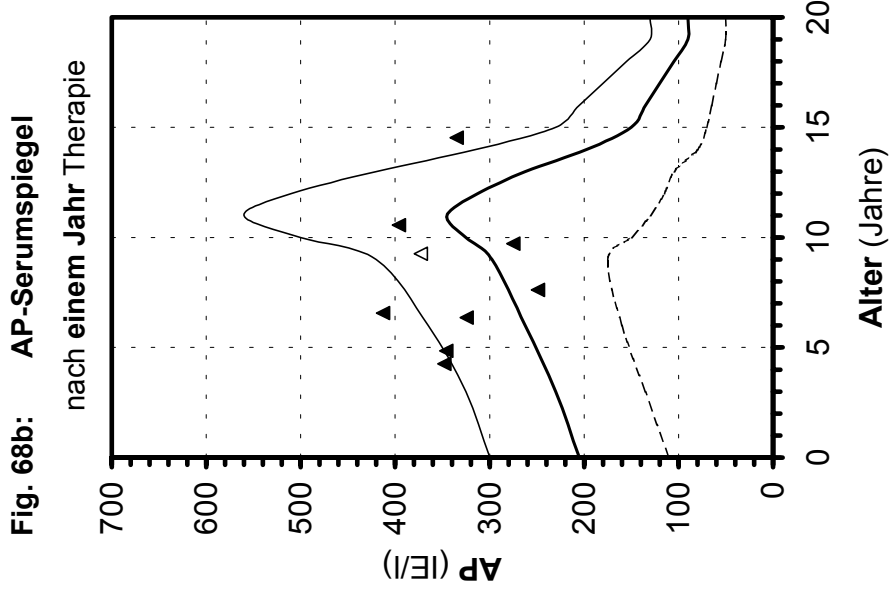
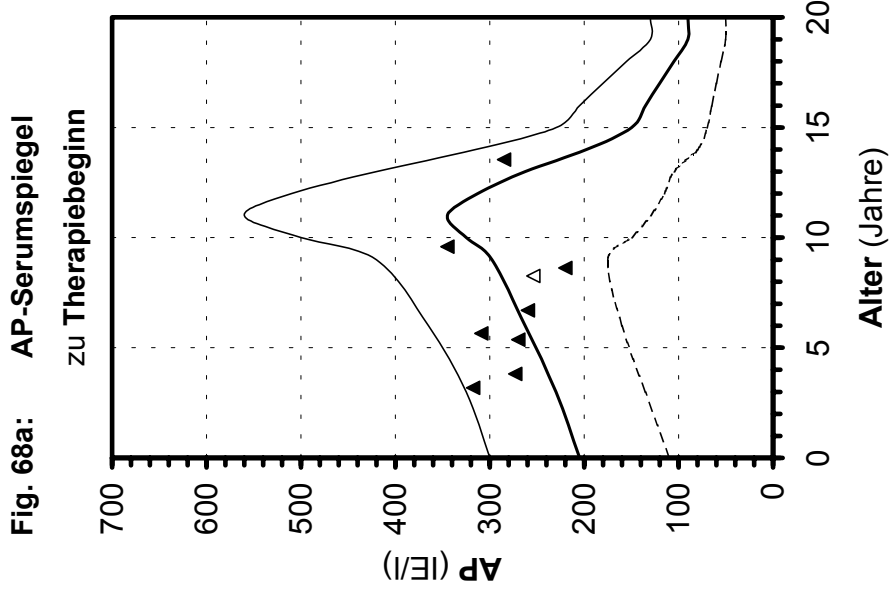


Fig. 68: Alkalische Phosphatase (AP) der ISS-Patientinnen und der Patientinnen mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs vor und während der Therapie mit hGH unter Orientierung an den Normperzentilen nach Lockitch und Halstead (1984)

- - - - 2,5. Perzentile — 50. Perzentile — 97,5. Perzentile
 Δ Mädchen (n=1): 1 Jahr Therapie ▲ Mädchen (n=8): 3 Jahre Therapie



3.7 Korrelation zwischen der Körpergröße, IGF-I, IGFBP-3 und AP

Zusammenfassend soll in diesem Kapitel anhand des Mittelwerts des SDS zunächst aufgeführt werden, wie die Körpergröße, IGF-I, IGFBP-3 und AP während der WH-Therapie innerhalb der jeweiligen Patientengruppe miteinander korrelieren, d. h., ist das Ausmaß der Änderung der vier Untersuchungsgrößen innerhalb der vorgestellten Therapieabschnitte vergleichbar oder zeigen sich diesbezüglich signifikante Unterschiede? Weisen die Untersuchungsgrößen ein gleich- oder gegensinniges Verhalten auf (Zunahme bzw. Abnahme der Serumkonzentrationen)?

Die oben angeführten Fragestellungen beziehen sich im ersten Abschnitt dieses Kapitels (Punkt 3.7.1) auf den Vergleich der Untersuchungsgrößen innerhalb der jeweiligen Patientengruppe, im zweiten Teil (Punkt 3.7.2) auf die Darlegung der Untersuchungsgrößen im direkten Gruppenvergleich.

Einen Überblick über die Entwicklung der Körpergröße, von IGF-I, IGFBP-3 und alkalischer Phosphatase in jeder Gruppe während dem betrachteten Zeitraum der hGH-Applikation über ein Jahr bzw. über drei Jahre vermitteln die abschließenden Graphiken, in denen jeweils der Mittelwert der Standard Deviation Scores [SDS] (Fig. 69, 70, 73, 74, 77 und 78) bzw. der Median (Fig. 71, 72, 75, 76, 79 und 80) dargestellt ist.

3.7.1 Vergleichende Darstellung des Verhaltens der Körpergröße und der Laborparameter IGF-I, IGFBP-3 und AP unter hGH-Substitution innerhalb der jeweiligen Pat.-Gruppe, ausgedrückt als SDS des Mittelwertes

3.7.1.1 Therapiebeginn

- *AP höher als IGF-I:*

-- in den Gruppen 1, 2 und 3: jeweils hoch signifikant ($p < 0,001$)

- *AP höher als IGFBP-3:*

-- in den Gruppen 1, 2 und 3: jeweils hoch signifikant ($p < 0,001$)

- *IGFBP-3 höher als IGF-I:*

-- in den Gruppen 1 und 3: jeweils sehr signifikant ($p = 0,007$ bzw. $p = 0,005$)

-- in Gruppe 2: nicht signifikant ($p > 0,05$)

3.7.1.2 Die ersten drei Monate

Der in diesem Zeitraum erfolgende **steilste Anstieg** ist:

- *bezüglich IGF-I:*

-- in Gruppe 1: sehr signifikant ($p=0,003$)

-- in den Gruppen 2 und 3: jeweils hoch signifikant ($p<0,001$)

- *bezüglich IGFBP-3:*

-- in den Gruppen 1, 2 und 3: jeweils hoch signifikant ($p<0,001$)

- *bezüglich AP:*

-- in den Gruppen 1 und 2: jeweils sehr signifikant ($p=0,003$ bzw. $p=0,007$)

-- in Gruppe 3: hoch signifikant ($p<0,001$)

☞ IGF-I nimmt gegenüber IGFBP-3 und AP innerhalb jeder Gruppe am stärksten zu.

- *bezüglich der Körpergröße nach Prader und nach Tanner/Whitehouse:*

-- in den Gruppen 1, 2 und 3: hoch signifikant ($p<0,001$)

3.7.1.3 Die folgenden neun Monate

Im Vergleich zu den ersten drei Monaten ist die **Zunahme** der Laborparameter während den folgenden neun Monaten (0,25 Jahre bis 1 Jahr nach Therapiebeginn) **geringer**:

- *bezüglich IGF-I:*

-- in den Gruppen 2 und 3: jeweils signifikant ($p=0,03$ bzw. $p=0,01$)

-- in Gruppe 1: nicht signifikant ($p>0,05$)

- *bezüglich IGFBP-3:*

-- in Gruppe 1: sehr signifikant ($p=0,003$)

-- in Gruppe 2: nicht signifikant ($p>0,05$)

-- in Gruppe 3: signifikant ($p=0,01$)

- *bezüglich AP:*

-- in den Gruppen 1 und 2: jeweils nicht signifikant ($p>0,05$)

-- in Gruppe 3: insgesamt erfolgt in den neun Monaten ein nicht signifikanter ($p>0,05$)

Rückgang der AP-Konzentration

Für die Körpergröße gilt:

Zunahme in den neun Monaten insgesamt **höher** gegenüber den ersten drei Monaten:

- nach Prader:

-- in Gruppe 1: signifikant ($p=0,01$)

-- in Gruppe 2: sehr signifikant ($p=0,006$)

- nach Tanner/Whitehouse:

-- in den Gruppen 1 und 2: jeweils signifikant ($p=0,02$)

Zunahme in den neun Monaten insgesamt **geringer** gegenüber den ersten drei Monaten:

- nach Prader und nach Tanner/Whitehouse:

-- in Gruppe 3: nicht signifikant ($p>0,05$)

3.7.1.4 Nach Ablauf eines Jahres

- AP höher als IGF-I:

-- in den Gruppen 1, 2 und 3: jeweils hoch signifikant ($p<0,001$)

- AP höher als IGFBP-3:

-- in den Gruppen 1 und 3: jeweils hoch signifikant ($p<0,001$)

-- in Gruppe 2: sehr signifikant ($p=0,001$)

- IGFBP-3 höher als IGF-I:

-- in den Gruppen 1 und 3: jeweils nicht signifikant ($p>0,05$)

- IGFBP-3 niedriger als IGF-I:

-- in Gruppe 2: nicht signifikant ($p>0,05$)

☞ **Mittlerer Anstieg der Untersuchungsgrößen im ersten Therapiejahr:**

- bezüglich IGF-I:

-- in den Gruppen 1, 2 und 3: jeweils hoch signifikant ($p<0,001$)

- bezüglich IGFBP-3:

-- in den Gruppen 1, 2 und 3: jeweils hoch signifikant ($p<0,001$)

- bezüglich AP:

-- in den Gruppen 1, 2 und 3: jeweils sehr signifikant ($p=0,001$ bzw. $p=0,002$ bzw. $p=0,004$)

- bezüglich der Körpergröße nach Prader und nach Tanner/Whitehouse:

-- in den Gruppen 1, 2 und 3: jeweils hoch signifikant ($p<0,001$)

3.7.1.5 Nach Ablauf von zwei Jahren

- *AP höher als IGF-I:*
 - in den Gruppen 1 und 3: jeweils hoch signifikant ($p < 0,001$)
 - in Gruppe 2: nicht signifikant ($p > 0,05$)
- *AP höher als IGFBP-3:*
 - in den Gruppen 1 und 3: jeweils hoch signifikant ($p < 0,001$)
 - in Gruppe 2: sehr signifikant ($p = 0,009$)
- *IGFBP-3 höher als IGF-I:*
 - in Gruppe 3: jeweils nicht signifikant ($p > 0,05$)
- *IGFBP-3 niedriger als IGF-I:*
 - in Gruppe 1: nicht signifikant ($p > 0,05$)
 - in Gruppe 2: signifikant ($p = 0,05$)

☞ **Mittlerer Anstieg der Untersuchungsgrößen im zweiten Therapiejahr:**

- *bezüglich IGF-I:*
 - in den Gruppen 1, 2 und 3: jeweils nicht signifikant ($p > 0,05$)
- *bezüglich IGFBP-3:*
 - in den Gruppen 1 und 2: jeweils nicht signifikant ($p > 0,05$)
 - in Gruppe 3: signifikant ($p = 0,01$)
- *bezüglich der Körpergröße nach Prader und nach Tanner/Whitehouse:*
 - in den Gruppen 1, 2 und 3: jeweils hoch signifikant ($p < 0,001$)

☞ **Mittlerer Rückgang der Untersuchungsgrößen im zweiten Therapiejahr:**

- *bezüglich AP:*
 - in den Gruppen 1, 2 und 3: jeweils nicht signifikant ($p > 0,05$)

3.7.1.6 Nach Ablauf von drei Jahren

- *AP höher als IGF-I:*
 - in Gruppe 1: hoch signifikant ($p < 0,001$)
 - in Gruppe 2: nicht signifikant ($p > 0,05$)
 - in Gruppe 3: sehr signifikant ($p = 0,001$)

- *AP höher als IGFBP-3:*
 - in den Gruppen 1 und 3: jeweils hoch signifikant ($p < 0,001$)
 - in Gruppe 2: signifikant ($p = 0,02$)
- *IGFBP-3 höher als IGF-I:*
 - in Gruppe 1: nicht signifikant ($p > 0,05$)
- *IGFBP-3 niedriger als IGF-I:*
 - in den Gruppen 2 und 3: nicht signifikant ($p > 0,05$)

☞ **Mittlerer Anstieg der Untersuchungsgrößen im dritten Therapiejahr:**

- *bezüglich IGF-I:*
 - in den Gruppen 2 und 3: jeweils nicht signifikant ($p > 0,05$)
- *bezüglich der Körpergröße nach Prader:*
 - in den Gruppen 1, 2 und 3: jeweils sehr signifikant ($p = 0,007$ bzw. $p = 0,002$ bzw. $p = 0,002$)
- *bezüglich der Körpergröße nach Tanner/Whitehouse:*
 - in den Gruppen 1, 2 und 3: jeweils signifikant ($p = 0,01$ bzw. $p = 0,04$ bzw. $p = 0,02$)

☞ **Mittlerer Rückgang der Untersuchungsgrößen im dritten Therapiejahr:**

- *bezüglich IGF-I:*
 - in Gruppe 1: signifikant ($p = 0,05$)
- *bezüglich IGFBP-3:*
 - in den Gruppen 1 und 3: jeweils nicht signifikant ($p > 0,05$)
- *bezüglich AP:*
 - in den Gruppen 1 und 3: jeweils nicht signifikant ($p > 0,05$)

☞ **Untersuchungsgrößen im dritten Therapiejahr unverändert:**

- *bezüglich IGFBP-3:*
 - in Gruppe 2
- *bezüglich AP:*
 - in Gruppe 2 (nahezu unverändert: $\Delta\text{SDS} = 0,01$)

3.7.1.7 Der Zeitraum der höchsten Zunahme der Parameter

Im Vergleich zum zweiten und dritten Jahr der hGH-Behandlung kann der höchste Zuwachs sowohl der Körpergröße als auch der Serumspiegel bezüglich IGF-I, IGFBP-3 und AP im ersten Therapiejahr innerhalb jeder Gruppe beobachtet werden. Der Großteil der einjährigen Zunahme findet in den ersten drei Monaten statt.

3.7.2 Gegenüberstellung der drei Patientengruppen bezüglich des Mittelwertes [SDS] der Körpergröße und der Laborparameter IGF-I, IGFBP-3 und AP unter hGH-Substitution

3.7.2.1 Therapiebeginn

Was den Vergleich der drei betrachteten Gruppen in Bezug auf den Serumspiegel der Parameter IGF-I, IGFBP-3 und AP anbelangt, sind jeweils keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) feststellbar. Für die Körpergröße gelten diese Aussagen bis auf eine Ausnahme nicht.

- *bezüglich IGF-I:*

-- Gruppe 2 > Gruppe 3 > Gruppe 1

- *bezüglich IGFBP-3:*

-- Gruppe 3 > Gruppe 2 > Gruppe 1

- *bezüglich AP:*

-- Gruppe 1 > Gruppe 3 > Gruppe 2

- *bezüglich der Körpergröße nach Prader:*

-- Gruppe 1 > Gruppe 3 > Gruppe 2

-- in Gruppe 1 hoch signifikant ($p < 0,001$) gegenüber Gruppe 2

-- in Gruppe 1 sehr signifikant ($p = 0,004$) gegenüber Gruppe 3

-- in Gruppe 2 nicht signifikant ($p > 0,05$) gegenüber Gruppe 3

- *bezüglich der Körpergröße nach Tanner/Whitehouse:*

-- Gruppe 1 > Gruppe 3 > Gruppe 2

-- in Gruppe 1 sehr signifikant ($p = 0,002$) gegenüber Gruppe 2

-- in Gruppe 1 signifikant ($p = 0,02$) gegenüber Gruppe 3

-- in Gruppe 2 signifikant ($p = 0,08$) gegenüber Gruppe 3

3.7.2.2 Die ersten drei Monate

Signifikante Gruppenunterschiede bezüglich des **mittleren dreimonatigen Anstiegs** von IGF-I und AP sowie der Körpergröße nach Prader bzw. nach Tanner/Whitehouse bestehen nicht ($p > 0,05$). Dies trifft ebenso für den Vergleich des Anstiegs von IGFBP-3 der Gruppen 2 und 3 zu mit Ausnahme der hier bestehenden jeweiligen Zunahmen, welche höher sind:

- in Gruppe 1 signifikant ($p=0,03$) gegenüber Gruppe 2
- in Gruppe 1 signifikant ($p=0,04$) gegenüber Gruppe 3

☞ **Mittlerer Anstieg der Untersuchungsgrößen:**

- *bezüglich IGF-I:*

- Gruppe 1 > Gruppe 3 > Gruppe 2

- *bezüglich IGFBP-3:*

- Gruppe 1 > Gruppe 3 > Gruppe 2

- *bezüglich AP:*

- Gruppe 1 > Gruppe 2 > Gruppe 3

- *bezüglich der Körpergröße nach Prader bzw. nach Tanner/Whitehouse:*

- Gruppe 3 > Gruppe 1 > Gruppe 2

3.7.2.3 Verhalten der Parameter im ersten Therapiejahr

☞ **Mittlerer Anstieg der Untersuchungsgrößen:**

- *bezüglich IGF-I:*

- Gruppe 1 > Gruppe 3 > Gruppe 2
- zwischen den drei Gruppen: jeweils nicht signifikant ($p > 0,05$)

- *bezüglich IGFBP-3:*

- Gruppe 1 > Gruppe 2 > Gruppe 3
- zwischen den Gruppen 1 und 2 bzw. 2 und 3: jeweils nicht signifikant ($p > 0,05$)
- zwischen den Gruppen 1 und 3: signifikant ($p=0,03$)

- *bezüglich AP:*

- Gruppe 1 > Gruppe 2 > Gruppe 3
- zwischen den Gruppen 1 und 2 bzw. 2 und 3: jeweils nicht signifikant ($p > 0,05$)
- zwischen den Gruppen 1 und 3: signifikant ($p=0,02$)

- *bezüglich der Körpergröße nach Prader bzw. nach Tanner/Whitehouse:*
- Gruppe 1 > Gruppe 3 > Gruppe 2
- zwischen den drei Gruppen: jeweils nicht signifikant ($p > 0,05$)

3.7.2.4 Nach Ablauf eines Jahres

☞ **Mittlere Serumkonzentrationen und Körpergrößen:**

- *bezüglich IGF-I:*
- Gruppe 1 > Gruppe 2 > Gruppe 3
- die Meßwerte unterscheiden sich in den drei Gruppen jeweils nicht signifikant voneinander ($p > 0,05$).
- *bezüglich IGFBP-3:*
- Gruppe 1 > Gruppe 2 > Gruppe 3
- in Gruppe 1 nicht signifikant ($p > 0,05$) gegenüber Gruppe 2
- in Gruppe 1 signifikant ($p = 0,02$) gegenüber Gruppe 3
- in Gruppe 2 nicht signifikant ($p > 0,05$) gegenüber Gruppe 3
- *bezüglich AP:*
- Gruppe 1 >> Gruppe 3 > Gruppe 2
- in Gruppe 1 sehr signifikant ($p = 0,006$) gegenüber Gruppe 2
- in Gruppe 1 sehr signifikant ($p = 0,004$) gegenüber Gruppe 3
- in Gruppe 3 nicht signifikant ($p > 0,05$) gegenüber Gruppe 2
- *bezüglich der Körpergröße nach Prader:*
- Gruppe 1 >> Gruppe 3 > Gruppe 2
- in Gruppe 1 hoch signifikant ($p < 0,001$) gegenüber Gruppe 2
- in Gruppe 1 sehr signifikant ($p = 0,004$) gegenüber Gruppe 3
- in Gruppe 3 nicht signifikant ($p > 0,05$) gegenüber Gruppe 2
- *bezüglich der Körpergröße nach Tanner/Whitehouse:*
- Gruppe 1 >> Gruppe 3 > Gruppe 2
- in Gruppe 1 sehr signifikant ($p = 0,001$) gegenüber Gruppe 2
- in Gruppe 1 signifikant ($p = 0,02$) gegenüber Gruppe 3
- in Gruppe 3 signifikant ($p = 0,05$) gegenüber Gruppe 2

3.7.2.5 Verhalten der Parameter im zweiten Therapiejahr

☞ **Mittlerer Anstieg der Untersuchungsgrößen:**

- bezüglich IGF-I:

- Gruppe 1 > Gruppe 3 > Gruppe 2
- zwischen den drei Gruppen: jeweils nicht signifikant ($p > 0,05$)

- bezüglich IGFBP-3:

- Gruppe 3 > Gruppe 1 > Gruppe 2
- zwischen den drei Gruppen: jeweils nicht signifikant ($p > 0,05$)

- bezüglich der Körpergröße nach Prader:

- Gruppe 1 > Gruppe 2 > Gruppe 3
- zwischen den Gruppen 1 und 2 bzw. 2 und 3: jeweils nicht signifikant ($p > 0,05$)
- zwischen den Gruppen 1 und 3: signifikant ($p = 0,03$)

- bezüglich der Körpergröße nach Tanner/Whitehouse:

- Gruppe 1 > Gruppe 2 > Gruppe 3
- zwischen den Gruppen 1 und 2 bzw. 2 und 3: jeweils nicht signifikant ($p > 0,05$)
- zwischen den Gruppen 1 und 3: signifikant ($p = 0,05$)

☞ **Mittlerer Rückgang der Untersuchungsgrößen:**

- bezüglich AP:

- Gruppe 2 > Gruppe 1 > Gruppe 3
- zwischen den drei Gruppen: jeweils nicht signifikant ($p > 0,05$)

3.7.2.6 Nach Ablauf von zwei Jahren

☞ **Mittlere Serumkonzentrationen und Körpergrößen:**

- bezüglich IGF-I:

- Gruppe 1 > Gruppe 2 > Gruppe 3
- die Messwerte unterscheiden sich in den drei Gruppen jeweils nicht signifikant voneinander ($p > 0,05$).

- bezüglich IGFBP-3:

- Gruppe 1 > Gruppe 3 > Gruppe 2
- auch hier besteht entsprechend IGF-I im jeweiligen Vergleich kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$)

- *bezüglich AP:*
 - Gruppe 1 >> Gruppe 3 > Gruppe 2
 - in Gruppe 1 hoch signifikant ($p < 0,001$) gegenüber Gruppe 2
 - in Gruppe 1 sehr signifikant ($p = 0,002$) gegenüber Gruppe 3
 - in Gruppe 3 nicht signifikant ($p > 0,05$) gegenüber Gruppe 2
- *bezüglich der Körpergröße nach Prader:*
 - Gruppe 1 >> Gruppe 3 > Gruppe 2
 - in Gruppe 1 hoch signifikant ($p < 0,001$) gegenüber Gruppe 2
 - in Gruppe 1 sehr signifikant ($p = 0,005$) gegenüber Gruppe 3
 - in Gruppe 3 nicht signifikant ($p > 0,05$) gegenüber Gruppe 2
- *bezüglich der Körpergröße nach Tanner/Whitehouse:*
 - Gruppe 1 >> Gruppe 3 > Gruppe 2
 - in Gruppe 1 sehr signifikant ($p = 0,003$) gegenüber Gruppe 2
 - in Gruppe 1 signifikant ($p = 0,02$) gegenüber Gruppe 3
 - in Gruppe 3 nicht signifikant ($p > 0,05$) gegenüber Gruppe 2

3.7.2.7 Verhalten der Parameter im dritten Therapiejahr

Der jeweilige Vergleich wird nur für diejenigen Gruppen angestellt, in denen insgesamt eine gleichsinnige Änderung (Zu- bzw. Abnahme) der entsprechenden Untersuchungsgröße im dritten Jahr der hGH-Substitution zustande kommt. Auf diesbezüglich nicht-einbezogene Gruppen (gegensinnige Analyten-Änderung) wird auf den Punkt 3.7.1.6 im vorangegangenen Abschnitt verwiesen.

☞ **Mittlerer Anstieg der Untersuchungsgrößen:**

- *bezüglich IGF-I:*
 - Gruppe 3 > Gruppe 2
 - zwischen den Gruppen 2 und 3: nicht signifikant ($p > 0,05$)
 - Gruppe 1: s. Punkt 3.7.1.6
- *bezüglich der Körpergröße nach Prader bzw. nach Tanner/Whitehouse:*
 - Gruppe 1 > Gruppe 2 > Gruppe 3
 - zwischen den drei Gruppen: jeweils nicht signifikant ($p > 0,05$)

☞ **Mittlerer Rückgang der Untersuchungsgrößen:**

- bezüglich IGFBP-3:

- Gruppe 1 > Gruppe 3
- zwischen den Gruppen 1 und 3: nicht signifikant ($p > 0,05$)
- Gruppe 2: s. Punkt 3.7.1.6

- bezüglich AP:

- Gruppe 1 > Gruppe 3
- zwischen den Gruppen 1 und 3: nicht signifikant ($p > 0,05$)
- Gruppe 2: s. Punkt 3.7.1.6

3.7.2.8 Nach Ablauf von drei Jahren

☞ **Mittlere Serumkonzentrationen und Körpergrößen:**

- bezüglich IGF-I:

- Gruppe 2 > Gruppe 3 > Gruppe 1
- kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) zwischen den drei Kollektiven

- bezüglich IGFBP-3:

- Gruppe 1 > Gruppe 2 > Gruppe 3
- kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) zwischen den drei Gruppen

- bezüglich AP:

- Gruppe 1 >> Gruppe 3 > Gruppe 2
- in Gruppe 1 sehr signifikant ($p = 0,001$) gegenüber Gruppe 2
- in Gruppe 1 signifikant ($p = 0,02$) gegenüber Gruppe 3
- in Gruppe 3 nicht signifikant ($p > 0,05$) gegenüber Gruppe 2

- bezüglich der Körpergröße nach Prader:

- Gruppe 1 >> Gruppe 3 > Gruppe 2
- in Gruppe 1 hoch signifikant ($p < 0,001$) gegenüber Gruppe 2
- in Gruppe 1 sehr signifikant ($p = 0,001$) gegenüber Gruppe 3
- in Gruppe 3 nicht signifikant ($p > 0,05$) gegenüber Gruppe 2

- bezüglich der Körpergröße nach Tanner/Whitehouse:

- Gruppe 1 >> Gruppe 3 > Gruppe 2
- in Gruppe 1 hoch signifikant ($p < 0,001$) gegenüber Gruppe 2
- in Gruppe 1 sehr signifikant ($p = 0,005$) gegenüber Gruppe 3
- in Gruppe 3 nicht signifikant ($p > 0,05$) gegenüber Gruppe 2

3.7.2.9 Zunahme (insgesamt) innerhalb der ersten drei Therapiejahre

Nach drei Jahren der Therapie mit Wachstumshormon bestehen jeweils **keine signifikanten Unterschiede** in Bezug auf die Zunahme der Laborparameter (IGF-I, IGFBP-3 und AP) als auch der auxologischen Daten (Körpergröße nach Prader bzw. nach Tanner/Whitehouse) zwischen den drei Kollektiven.

☞ **Mittlerer Anstieg der Untersuchungsgrößen:**

- bezüglich IGF-I:

-- Gruppe 3 > Gruppe 2 > Gruppe 1

- bezüglich IGFBP-3:

-- Gruppe 1 > Gruppe 3 > Gruppe 2

- bezüglich AP:

-- Gruppe 1 > Gruppe 2 > Gruppe 3

- bezüglich der Körpergröße nach Prader:

-- Gruppe 1 > Gruppe 2 > Gruppe 3

- bezüglich der Körpergröße nach Tanner/Whitehouse:

-- Gruppe 1 > Gruppe 3 > Gruppe 2

Korrelation zwischen dem Mittelwert [SDS] von Körpergröße, IGF-I, IGFBP-3 und AP innerhalb der Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD während einem Jahr (Fig. 69) bzw. drei Jahren (Fig. 70) unter hGH-Substitution

Fig. 69:

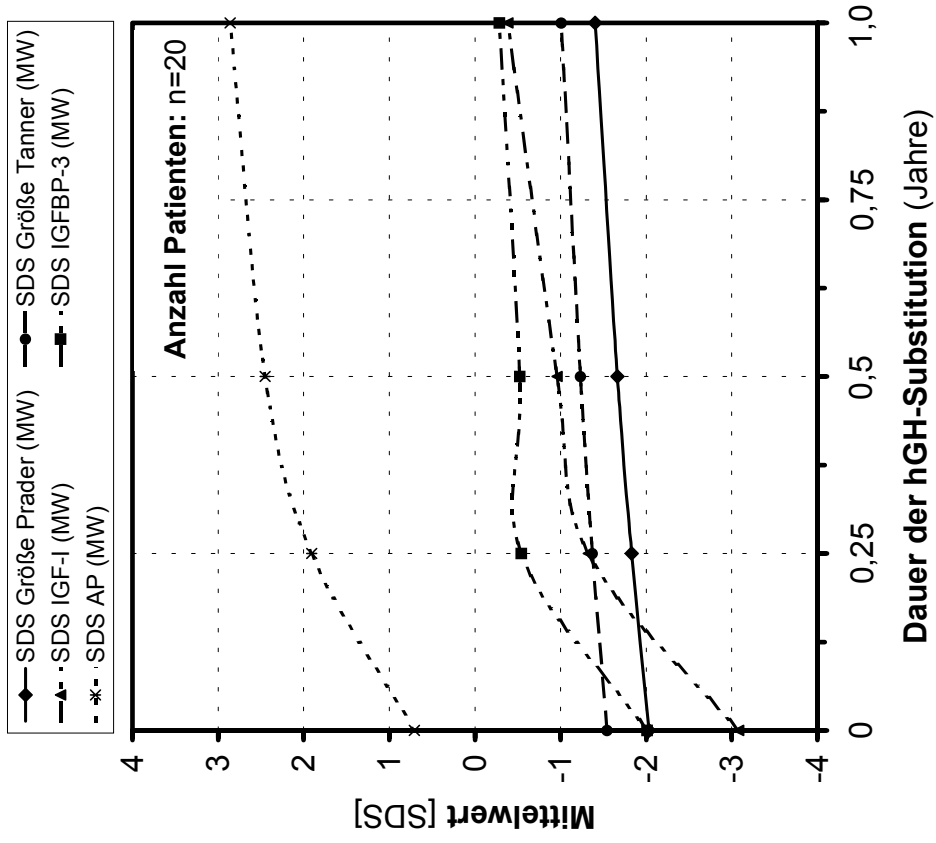
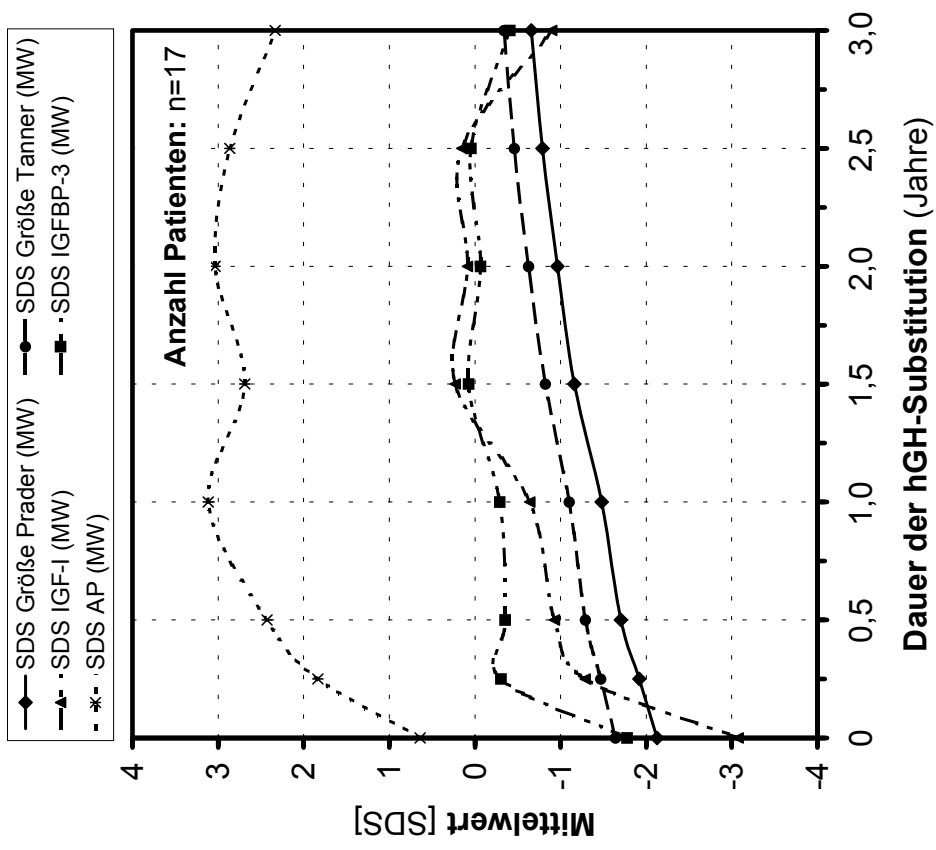


Fig. 70:



Korrelation zwischen dem Median [SDS] von Körpergröße, IGF-1, IGFBP-3 und AP innerhalb der Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD während einem Jahr (Fig. 71) bzw. drei Jahren (Fig. 72) unter hGH-Substitution

Fig. 71:

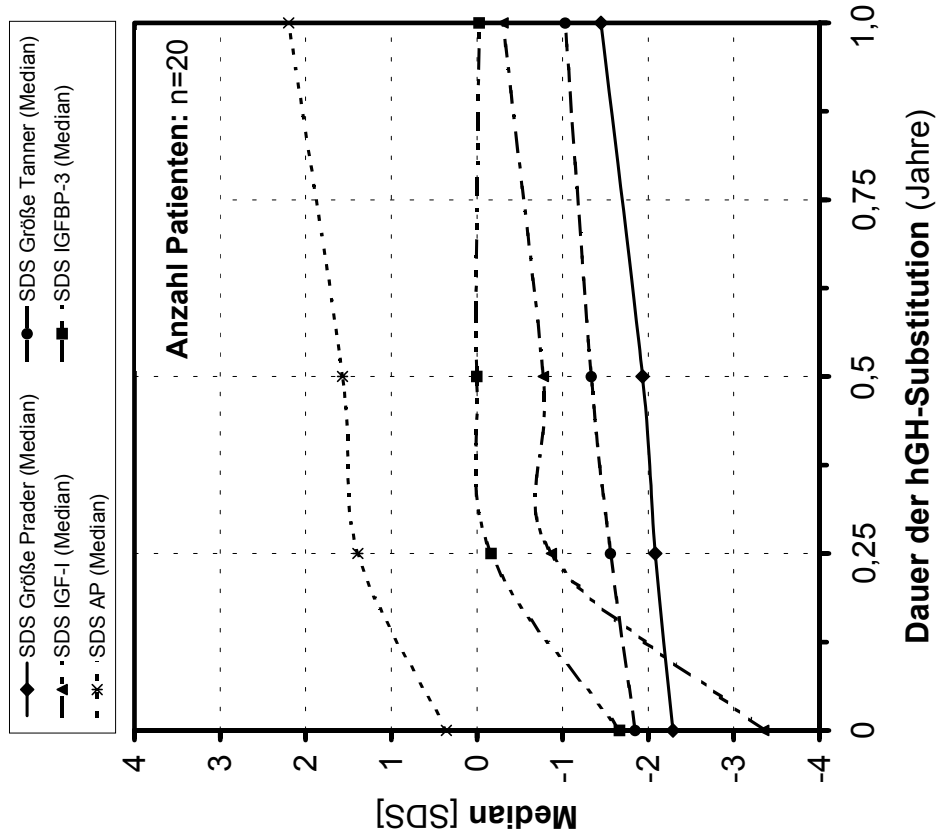
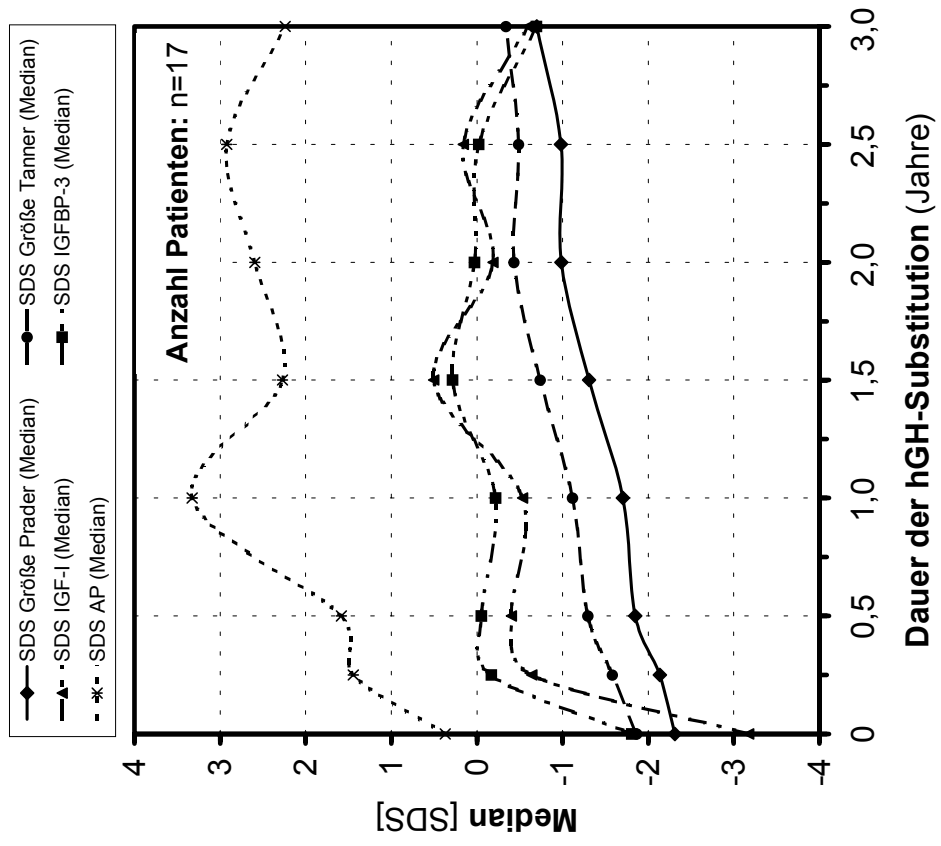


Fig. 72:



Korrelation zwischen dem Mittelwert [SDS] von Körpergröße, IGF-I, IGFBP-3 und AP innerhalb der Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom während einem Jahr (Fig. 73) bzw. drei Jahren (Fig. 74) unter hGH-Substitution

Fig. 73:

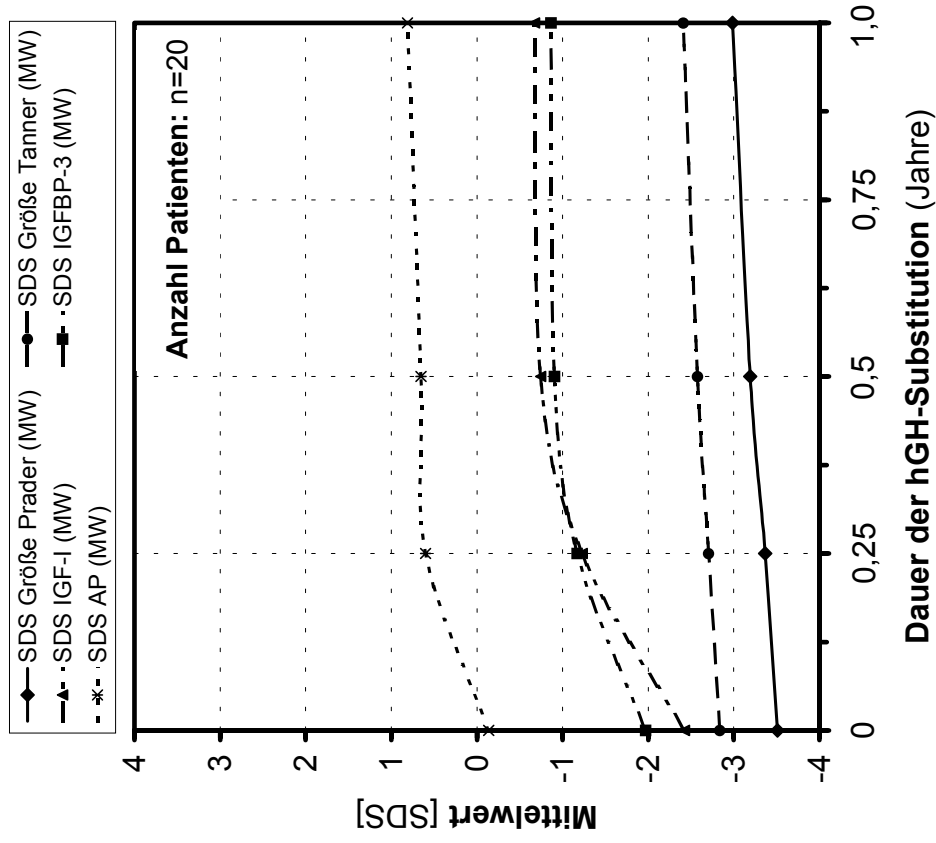
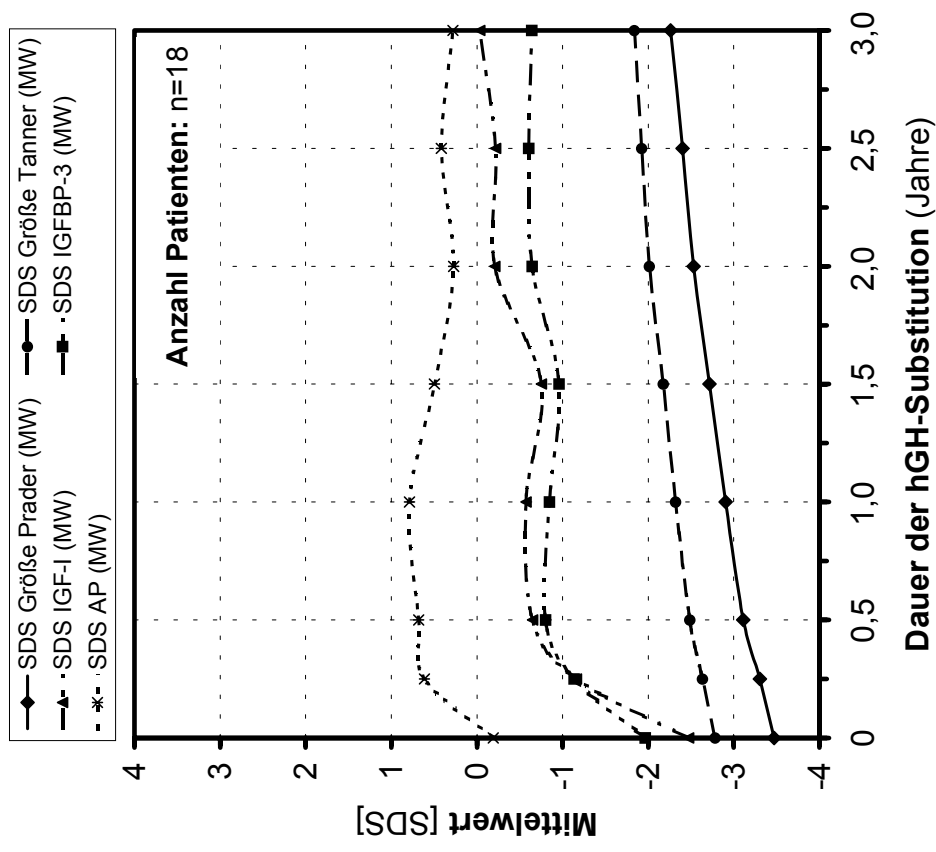


Fig. 74:



Korrelation zwischen dem Median [SDS] von Körpergröße, IGF-1, IGFBP-3 und AP innerhalb der Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom während einem Jahr (Fig. 75) bzw. drei Jahren (Fig. 76) unter hGH-Substitution

Fig. 75:

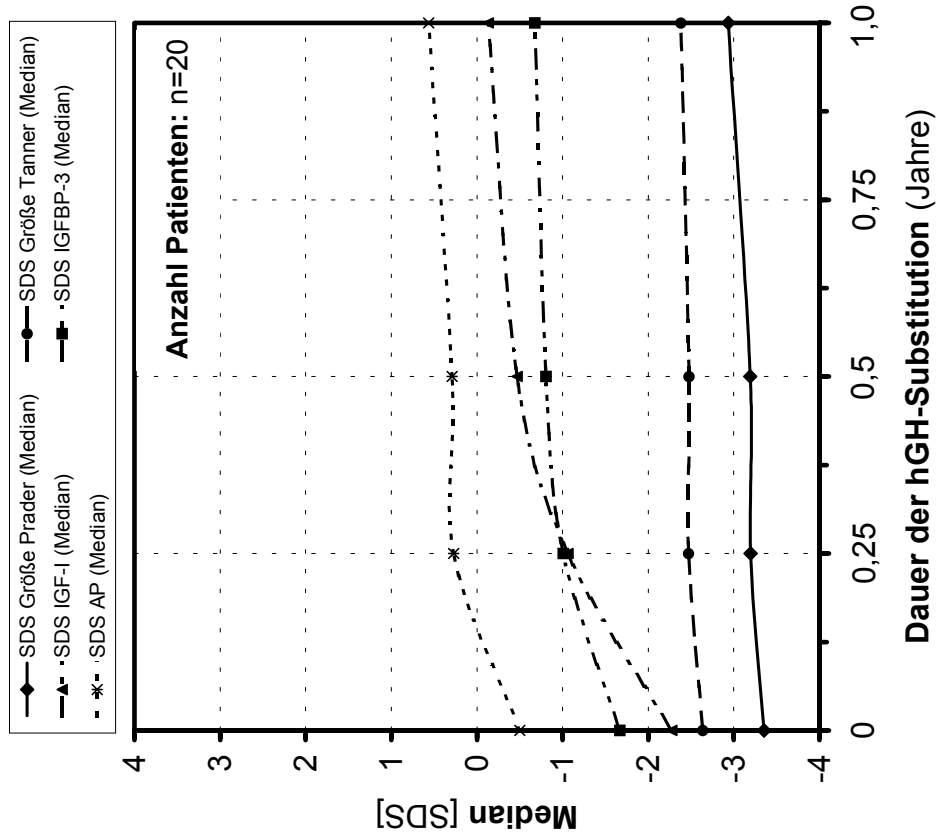
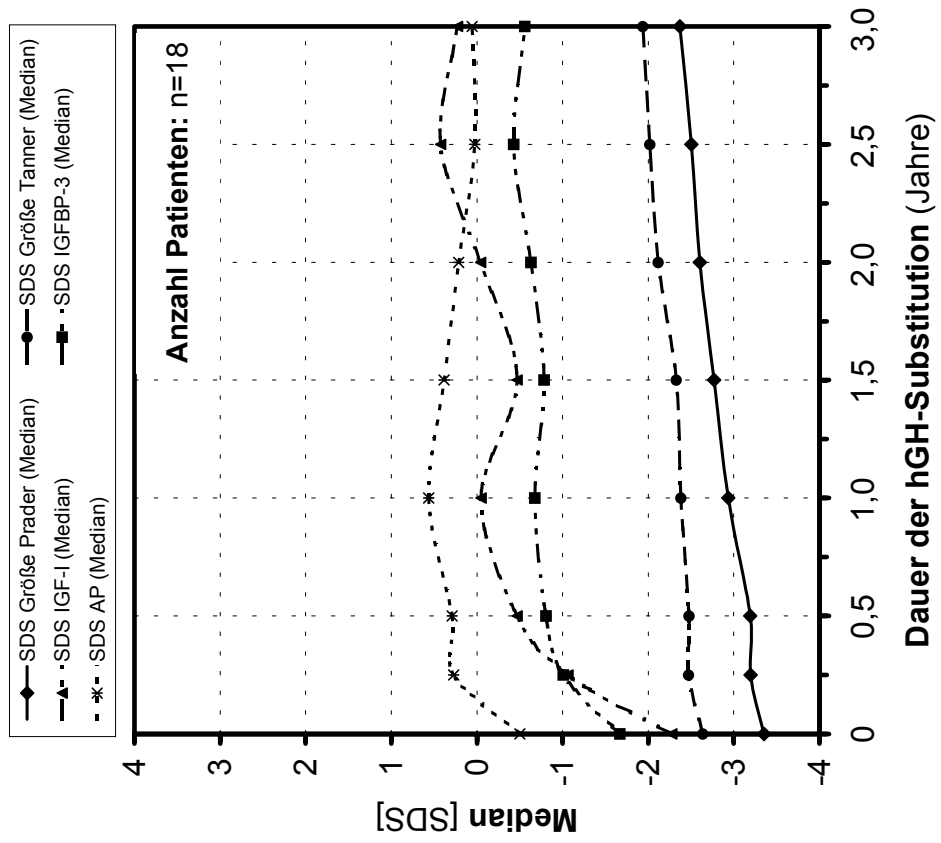


Fig. 76:



Korrelation zwischen dem Mittelwert [SDS] von Körpergröße, IGF-I, IGFBP-3 und AP innerhalb der ISS-Patienten und der Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs während einem Jahr (Fig. 77) bzw. drei Jahren (Fig. 78) unter hGH-Substitution

Fig. 77:

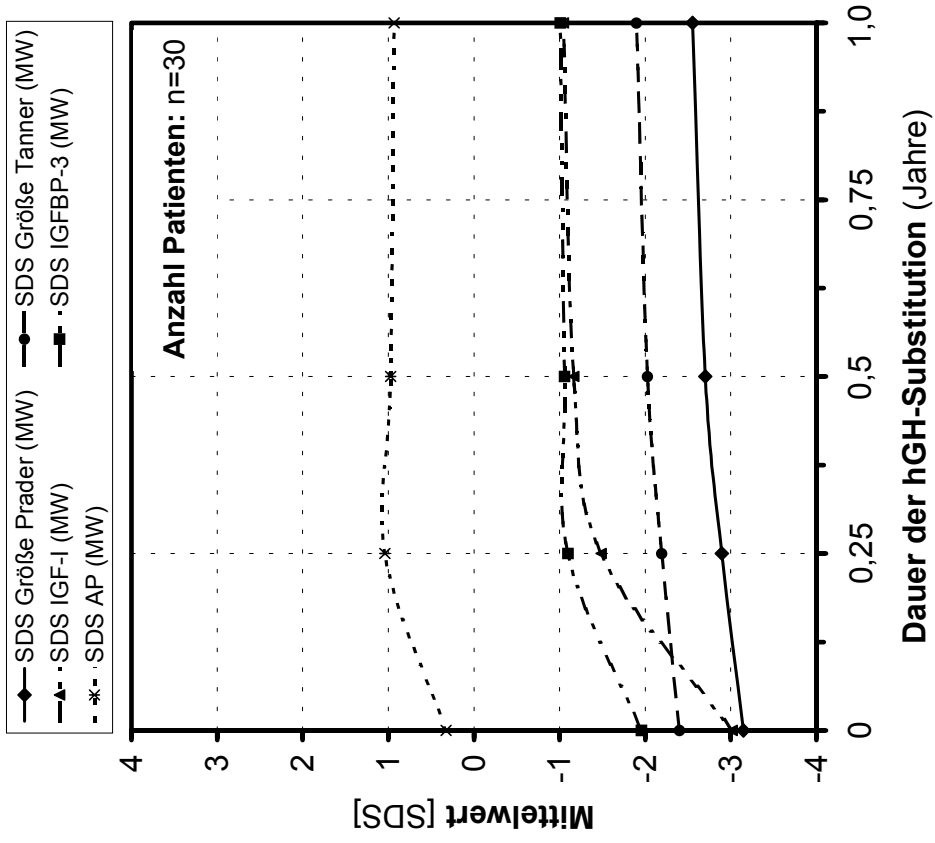
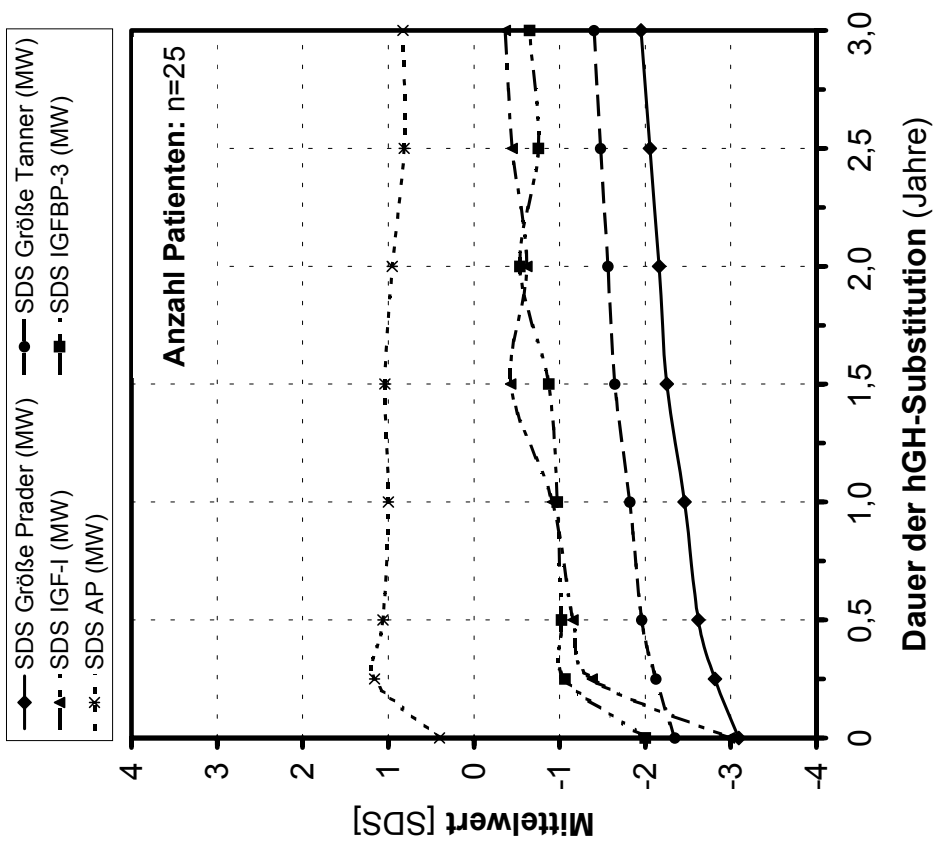


Fig. 78:



Korrelation zwischen dem Median [SDS] von Körpergröße, IGF-1, IGFBP-3 und AP innerhalb der ISS-Patienten und der Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs während einem Jahr (Fig. 79) bzw. drei Jahren (Fig. 80) unter hGH-Substitution

Fig. 79:

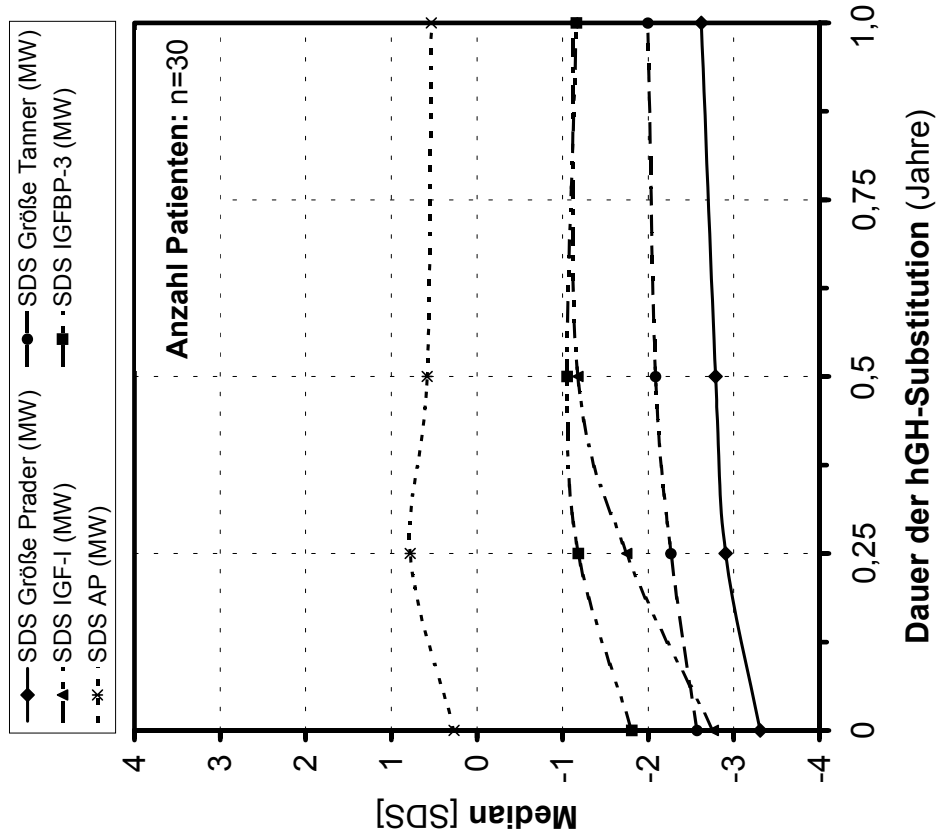
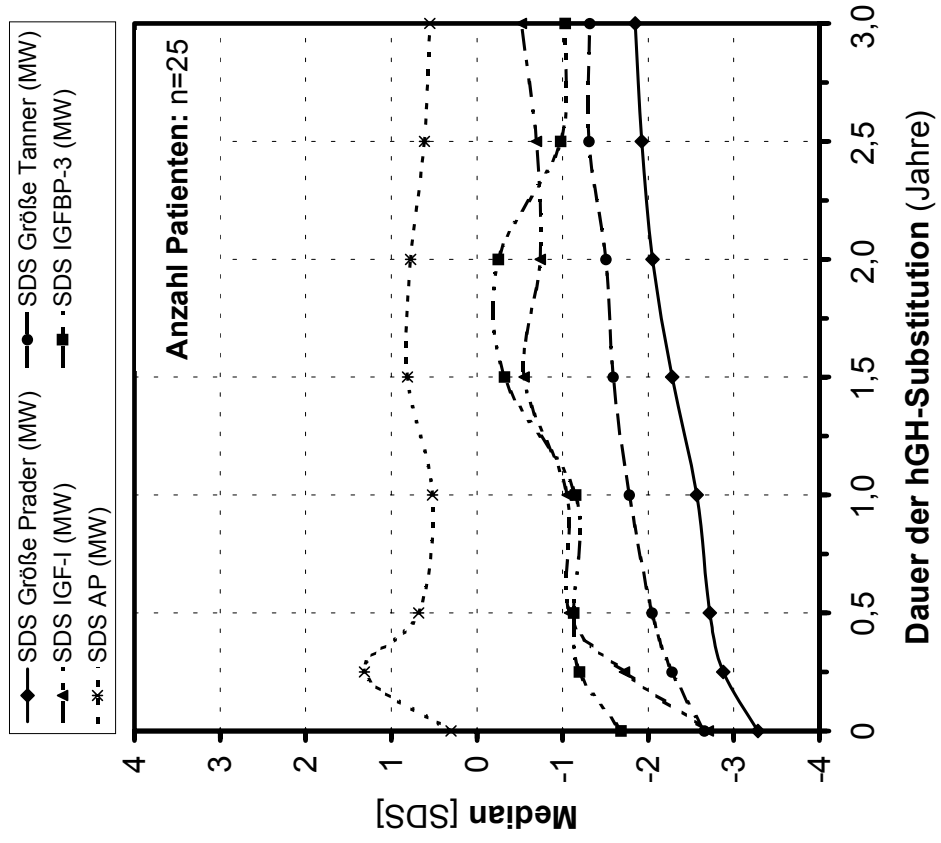


Fig. 80:



4 Diskussion

4.1 Die Diagnose 'Kleinwuchs bei bestehendem Wachstumshormonmangel' – gerechtfertigt unter Beachtung der multifaktoriellen Ätiologie

In der Bemühung, Kleinwuchs auf einen vorliegenden Wachstumshormonmangel zurückzuführen und diesen tatsächlich als ätiologischen Gesichtspunkt zu erkennen, muss besonderes Augenmerk auf die dazu beitragenden Umstände gerichtet werden:

4.1.1 Stimulationstests und Tests zur Messung der WH-Spontansekretion

Um den Kleinwuchs auf die Ursache eines Wachstumshormonmangels zurückzuführen, haben sich Testverfahren (WH-Belastungs- und Spontansekretionstests) etabliert. Doch äußert sich dabei die Problematik in den a priori festgelegten Absolutwerten für WH, denen der Mangel an existierenden standardisierten Methoden zur Messung von sezerniertem Wachstumshormon (94), mangelnde Reliabilität der Tests (24, 106) als auch die momentane hormonelle Situation i. S. der Sexualhormonkonzentrationsverhältnisse zugrunde liegen (78). Als Folge ist eine inadäquate Klassifizierung von Patienten mit irrtümlicherweise gestellter Diagnose eines GHDs bzw. eines fehlenden GHDs nicht auszuschließen.

4.1.2 Normwerte

Bei der Aufstellung von Normwerten bzw. Normkurven für Laborparameter (z. B. IGF-I, IGFBP-3, AP) muss in Betracht gezogen werden, dass verschiedene Arbeitsgruppen in der Lage sind, auf unterschiedliche Verfahren zu deren qualitativen und quantitativen Bestimmung zurückzugreifen, was letztendlich prognostische Aussagen erschwert.

4.1.3 Vergleichbarkeit der Parameter zwischen verschiedenen Populationen

Es sollte abgeklärt werden, ob und inwieweit die normierten Untersuchungsgrößen zwischen verschiedenen Populationen (Nordeuropäer, Südeuropäer, Amerikaner, Japaner) voneinander differieren. Durch die Verbesserung der Lebensumstände hinsichtlich Ernährung, medizinischer Versorgung, Hygienemaßnahmen sowie sozialer

und ökonomischer Verhältnisse, trat in den letzten Jahrzehnten, insbesondere in den Industriestaaten, die säkulare Akzeleration (positive secular growth shift), d. h. die Zunahme der Endgröße bei früher eintretender Pubertät, in Erscheinung, wobei ein Rückgang dieses Trends erkennbar ist (33, 47, 76).

4.1.4 Wachstumshormonresistenz

Trotz ungestörter hGH-Produktion wie auch -Sekretion, also fehlendem GHD, und zuvor ausgeschlossener Organdysfunktion (Leber, Niere), kann das Ausbleiben der Übertragung wachstumsvermittelnder Effekte auf die IGFs in einer pathologischen Veränderung auf Ebene des GH-Rezeptor-Gens begründet sein (Laron-Syndrom), woraus schließlich u. a. ein Kleinwuchs resultiert (70).

4.1.5 Der Einfluss organischer Erkrankungen auf IGF-I, IGFBP-3 und AP

Da die Leber maßgeblich an der Produktion von IGF-I, IGF-II, IGFBP-3 und AP beteiligt ist (15, 114), führt eine schwere Leberschädigung zu einem signifikanten Abfall der Parameter (Im Vergleich zu IGFBP-3 stärker ausgeprägt bei IGF-I) gegenüber den Konzentrationen bei unauffälligem hepatischem Befund (114). Ormarsdottir et al. ermittelten für IGF-I und IGFBP-3 hochsignifikante Abnahmen bei Vorliegen einer chronischen Erkrankung der Leber. Dabei korrelieren die Serumspiegel von IGF-I (und IGF-II) sowie von IGFBP-3 mit den Indikatoren der Leberfunktion (83). Sowohl die Einschränkung der hepatischen Funktion und/oder Knochenerkrankungen als auch eine bestehende primäre biliäre Zirrhose macht sich neben dem erhöhten Gehalt diverser Enzyme ebenso in einem Anstieg der alkalischen Phosphatase im Serum bemerkbar (32, 63). Nach Blum et al. lässt eine Erkrankung der Nieren mit chronischer Verlaufsform annähernd normale IGF-I-Serumspiegel erkennen, im Gegensatz zu den stark erhöhten IGFBP-3-Konzentrationen, die auf akkumulierte IGFBP-3-Fragmente mit niedrigem Molekulargewicht zurückzuführen sind (21). Refaie et al. berichten von einem signifikanten Anstieg der alkalischen Phosphatase im Serum bei Patienten mit unterschiedlichen Nierenerkrankungen (Nephrotisches Syndrom, Pyelonephritis, Erkrankung im Endstadium, Abstoßungsreaktion nach erfolgter Transplantation) (100). Desweiteren müssen auch Erkrankungen der Schilddrüse (verminderte IGF-I- und IGFBP-3-Werte bei Hypothyreose), hypophysäre Dysregulationen, aber auch der Tumorbefall von Organsystemen Beachtung finden (8, 26, 31).

4.1.6 Lebensalter und Geschlecht

Wenngleich abweichende Normkurven der IGF-I-Absolutwerte in verschiedenen Studien (Furlanetto et al. (1977) (35), Zapf et al. (1981) (133), Rosenfeld et al. (1986) (107)) angetroffen werden, wird doch ein gemeinsames Profil von Serum-IGF-I in Abhängigkeit des Lebensalters beschrieben. Nach Blum et al. sind die Werte für IGF-I bei der Geburt sehr niedrig. Diese steigen in der Kindheit langsam an mit deutlicher Zunahme während der pubertären Phase, in der ein Peak erreicht wird, bevor in den folgenden Jahren eine kontinuierliche, ausgeprägte Abnahme erfolgt (15). Auch für IGFBP-3 bestehen zum Zeitpunkt der Geburt niedrige IGFBP-3-Serumkonzentrationen mit einem Peak in der Pubertät (20) und darauffolgendem konstanten und langsamen Abfall der Werte (18). Nach Lockitch und Halstead ist nach langsamer Zunahme der AP-Konzentration im Serum in früher Kindheit ein dem Verhalten von IGF-I ähnliches Muster der alkalischen Phosphatase zu beobachten. Allerdings differieren die altersabhängigen AP-Serumspiegel zwischen den Geschlechtern: der AP-Peak wird bei den Mädchen um zwei bis drei Jahre früher erreicht als bei den Jungen. Dies wird ebenfalls in der Studie von Krabbe et al. (1980) (68) berichtet. Außerdem wird ein in der Folge drastischer AP-Abfall bei beiden Geschlechtern bestätigt (68, 75). Der AP-Anstieg und -Abfall kommt hauptsächlich durch eine Erhöhung des Knochenstoffwechsels in der Pubertät zustande (127). Ebenso steigen IGF-I und IGFBP-3 bei Mädchen früher und höher an, was auf die Wirkung der Geschlechtshormone zurückzuführen ist (56, 62).

4.1.7 Weitere beeinflussende Faktoren

Nicht zuletzt zu berücksichtigen sind die Serumkonzentrationen der IGFs und IGFBPs, die neben dem Einfluss von Wachstumshormon auch vom Ernährungszustand, Geschlechtshormonspiegeln und jahreszeitlichen Schwankungen abhängen oder einfach individuell variieren, wobei sich die genannten Punkte gegenseitig beeinflussen können (90). Was die Ernährung betrifft, so ist ein relevanter Rückgang der IGF-I-Serumkonzentration nach 24stündiger Nahrungskarenz zu beachten, wohingegen IGFBP-3 nach dieser Zeitspanne nur unwesentliche Veränderungen zeigt (20). Nach dreitägigem Fasten fallen die Werte von IGF-I insgesamt um ca. 50% (54), von IGFBP-3 um etwa 16% ab (20). Erniedrigte AP-Serumspiegel können ebenso auf mangelnde Ernährung und einen Mangel an Magnesium zurückgeführt werden (77), zunehmende AP-Serumspiegel finden sich bei vermehrter Einnahme von Zink (85). Nach erfolgter Nahrungsaufnahme steigen die Werte von IGF-I und IGFBP-3 in Abhängigkeit des zugeführten Kalorien- und Proteingehalts wieder an (53).

4.2 Analysen von Körpergröße, IGF-I und IGFBP-3 in Longitudinalstudien diverser Arbeitsgruppen während hGH-Therapie: Übereinstimmung der Resultate mit denen der vorliegenden Studie?

Unter den folgenden Punkten (4.2.1-4.2.4) soll im Rahmen der in dieser Studie untersuchten drei Patientengruppen der Effekt der Wachstumshormonbehandlung auf das Verhalten von Körpergröße, IGF-I und IGFBP-3 dem Vergleich entsprechender Erkenntnisse longitudinaler Studien anderer Arbeitsgruppen dienen. Da unter diesen Gesichtspunkten keine zum Vergleich der alkalischen Phosphatase geeigneten Analysestudien vorliegen, wird auf diesen Parameter speziell unter Punkt 4.2.5 eingegangen.

4.2.1 Vergleichende Darstellung: Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD

Englische Studie der Arbeitsgruppe Tillmann et al. (2000)

Im Mittelpunkt dieser Studie (126) stehen insgesamt 31 Patienten mit Kleinwuchs, der auf einen bestehenden Wachstumshormonmangel (Gruppe 1) zurückzuführen ist oder als typisches Symptom im Rahmen des Turner- oder Noonan-Syndroms auftritt (Gruppe 2). Der vergleichenden Betrachtung mit den ebenfalls 20 kleinwüchsigen Tübinger Patienten mit organischem Wachstumshormonmangel soll die Gruppe 1 der englischen Studie dienen. Der GHD dieses 13 Jungen und 7 Mädchen umfassenden Kollektivs ist in der Mehrzahl der Fälle ungeklärt ($n=13$) oder geht zurück auf pathologische Veränderungen der Hypophysenregion (Kraniopharyngeom, Radiotherapie, Dysplasie). Das Cut-off-Niveau der hGH-Konzentration im Serum zur 'Sicherung' der Diagnose wurde auf 15 mU/l festgelegt. Rekombinantes humanes Wachstumshormon wurde täglich subcutan appliziert bei einer wöchentlichen mittleren Dosis von 15,3 IE/m². Untersucht wurde u. a., welche Änderungen sich in Hinsicht auf IGF-I und IGFBP-3 unter einjähriger Therapie in Form der Substitution mit humanem Wachstumshormon vollziehen und welche Konsequenzen sich letztendlich auf die Entwicklung der Körpergröße ergeben. Zum Zeitpunkt der Therapieaufnahme ist eine hoch signifikante ($p<0,001$) Abweichung der mittleren IGF-I-Serumkonzentration von der Norm (43, 44) innerhalb der englischen Untersuchungsgruppe mit IGF-I [SDS] = $-5,4 \pm 2,5$ SD offensichtlich; sie ist damit um mehr als 2 SD gegenüber derjenigen der Tübinger Vergleichsgruppe erniedrigt, wobei hinsichtlich IGFBP-3 übereinstimmende

Konzentrationen bestehen. Zu beachten ist, dass der zu diesem Zeitpunkt angestellte Vergleich aufgrund der Anwendung jeweils unterschiedlicher Normwerte ((43, 44) gegenüber (91)) erfolgt, in Bezug auf die zeitliche Änderung der Analyten aber doch gerechtfertigt erscheint. IGF-I nimmt in beiden Gruppen während der ersten drei Monate am stärksten zu: in der engl. Gruppe um $\Delta\text{SDS (MW)} = +2,9$, im Tübinger Kollektiv um $\Delta\text{SDS (MW)} = +1,8$. In den darauffolgenden neun Monaten nähern sich die IGF-I-Werte der in Tübingen behandelten Patienten im Mittel um knapp 1 SD der Norm an, während sich in der Vergleichsstudie leichte Konzentrationsrückgänge bemerkbar machen. Auch für IGFBP-3 lassen sich in beiden Studien während dem ersten Vierteljahr die höchsten Zuwachsraten ermitteln (Patienten der engl. Studie: $\Delta\text{SDS (MW)} = +0,8$; Patienten der vorliegenden Studie: $\Delta\text{SDS (MW)} = +1,5$). IGFBP-3 zeigt in der engl. Studie im Anschluss bis zum Ende des ersten Therapiejahres ein dem IGF-I analoges Verhalten und bei den Tübinger Patienten einen nur noch geringen mittleren Anstieg. Über die betrachteten zwölf Monate ist das Aufholwachstum bei vergleichbarer Therapiedosis in der englischen Untersuchungsgruppe mit $\Delta\text{SDS (MW)} = +0,9$ ausgeprägter als dies bei den 20 in Tübingen behandelten Patienten der Fall ist ($\Delta\text{SDS (MW)} = +0,5$ nach Tanner/Whitehouse). Ein Grund für die differierenden Änderungen der drei Parameter im direkten Gruppenvergleich mag das im Vergleich zu Tübingen durchschnittlich ca. zwei Jahre jüngere Alter der von Tillmann et al. betrachteten Patienten zu Therapiebeginn mit noch bevorstehendem pubertären Wachstumsschub darstellen. Die Übersicht der Gegenüberstellung ist aus Tab. 64 ersichtlich.

Vergleich der Studien	Einheit	Gruppe 1 n=20 (Engl. Kollektiv)	Gruppe 1 n=20 (Tübinger Kollektiv)
Jungen/Mädchen	[Anzahl]	13/7	10/10
hGH-Dosis	[IE/m ² /Wo]	15,3 Bereich: 10,0 bis 21,2	12,9 Bereich: 8,0 bis 21,0
	[IE/m ² /Tag]	~2,2	~1,8
Alter zu Therapiebeginn	[Jahre]	MW: 9,1 ± 3,7 Median: 9,3	MW: 11,2 ± 3,5 Median: 11,3
1. Therapiejahr:			
Körpergröße zu Therapiebeginn	[SDS]	n. Freeman et al. (34): MW: -2,8 ± 1,4 Bereich: -6,0 bis 0,1 Median: -2,9	n. Ta/Wh (124): MW: -1,5 ± 1,4 Bereich: -4,7 bis 1,9 Median: -1,9
		nach 1 Jahr	MW: -1,9 ± 1,4 Bereich: -5,1 bis 1,0 Median: -2,0
Wachstumsgeschwindigkeit	[cm/Jahr]	MW: 9,9 ± 2,6 Median: 9,6	MW: 8,1 ± 2,5 Median: 8,1
IGF-I zu Therapiebeginn	[SDS]	n. Hall et al. (43, 44): MW: -5,4 ± 2,5 Bereich: -10,7 bis -1,4 Median: -5,4	n. Ranke und Schweizer et al. (91): MW: -3,1 ± 1,9 Bereich: -6,2 bis 1,2 Median: -3,4
		Nach 3 Monaten	MW: -1,5 ± 2,1
Nach 6 Monaten		MW: -1,8 ± 2,1	MW: -1,0 ± 1,9
Nach 1 Jahr		MW: -1,7 ± 2,0	MW: -0,4 ± 1,4
IGFBP-3 zu Therapiebeginn	[SDS]	n. Hall et al. (43, 44): MW: -2,0 ± 0,7 Bereich: -2,9 bis 0,0 Median: -2,2	n. Ranke und Schweizer et al. (91): MW: -2,0 ± 1,3 Bereich: -4,5 bis 0,2 Median: -1,7
		Nach 3 Monaten	MW: -1,2 ± 0,7
Nach 6 Monaten		MW: -1,3 ± 0,9	MW: -0,5 ± 1,5
Nach 1 Jahr		MW: -1,4 ± 0,8	MW: -0,3 ± 0,9

Tab. 64: Gegenüberstellung der englischen (n=20; linke Spalte) und der Tübinger Patientengruppe (n=20; rechte Spalte)

4.2.2 Vergleichende Darstellung: Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom

Studie aus der pädiatrischen Abteilung der Universitätsklinik Göteborg

In der Studie von Boguszewski et al. (1996) (22) konzentrieren sich die einzelnen über zwei Jahre währenden Untersuchungen auf insgesamt 72 präpubertäre Patienten (54 Jungen und 18 Mädchen) mit IUGR, von denen sechs Jungen und zwei Mädchen die Symptome des Silver-Russell-Syndroms aufweisen. Bei 25 Patienten liegt ein Wachstumshormonmangel vor (WH-Peak: < 10 ng/ml). Das durchschnittliche Alter zu Therapiebeginn beträgt 6,8 Jahre (2 bis 12,9 Jahre), die tägliche Wachstumshormondosis ist auf 0,1 IE/kg festgelegt. Auf interne altersentsprechende Referenzwerte zurückgreifend (65) liegt das Größendefizit zu Beginn der Therapie im Durchschnitt bei SDS = $-3,3 \pm 0,8$. Die mittlere Zunahme der Körpergröße ist im ersten und zweiten Jahr unter hGH-Substitution (mit Überwiegen des Größenanstiegs im ersten Jahr) jeweils hochsignifikant ($p < 0,001$) gegenüber der durchschnittlichen Zuwachsrate während dem einjährigen prätherapeutischen Zeitraum. Signifikant erniedrigte Serumspiegel zu Therapiebeginn ergeben sich mit SDS MW = -0,6 für IGF-I (80% der Kinder unter der 50. Perzentile) und entsprechend für IGFBP-3 mit SDS MW = -0,4 (63% der Patienten unter der 50. Perzentile). Bezüglich IGF-I sind in der Studie signifikante mittlere Erhöhungen um 76% nach drei Monaten, um 90% nach einem Jahr und um 123% nach zwei Jahren zu beobachten, entsprechend mittleren Anstiegen von 27%, 35% und 43% für IGFBP-3. Zieht man die Ergebnisse der Arbeitsgruppe von Boguszewski et al. zum Vergleich mit den Resultaten aus der vorliegenden Studie heran, so sind auch hier jeweils hochsignifikante Größenzunahmen ($p < 0,001$) im ersten (s. 3.7.1.4) und im zweiten Therapiejahr (s. 3.7.1.5) gegenüber Therapiebeginn zu beobachten. Die Mittelwerte von IGF-I als auch von IGFBP-3 sind jedoch beträchtlich erniedrigt und betragen SDS = $-2,42 \pm 1,40$ SD bzw. SDS = $-1,97 \pm 1,67$ SD (100% bzw. 80% der Patienten unter der 50. Perzentile). Die mittleren Zunahmen belaufen sich für IGF-I auf 49% nach drei Monaten, auf 72% nach einem Jahr und auf 91% nach zwei Jahren hGH-Substitution, entsprechend 41%, 56% bzw. 67% für IGFBP-3. Über den Zeitraum von zwei Jahren steigt im Vergleich zu den Ausgangsdaten IGF-I in beiden Studien hoch signifikant ($p < 0,001$) an, gegenüber sehr signifikanter ($p < 0,01$; Göteborg) bzw. hoch signifikanter ($p < 0,001$; Tübingen) IGFBP-3-Zunahme: IGF-I nimmt dabei stärker bei den Patienten der Studie von Boguszewski et al. zu, was in Bezug auf IGFBP-3 für das Tübinger Kollektiv zutrifft. In beiden Studien liegt die applizierte Wachstums-

hormon-Dosis von ca. 0,1 IE/kg Körpergewicht pro Tag in einer vergleichbaren Größenordnung. Die differierenden Parameter-spezifischen Messwerte zu den gegebenen Zeitpunkten sind zu einem gewissen Teil auf die Anwendung unterschiedlicher Referenzwerte und Messverfahren zurückzuführen, doch spielt ebenso das Patientengut selbst (Unterschiede im mittleren chronologischen Alter und in der Patientenzahl) eine bedeutende Rolle.

Holländische Studie – Ergebnisse aus einer insgesamt fünf Jahre währenden Substitutionstherapie mit Wachstumshormon

Als weitere Vergleichsstudie soll diejenige von Sas et al. (1999) aufgeführt werden (111). In dieser Doppel-Blind-Studie unterzogen sich 79 Kinder mit IUGR (sieben von ihnen mit Silver-Russell-Syndrom) einer Behandlung mit synthetischem Wachstumshormon über einen Zeitraum von fünf Jahren. Im Vorfeld fand hinsichtlich der applizierten rhGH-Dosis unter randomisiertem Vorgehen eine Verteilung der Patienten auf zwei Gruppen statt: Gruppe A (n=41) erhielt 3 IE/m²/Tag, in Gruppe B (n=38) betrug die Dosis 6 IE/m²/Tag. Die Applikation mithilfe eines Pens erfolgte subcutan, einmal pro Tag. Im Mittelpunkt der Studie steht die Entwicklung auxologischer als auch laborchemischer Parameter bei gegebener Therapiedosis über den oben genannten Zeitraum. Aufgrund vergleichbarer Therapiedosen sollen die im folgenden tabellarisch aufgeführten Untersuchungsgrößen der Gruppe A innerhalb der ersten drei Therapiejahre der Gegenüberstellung mit denjenigen der Patienten der pädiatrischen Abteilung der Universitätsklinik Tübingen (Gruppe 2) dienen (Tab. 65). Den gewünschten Effekt der hGH-Substitution lässt sich anhand des Aufholwachstums erkennen, welches bei vergleichbarer hGH-Dosis und unterschiedlich zugrundeliegender Referenzwerte (Gruppe A: (105); Gruppe 2: (86, 124)) in der holländischen Studie insgesamt ausgeprägter ist. Hinsichtlich IGF-I und IGFBP-3 trifft die stärkere Annäherung an die Norm im ersten Therapiejahr ebenfalls auf Gruppe A zu. Im zweiten Jahr der Behandlung tritt in Gruppe A eine Stagnation der IGF-I- und ein leichter Rückgang der IGFBP-3-Konzentrationen ein, während in Gruppe 2 beide Parameter weiter ansteigen. Im dritten Jahr zeigen sich in beiden Gruppen gleiche IGF-I-Zuwachsraten, der Wert für IGFBP-3 ist in Gruppe A nicht angegeben. Auffallend ist, dass sich die in jedem Abschnitt des dreijährigen Beobachtungszeitraums gemessenen Werte von IGF-I und IGFBP-3 in Gruppe A über denjenigen der Gruppe 2 bewegen (v. a. die IGF-I-Spiegel) (Tab. 65). Vermutlich ist dies analog der Körpergröße auf die zwischen den

Patientengruppen differierende Anwendung von Normwerten altersentsprechender gesunder Populationen zurückzuführen (Gruppe A: (102); Gruppe 2: (91)).

Vergleich der Studien	Einheit	Gruppe A n=41 (3,0 IE hGH/m ² /Tag)	Gruppe 2 n=20 bzw. n=18* (jeweils ca. 2,7 IE hGH/m ² /Tag)
Jungen/Mädchen	[Anzahl]	31/10	14/6 bzw. 12/6*
Geburtsgröße	[SDS]	-3,6 ± 1,4	-2,1 ± 1,8
Geburtsgewicht	[SDS]	-2,6 ± 1,2	-2,1 ± 1,5
Gestationsalter	[Wochen]	37,3 ± 3,2	37,0 ± 4,7
Alter zu Therapiebeginn	[Jahre]	7,3 ± 2,1	8,4 ± 3,0
Zielgröße	[SDS]	n. Roede et al. (105): -1,0 ± 0,9	n. Pr (86): -0,5 ± 1,0 n. Ta/Wh (124): 0,0 ± 1,0
Körpergröße zu Therapiebeginn	[SDS]	n. Roede et al. (105): -3,0 ± 0,7	n. Pr (86): -3,5 ± 0,9 n. Ta/Wh (124): -2,8 ± 0,9
nach 1 Jahr		ca. -2,1 ± 0,6	-3,0 ± 0,9 -2,4 ± 0,9
nach 2 Jahren		ca. -1,6 ± 0,6	-2,5 ± 1,0* -2,0 ± 1,0*
nach 3 Jahren		ca. -1,2 ± 0,6	-2,3 ± 1,2* -1,8 ± 1,2*
IGF-I	[SDS]	n. Rikken et al. (102):	n. Ranke und Schweizer et al. (91):
zu Therapiebeginn		-1,2 ± 1,2	-2,4 ± 1,4
nach 1 Jahr		1,2 ± 1,1	-0,7 ± 1,9
nach 2 Jahren		1,2 ± 1,0	-0,2 ± 1,6*
nach 3 Jahren		1,4 ± 1,0	0,0 ± 1,5*
IGFBP-3	[SDS]	n. Rikken et al. (102):	n. Ranke und Schweizer et al. (91):
zu Therapiebeginn		-1,7 ± 1,3	-2,0 ± 1,7
nach 1 Jahr		0,2 ± 1,2	-0,9 ± 1,5
nach 2 Jahren		0,0 ± 1,2	-0,7 ± 1,3*
nach 3 Jahren		**	-0,6 ± 1,4*

Tab. 65: Vergleichende Darstellung der Daten (Mittelwerte) zwischen den 41 Patienten der holländischen Studie (linke Spalte) und den 20 in der Universitätskinderklinik Tübingen behandelten Patienten (rechte Spalte)

* Patienten mit dreijähriger Therapie (n=18);

** Messwert nicht aufgeführt

4.2.3 Vergleichende Darstellung: ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs

Französische Studie der Arbeitsgruppe Lesage et al. (1991)

Die Untersuchung dieser Arbeitsgruppe (74) konzentriert sich auf zehn gesunde, präpubertäre Kinder, deren mittlere Körpergröße internen Referenzen (117) zufolge vor der Behandlung mit Wachstumshormon um mindestens 2,5 SD unter der altersentsprechenden Normpopulation liegt. Als ein Aufnahmekriterium der Patienten in die Studie wird eine WH-Plasmakonzentration von mehr als 12 ng/ml aus den Belastungstests gefordert, zum Ausschluss eines GHD. Aufgrund der unklaren Ätiologie des Kleinwuchses bietet sich der Vergleich dieser Patientengruppe mit den ISS-Patienten und den Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs (Gruppe 3; n=30) aus der Universitäts-Kinderklinik Tübingen an. Die in dem französischen Kollektiv täglich subcutan applizierte hGH-Dosis beträgt 0,3 IE/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von zwei Jahren. Untersucht wurde u. a. die Größenentwicklung und das Verhalten von IGF-I im Serum unter der hGH-Substitution. IGFBP-3 und AP wurden nicht analysiert. Zu Therapiebeginn ist die mittlere IGF-I-Konzentration etwa zweimal so hoch gegenüber der Tübinger Patientengruppe; sie steigt in den beiden Studien im ersten Therapiejahr hoch signifikant ($p < 0,001$) an. Der Serumspiegel von IGF-I fällt bei den zehn von Lesage et al. untersuchten Patienten in der zweiten Therapiehälfte im Mittel nur geringfügig ab, während dieser in der Tübinger Vergleichsgruppe weiter ansteigt (jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$)). Es stellt sich die Frage, ob die zwischen den beiden Gruppen bestehenden drastischen Konzentrations-Unterschiede bezüglich IGF-I auf die Applikation der nahezu viermal höheren hGH-Dosis innerhalb der französischen Patientengruppe zurückzuführen ist. Im direkten Vergleich scheint das mittlere Aufholwachstum in der französischen Studie stärker ausgeprägt zu sein: $\Delta\text{SDS (MW)} = +1,0$ gegenüber $\Delta\text{SDS (MW)} = +0,6$ bzw. $+0,5$ im ersten bzw. $\Delta\text{SDS (MW)} = +0,5$ gegenüber $\Delta\text{SDS (MW)} = +0,4$ bzw. $+0,3$ im zweiten Jahr der Behandlung. Doch liegen in dieser Hinsicht uneinheitliche Referenzwerte vor. Neben der hGH-Dosis und der Patientenzahl können die stark differierenden Konzentrationsverhältnisse von IGF-I und die unterschiedliche Änderung der Körpergröße zwischen den beiden Kollektiven in dem mittleren Alter der Patienten zu Therapiebeginn begründet sein: demnach befinden sich die Patienten der französischen Studie mit 10,6 Jahren unmittelbar vor bzw. in der Phase des pubertären Wachstumsschubes, welche der Mehrheit der in Tübingen behandelten Patienten noch bevorsteht. Übersicht in Tab. 66.

Vergleich der Studien	Einheit	Französisches Kollektiv (n=10) (0,3 IE hGH/kg/Tag)	Gruppe 3 (n=30 bzw. n=25*) (jeweils ca. 0,08 IE hGH/kg/Tag)
Jungen/Mädchen	[Anzahl]	7/3	21/9 bzw. 17/8*
Geburtsgröße	[cm]	47 ± 1	49 ± 4
Geburtsgewicht	[g]	3015 ± 189	3010 ± 736
Alter zu Therapiebeginn	[Jahre]	10,6	7,2
Jungen		11,0 ± 0,9	7,1 ± 3,0
Mädchen		9,8 ± 0,4	7,2 ± 3,2
Zielgröße	[cm]	n. Ta/Wh (122):	**
Jungen		155,9 ± 2,2	172,0 ± 5,6
Mädchen		151,2 ± 0,4	165,2 ± 7,2
		n. Bayley und Pinneau (9):	
Jungen		156,2 ± 2,0	
Mädchen		152,5 ± 0,6	
Körpergröße zu Therapiebeginn	[SDS]	n. Sempé et al. (117):	n. Pr (86): n. Ta/Wh (124):
nach 1 Jahr		-3,1 ± 0,3	-3,2 ± 0,7 -2,4 ± 0,7
nach 2 Jahren		-2,1 ± 0,3	-2,6 ± 0,8 -1,9 ± 0,8
		-1,6 ± 0,2	-2,2 ± 0,8* -1,6 ± 0,8*
Wachstumsrate	[cm/Jahr]		
1. Therapiejahr			
Jungen		10,5 ± 0,7	8,2 ± 2,1
Mädchen		11,0 ± 0,3	7,4 ± 1,6
2. Therapiejahr*			
Jungen		9,4 ± 1,2	6,8 ± 2,3
Mädchen		7,3 ± 0,7	7,0 ± 1,4
IGF-I	[ng/ml]		
zu Therapiebeginn		156,6 ± 34,8	74,4 ± 44,6
nach 1 Jahr		556,8 ± 87,0	145,7 ± 112,9
nach 2 Jahren		504,6 ± 87,0	194,2 ± 146,5*

Tab. 66: Gegenüberstellung der französischen (n=10; linke Spalte) und der Tübinger Patientengruppe (n=30 bzw. n=25*; rechte Spalte) mit jeweiliger Angabe der Mittelwerte

* Patienten mit insgesamt dreijähriger Therapie (n=25);

** Berechnung siehe unter Punkt 2.2.2

Studie aus der pädiatrischen Abteilung der Universitätskliniken Wien und Prag

Der von Riedl et al. (1998) (101) durchgeführten Untersuchung unterzogen sich insgesamt 18 Kinder (13 Jungen und 5 Mädchen) mit jeweils vorangegangener Nierentransplantation (RTX). Da die bei diesen Patienten vorliegende Wachstumsretardierung auf eine (noch) nicht vollständig geklärte Pathogenese zurückzuführen ist, soll diese Studie der Gegenüberstellung mit den ISS-Patienten (Gruppe 3) der Universitäts-Kinderklinik Tübingen dienen. In diesem Zusammenhang müssen die im Unterschied zu den ISS-Patienten charakteristischen Ausgangskonzentrationen der IGFs und deren Bindungsproteine im Serum der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Beachtung finden: während bei den von Riedl et al. untersuchten Patienten IGF-I der Norm entspricht, sind die Serumspiegel von IGFBP-3 erhöht (17, 73, 79), wobei eine Akkumulation von IGFBP-3-Fragmenten mit reduzierter Affinität gegenüber IGF-I vorherrscht (72) (molar ratio IGF-I/IGFBP-3 ist erniedrigt). Die herabgesetzte biologische Aktivität von IGF-I kann neben der Grunderkrankung ebenso im Rahmen der immunsuppressiven Behandlung mit Kortikosteroiden (Prednison) hervorgerufen werden (38, 128).

Analysiert wurde neben dem Verhalten auxologischer Daten dasjenige von IGF-I und IGFBP-3 unter Behandlung mit rekombinantem Wachstumshormon. Dabei erfolgte die hGH-Applikation bei 15 Patienten über 18 Monate, bei 12 Patienten über 24 Monate und drei Patienten beendeten die Wachstumshormonsubstitution aus diversen Gründen vorzeitig. Das durchschnittliche zeitliche Intervall zwischen Transplantation und Aufnahme der hGH-Therapie betrug 2,8 Jahre (0,5 bis 7,5 Jahre) bei einem mittleren Alter der Patienten von 13,1 Jahren (8,0 bis 16,6 Jahre) zu Therapiebeginn. Vor dem eingangs erwähnten Hintergrund wurde zur Effektsteigerung der Therapie eine supraphysiologische Wachstumshormondosis von $4,0 \text{ IE/m}^2$ täglich festgelegt (gegenüber jeweils ca. $2,0 \text{ IE/m}^2/\text{Tag}$ der über ein bzw. drei Jahre behandelten Patienten aus Gruppe 3). Der Mittelwert der Körpergröße von $\text{SDS} = -3,5 \pm 1,6 \text{ SD}$ vor Aufnahme der Therapie ist gegenüber altersentsprechender Normwerte hoch signifikant ($p < 0,001$) erniedrigt. Vergleichbar ist dieser Wert mit der mittleren Größenabweichung des Tübinger Kollektivs bezogen auf die Normwerte nach Prader mit $\text{SDS} = -3,2 \pm 0,7 \text{ SD}$ (nach Tanner/Whitehouse: $\text{SDS} = -2,4 \pm 0,7 \text{ SD}$). Hoch signifikante Zunahmen der Körpergröße ($p < 0,001$) erfolgen in beiden Studien innerhalb der ersten sechs Monate der hGH-Substitution. Über zwei Jahre betrachtet ist der Größenzuwachs mit $\Delta\text{SDS} (\text{MW}) = +1,0$ in den beiden Patientenkollektiven gleich hoch (geltend für die Tübinger Patientengruppe unter Berücksichtigung der Norm nach

Prader), wobei die nierentransplantierten Patienten im letzten halben Jahr der hGH-Therapie in Bezug auf die Körpergröße um Δ SDS (MW) = +0,5 zulegen (pubertärer Wachstumsschub?). Die IGF-I- als auch die IGFBP-3-Serumkonzentrationen der ISS-Patienten der vorliegenden Studie sind gegenüber den entsprechenden Werten der von Riedl et al. untersuchten Patienten vor Aufnahme der Wachstumshormonbehandlung um ca. 4 SD erniedrigt. Ebenfalls hoch signifikante Zunahmen ($p < 0,001$) beider Parameter sind in den ersten sechs Monaten in beiden Patientengruppen zu beobachten, die zudem in dem Vergleichskollektiv jeweils ausgeprägter sind. Während bei den RTX-Patienten IGF-I bereits nach einem Jahr eine deutlich rückläufige Tendenz aufweist und IGFBP-3 nur unwesentlich abnimmt, steigt bei den in Tübingen behandelten Patienten IGF-I über 1,5 Jahre und IGFBP-3 über zwei Jahre kontinuierlich an. Die Werte liegen nach zwei Jahren der hGH-Substitution aber immer noch deutlich unter denen des Vergleichskollektivs. Die vergleichende Darstellung der Untersuchungsgrößen unter hGH-Substitution ist in Tab. 67 zusammengefasst.

Vergleich der Studien	Einheit	Patienten nach RTX; (n=18) n=15 ⁺ bzw. n=12 ^{**} (4,0 IE hGH/m ² /Tag)	Gruppe 3 n=30 bzw. n=25* (jeweils ca. 2,0 IE hGH/m ² /Tag)
Jungen/Mädchen	[Anzahl]	13/5 bzw. 10/5 ⁺ bzw. 7/5 ^{**}	21/9 bzw. 17/8*
Alter zu Therapiebeginn:	[Jahre]		
Mittelwert		13,1	7,2
Bereich		8,0 bis 16,6	1,6 bis 14,0
Körpergröße	[SDS]	***	n. Pr (86): n. Ta/Wh (124):
zu Therapiebeginn		-3,5 ± 1,6	-3,2 ± 0,7 -2,4 ± 0,7
nach 1/2 Jahr		-3,2 ± 1,7	-2,7 ± 0,8 -2,0 ± 0,7
nach 1 Jahr		-3,1 ± 1,6	-2,6 ± 0,8 -1,9 ± 0,8
nach 1,5 Jahren		-3,0 ± 1,7 ⁺	-2,3 ± 0,8* -1,7 ± 0,8*
nach 2 Jahren		-2,5 ± 1,2 ^{**}	-2,2 ± 0,8* -1,6 ± 0,8*
IGF-I	[SDS]	***	n. Ranke und Schweizer et al. (91):
zu Therapiebeginn		0,8 ± 1,5	-3,0 ± 1,8
nach 1/2 Jahr		3,2 ± 1,2	-1,2 ± 1,4
nach 1 Jahr		3,1 ± 1,1	-1,1 ± 1,4
nach 1,5 Jahren		2,1 ± 1,0 ⁺	-0,4 ± 1,5*
nach 2 Jahren		1,4 ± 1,7 ^{**}	-0,6 ± 1,6*
IGFBP-3	[SDS]	***	n. Ranke und Schweizer et al. (91):
zu Therapiebeginn		2,2 ± 1,6	-2,0 ± 1,7
nach 1/2 Jahr		4,3 ± 1,7	-1,1 ± 1,2
nach 1 Jahr		3,9 ± 1,5	-1,0 ± 1,2
nach 1,5 Jahren		3,7 ± 0,8 ⁺	-0,9 ± 1,4*
nach 2 Jahren		3,8 ± 1,3 ^{**}	-0,5 ± 1,0*

Tab. 67: Gegenüberstellung der Daten der im Rahmen der österreichisch-tschechischen Studie untersuchten 18 Patienten nach RTX (linke Spalte) und den 30 in der Universitätskinderklinik Tübingen behandelten Patienten (Gruppe 3; rechte Spalte); aufgeführt sind jeweils die Mittelwerte

* Patienten mit insgesamt dreijähriger Therapie (n=25);

⁺ Patienten mit 18 Monaten Therapie (n=15);

** Patienten mit zweijähriger Therapie (n=12);

*** Referenzwerte nicht angegeben

4.2.4 Vergleichende Darstellung: Zusammensetzung des Kollektivs aus Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD und idiopathischem Kleinwuchs (ISS)

Studie aus der pädiatrischen Abteilung der Universitätskliniken Umea und Göteborg

Insgesamt unterzogen sich der von Kriström et al. (1997) (69) durchgeführten Studie 193 Patienten (163 Jungen und 30 Mädchen). Aufgrund der Ergebnisse aus Arginin- und Insulin-Toleranztests und der sonst ungeklärten Ätiologie des Kleinwuchses wurden die Diagnosen 'idiopathischer GHD' (n=117) und 'Idiopathic Short Stature (ISS)' (n=76) gestellt. Für die Untersuchung auxologischer Daten (u. a. Körpergröße) und der Laborparameter IGF-I und IGFBP-3 wurden die Patienten zu einer Gruppe zusammengefasst und über ein (n=193) bzw. über zwei Jahre (n=128) mit synthetischem Wachstumshormon bei einer Dosierung von 0,1 IE pro Kilogramm Körpergewicht täglich substituiert. Die Auswahlkriterien jedes Patienten umfassen: guter Ernährungszustand, Ausschluss organischer sowie chronischer Erkrankungen (normale Schilddrüsen-, Leber- und Nierenfunktion), Fehlen von Dismorphiesyndromen. Bei dem in jedem Fall erreichten Gestationsalter von mehr als 30 Wochen zeigen sowohl die Geburtslänge als auch das Geburtsgewicht keine Abweichung von mehr als -2,5 SD von den von Niklasson et. al (1991) (80) aufgestellten Normwerten. Die Körpergröße orientiert sich an der Referenz von Karlberg (64), die zur Bestimmung von IGF-I und IGFBP-3 benutzten RIAs sind den Tübinger Analyseverfahren vergleichbar (14); die angegebenen Serumspiegel basieren jeweils auf intern erstellten Normwerten (55). Eine weitgehende Übereinstimmung der Patientendaten beider Studien ergibt sich hinsichtlich des Gestationsalters, des durchschnittlichen Alters zu Therapiebeginn als auch der Abweichung des Geburtsgewichts von der Norm bei gleicher zugrundeliegender Referenz (80). Der gewünschte Effekt der hGH-Substitution äußert sich innerhalb der zwei Patientengruppen in dem jährlichen mittleren Aufholwachstum (ausgedrückt als SDS), welches in dem schwedischen Kollektiv während des ersten Jahres der Behandlung etwas ausgeprägter ist als bei den Tübinger Patienten (jeweils hoch signifikanter Anstieg im ersten Jahr ($p < 0,001$)). Der Größenanstieg ist in beiden Studien in den darauffolgenden zwölf Monaten geringer, liegt aber jeweils in Bezug auf die Annäherung an die Normpopulation während den betrachteten zwei Jahren in einer vergleichbaren Größenordnung von ca. $\Delta\text{SDS} = +1,0$. Im direkten Vergleich sind sowohl die IGF-I- als auch die IGFBP-3-Serumspiegel der 50 in Tübingen behandelten Patienten erheblich erniedrigt. Dies ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Anwendung unter-

schiedlicher Normwerttabellen zurückzuführen (Umea/Göteborg: (55); Tübingen: (91)). Wenngleich die Konzentrationsanstiege beider Parameter in den ersten drei Monaten der hGH-Applikation in beiden Kollektiven vergleichbar sind, so nehmen diese in den folgenden 21 Monaten bei den Patienten in Umea/Göteborg trotz höherer hGH-Dosis gegenüber der Tübinger Patientengruppe deutlich niedrigere Werte an. Den Überblick gibt Tab. 68 wieder.

Vergleich der Studien	Einheit	Schwedisches Kollektiv (0,1 IE hGH/kg/Tag)	Gruppen 1+3 (jeweils ca. 0,07 IE hGH/kg/Tag)
Anzahl Patienten	[Anzahl]	n=193 bzw. n=128**	n=50 bzw. n=45*
Geburtsgröße	[SDS]	-0,9 ± 0,9	0,1 ± 1,1
Geburtsgewicht	[SDS]	-0,6 ± 0,9	-0,6 ± 1,1
Gestationsalter	[Wochen]	39,2 ± 1,8	39,5 ± 2,4
Alter zu Therapiebeginn (MW)	[Jahre]	8,9 ± 2,8	8,8 ± 3,7
Zielgröße⁺ bzw. midparental height⁺⁺	[SDS]	n. Karlberg et al. (66): -0,9 ± 0,8 ⁺⁺	n. Pr (86): -0,3 ± 1,0 ⁺ n. Ta/Wh (124): 0,2 ± 1,0 ⁺
Körpergröße zu Therapiebeginn	[SDS]	n. Karlberg (64): -2,7 ± 0,7	n. Pr (86): -2,7 ± 1,2 n. Ta/Wh (124): -2,1 ± 1,1
nach 1 Jahr		-1,9 ± 0,7	-2,1 ± 1,3 -1,5 ± 1,2
nach 2 Jahren		-1,6 ± 0,8 ^{**}	-1,7 ± 1,2* -1,2 ± 1,2*
IGF-I	[SDS]	n. Jansson et al. (55):	n. Ranke und Schweizer et al. (91):
zu Therapiebeginn		-1,4 ± 1,2	-3,0 ± 1,8
nach 3 Monaten		0,2 ± 1,0	-1,4 ± 1,8
nach 1 Jahr		0,4 ± 1,2	-0,8 ± 1,5
nach 2 Jahren		0,3 ± 1,2 ^{**}	-0,3 ± 1,6*
IGFBP-3	[SDS]	n. Jansson et al. (55):	n. Ranke und Schweizer et al. (91):
zu Therapiebeginn		-1,1 ± 1,2	-2,0 ± 1,5
nach 3 Monaten		0,2 ± 1,0	-0,9 ± 1,2
nach 1 Jahr		0,3 ± 1,1	-0,7 ± 1,2
nach 2 Jahren		0,4 ± 1,1 ^{**}	-0,4 ± 1,0*

Tab. 68: Vergleich der Studie aus Umea/Göteborg mit der vorliegenden Studie:
Mittelwerte der insgesamt 193 Patienten der schwedischen Studie (linke Spalte) und den 50 in der Universitätskinderklinik Tübingen behandelten Patienten (Gruppen 1+3; rechte Spalte)

* Patienten mit insgesamt dreijähriger Therapie (n=45);

** Patienten mit zweijähriger Therapie (n=128);

+ s. unter Punkt 2.2.2;

++ Berechnung: $(\text{SDS [Größe (Mutter)]} + \text{SDS [Größe (Vater)])} / 2$

4.2.5 Zusammenhang der alkalischen Phosphatase-Änderung im Serum und der Wachstumsgeschwindigkeit während den einzelnen Therapieabschnitten

In diesem Abschnitt sind jeweils die gruppenspezifischen Verläufe des Mittelwerts und des Medians von Δ AP und der Änderung der Größenzunahme für die ein- (Fig. 81, 83 und 85) und die dreijährige Wachstumshormontherapie (Fig. 82, 84 und 86) graphisch aufgetragen. Untersucht wird das Verhalten der beiden Untersuchungsgrößen in den Intervallen 0-0,25 und 0,25-0,5 Jahre sowie in den anschließenden Intervallen mit einer jeweiligen Dauer von einem halben Jahr. Am Ende des einzelnen Intervalls ist die Änderung als Symbol dargestellt (Raute bzw. Punkt). Die Gesamtänderung der alkalischen Phosphatase und der Körpergröße ergibt sich als Summe der Änderung im Einzelintervall.

In allen drei Gruppen wird der stärkste Anstieg der alkalischen Phosphatase im ersten Vierteljahr bei gleichzeitigem Maximum des Größenanstiegs deutlich. Weiterhin ist den Gruppen die gleichzeitige mittlere Abnahme der beiden Untersuchungsgrößen in den folgenden drei Monaten gemein, mit einem im Mittel jeweils ausgeprägteren Abfall der alkalischen Phosphatase. In diesem Zeitraum unterscheidet sich die Änderung des mittleren Größengewinns zwischen den einzelnen Patientengruppen nur unwesentlich, bezogen auf die alkalische Phosphatase besteht der höchste mittlere Rückgang bei den ISS-Patienten und den Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs. In der zweiten Hälfte des ersten Therapiejahres steigt die mittlere Körpergröße in allen drei Gruppen weiter an. Allerdings erreicht der Zuwachs der Körpergröße pro vierteljährlichem Zeitintervall im Mittel nicht das in den ersten drei Monaten zu beobachtende Ausmaß. Ein in diesen sechs Monaten analoges Verhalten zeigt sich in den wieder ansteigenden Mittelwerten der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase

(Gruppen 2 und 3), wobei in Gruppe 1 die Ausnahme in Form eines weiterhin stattfindenden Rückgangs der AP-Zunahme besteht. In den ersten zwölf Monaten korreliert der Verlauf der Änderung der AP-Serumkonzentration in den entsprechenden Zeitintervallen innerhalb der drei Gruppen weitgehend mit der Entwicklung der Körpergröße. Im zweiten und dritten Jahr der hGH-Substitution nimmt der Größenzuwachs in Gruppe 1 insgesamt stärker ab als dies in den Gruppen 2 und 3 der Fall ist; mit Ausnahme der Gruppe 2 setzt diese kontinuierliche Abnahme bereits nach dem ersten Jahr der Behandlung ein. Abweichend von der im Gruppenvergleich relativ einheitlichen Entwicklung der Wachstumsgeschwindigkeit lassen sich anhand der Fig. 82, 84 und 86 ab dem zweiten Jahr uneinheitliche Verläufe in Bezug auf die Änderung der AP-Serumkonzentration ausmachen: die stark ausgeprägten Abnahmen der alkalischen Phosphatase werden in den Gruppen 1 und 2 durch einen deutlichen Anstieg in der zweiten Hälfte des zweiten (Gruppe 1) bzw. in der ersten Hälfte des dritten Behandlungsjahres (Gruppe 2) unterbrochen, während bei den ISS-Patienten und den Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs die relativ geringe Schwankungsbreite der AP-Änderung auffällt. Aus diesen Angaben kann man schlussfolgern, dass v. a. im ersten Jahr der dreijährigen Beobachtungsperiode die alkalische Phosphatase mit der Größenzunahme ansteigt und in den darauffolgenden Therapieabschnitten (zweites und drittes Jahr) auf ein nicht konformes Verhalten der AP- und der Körpergrößenänderung sowohl gruppenintern als auch im direkten Gruppenvergleich geschlossen werden kann.

Einen genaueren Überblick der Korrelation der Änderung der alkalischen Phosphatase und der Wachstumsgeschwindigkeit vermitteln die Fig. 87, 88 und 89. Berücksichtigt wird das individuelle Verhalten des AP-Serumspiegels und dessen Auswirkung auf den Größengewinn im ersten, zweiten und dritten Jahr der Wachstumshormonbehandlung (s. hierzu 3.7.1.4 bis 3.7.1.6 und 3.7.2.3 bis 3.7.2.8).

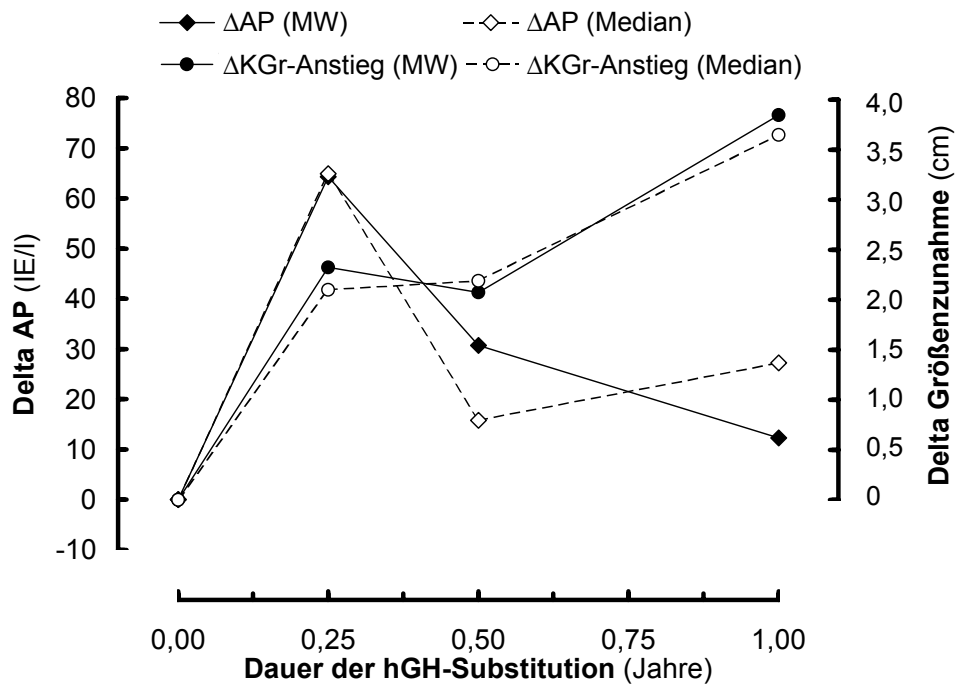


Fig. 81: Korrelation der AP-Änderung im Serum und der KGr-Änderung unter hGH-Substitution für die Dauer von 1 Jahr bei **Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD** [n (Ju)=10, n (Mä)=10]

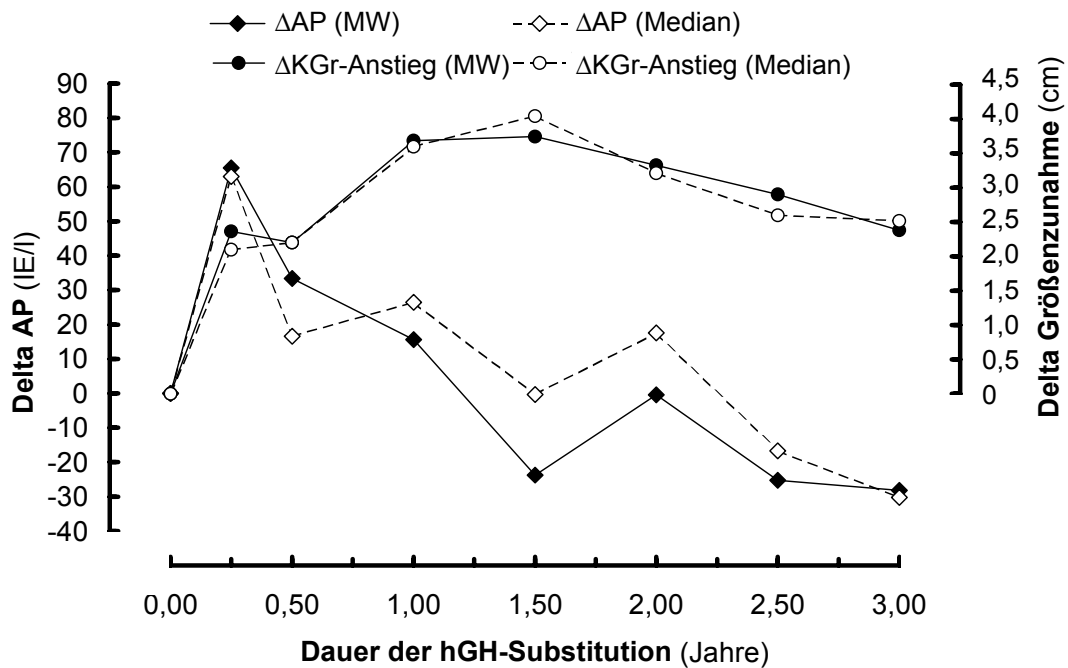


Fig. 82: Korrelation der AP-Änderung im Serum und der KGr-Änderung unter hGH-Substitution für die Dauer von 3 Jahren bei **Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD** [n (Ju)=7, n(Mä)=10]

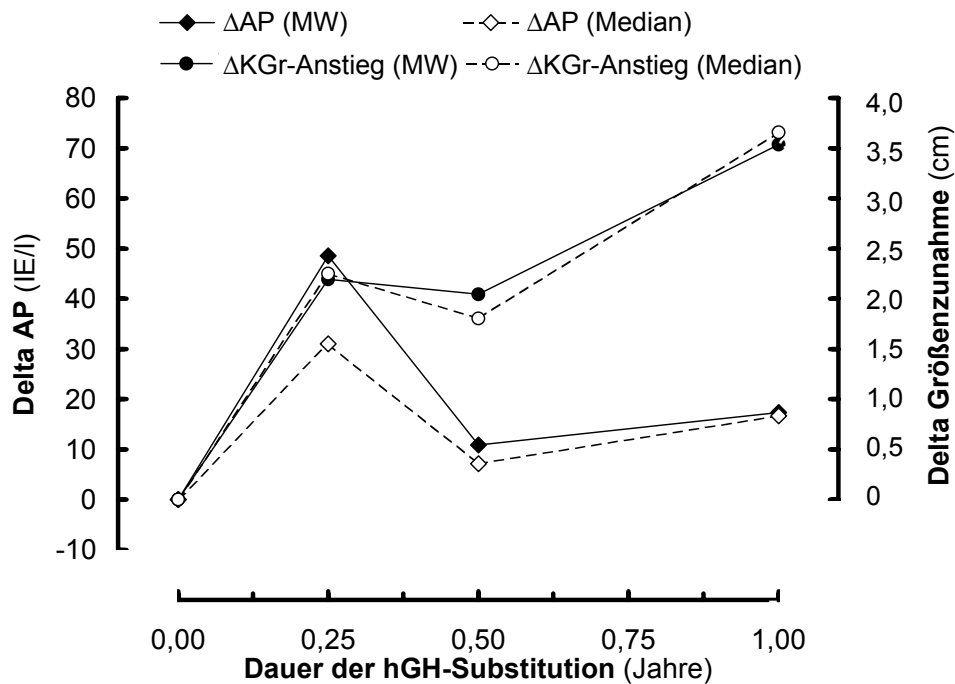


Fig. 83: Korrelation der AP-Änderung im Serum und der KGr-Änderung unter hGH-Subst. für die Dauer von 1 J. bei Pat. mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom [n (Ju)=14, n (Mä)=6]

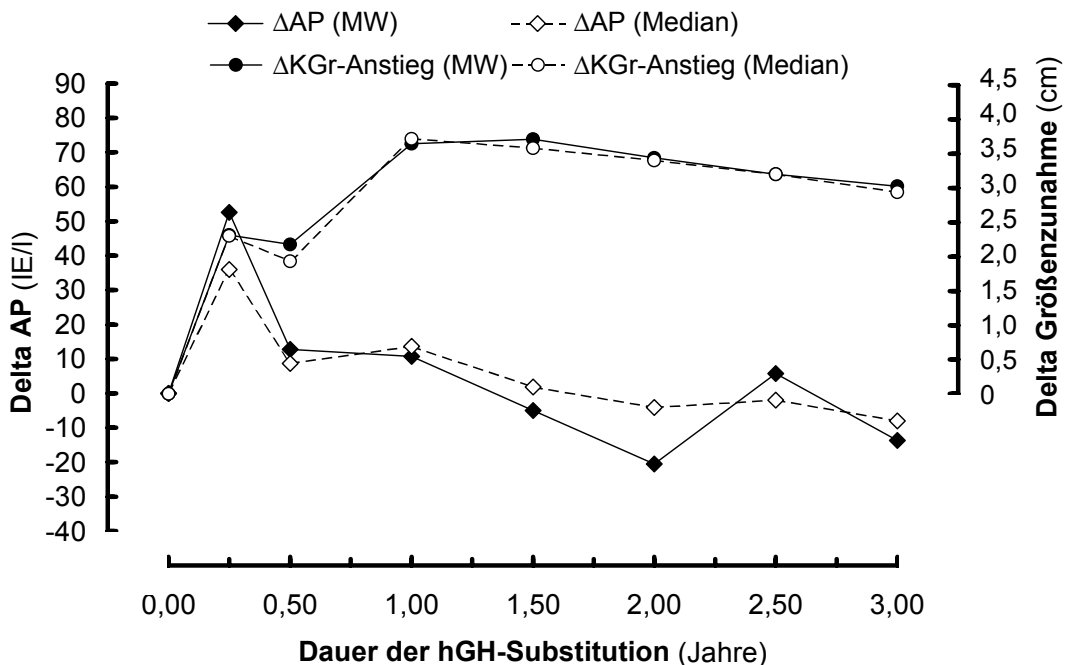


Fig. 84: Korrelation der AP-Änderung im Serum und der KGr-Änderung unter hGH-Subst. für die Dauer von 3 J. bei Pat. mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom [n (Ju)=12, n (Mä)=6]

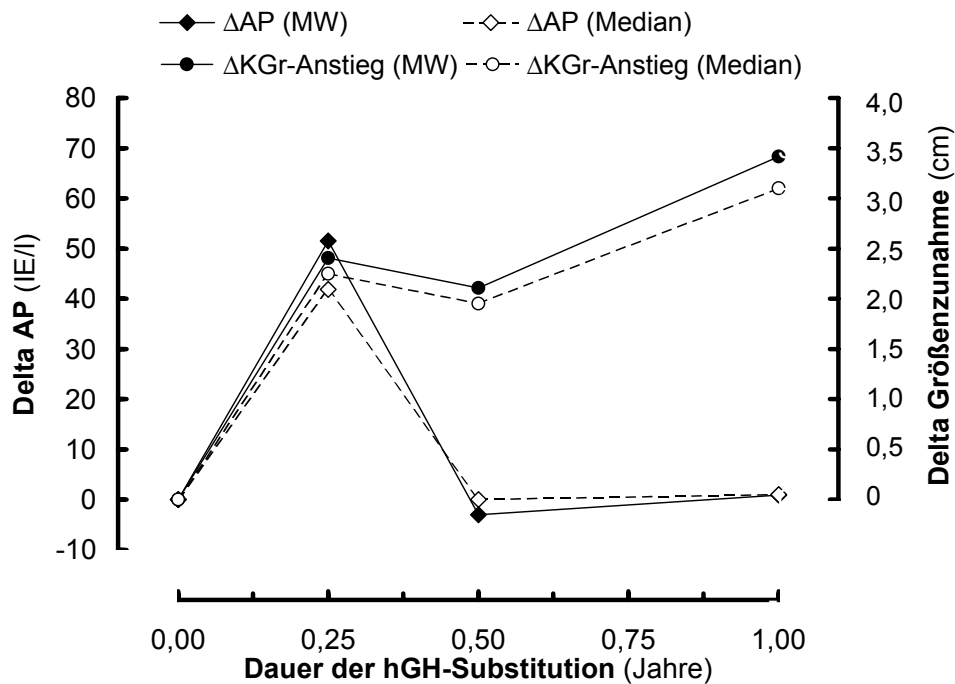


Fig. 85: Korrelation der AP-Änderung im Serum und der KGr-Änderung unter hGH-Substitution für die Dauer von 1 Jahr bei **ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs** [n (Ju)=21, n (Mä)=9]

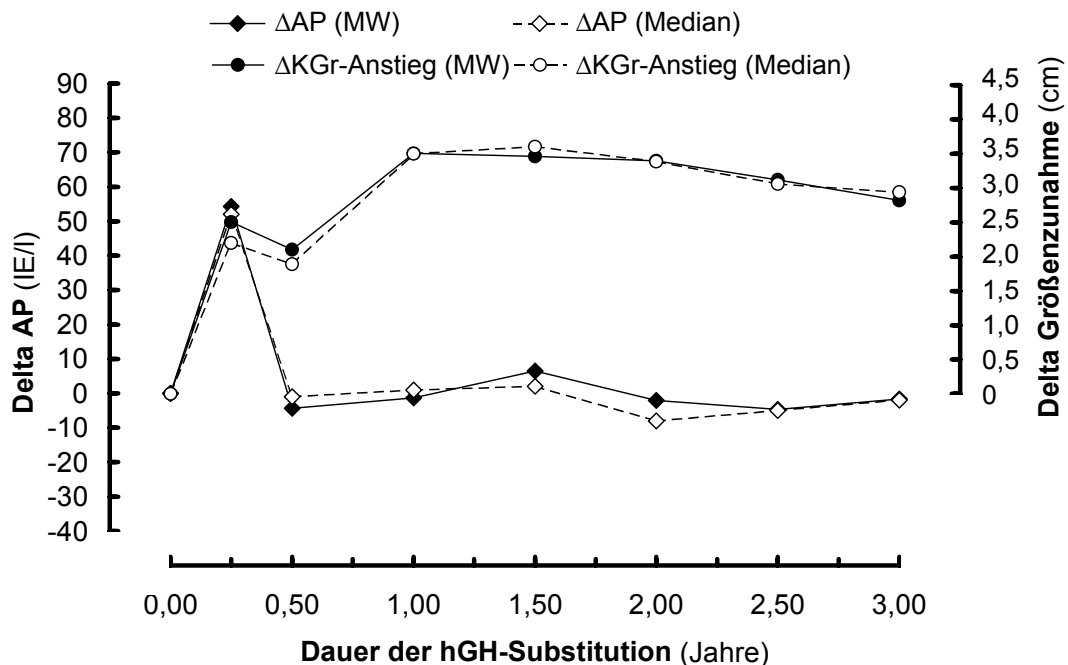


Fig. 86: Korrelation der AP-Änderung im Serum und der KGr-Änderung unter hGH-Substitution für die Dauer von 3 Jahren bei **ISS-Patienten und Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs** [n (Ju)=17, n(Mä)=8]

Fig. 87: Korrelation der Änderung der alkalischen Phosphatase (AP) im Serum und der Wachstumsgeschwindigkeit bei den Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD

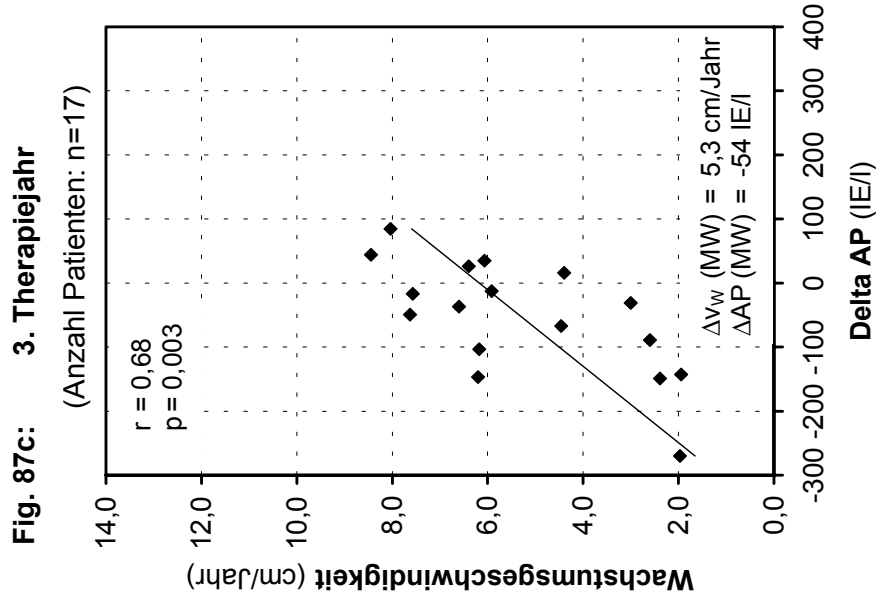
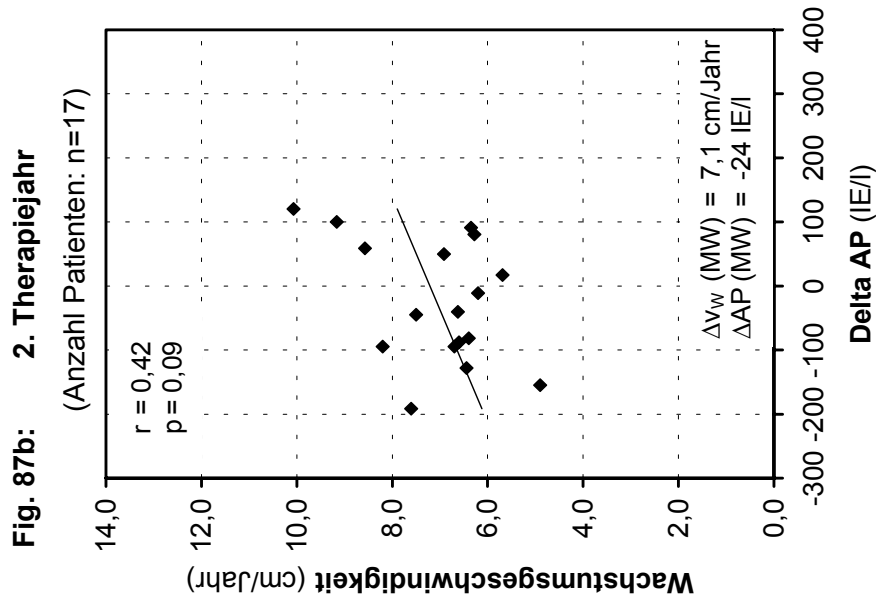
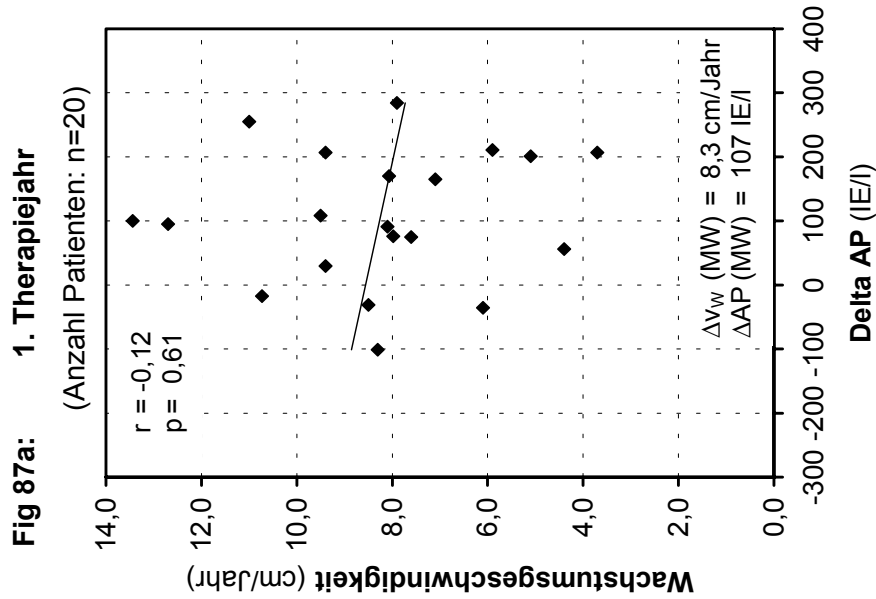


Fig. 88: Korrelation der Änderung der alkalischen Phosphatase (AP) im Serum und der Wachstumsgeschwindigkeit bei den Patienten mit Kleinwuchs bei intrauteriner Wachstumsretardierung (IUGR), Silver-Russell- oder Noonan-Syndrom

Fig 88a: 1. Therapiejahr

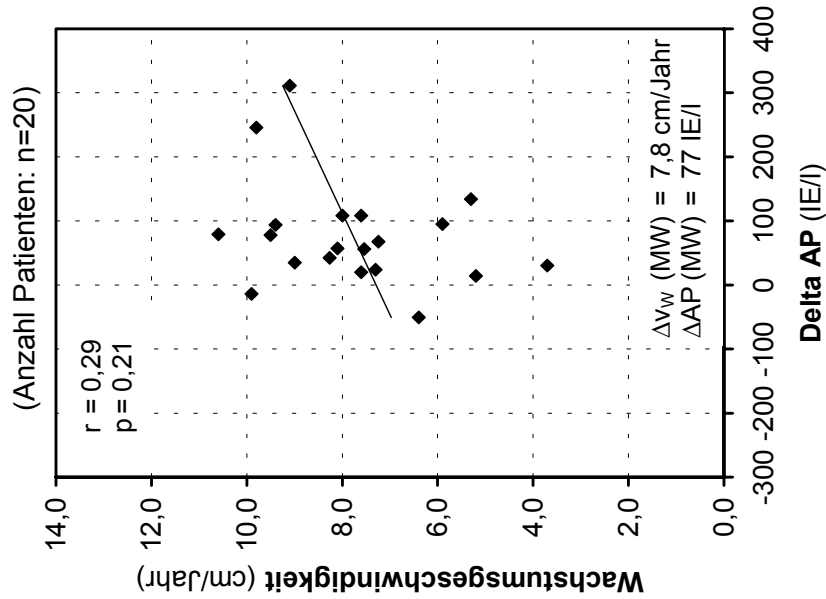


Fig. 88b: 2. Therapiejahr

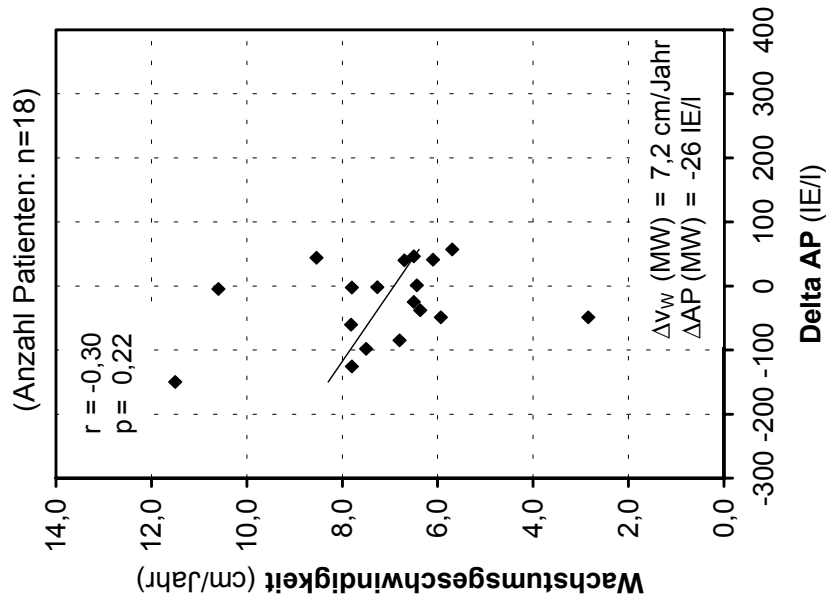


Fig. 88c: 3. Therapiejahr

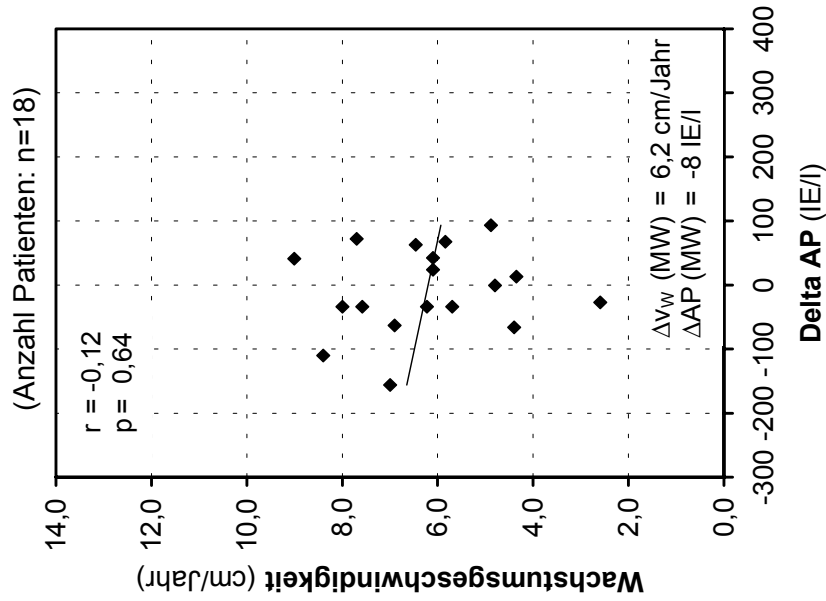
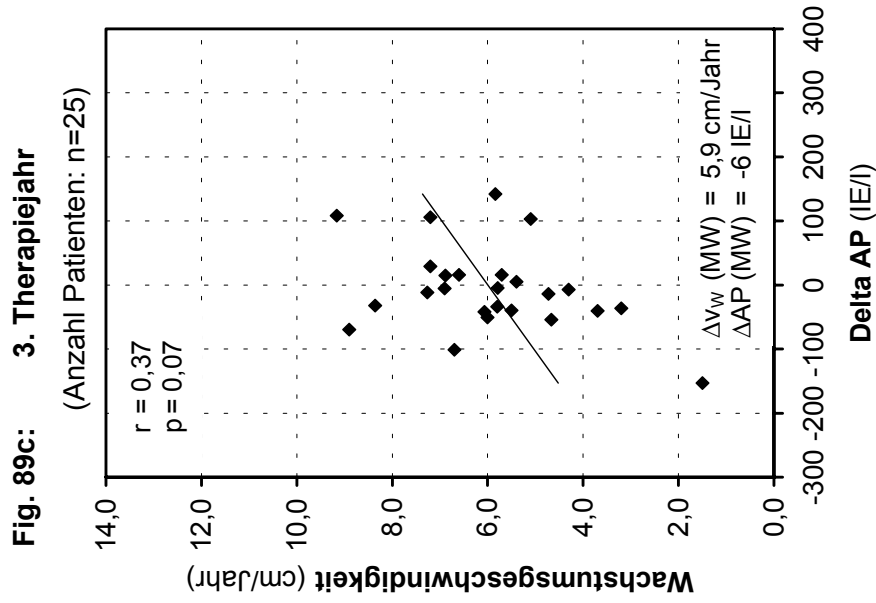
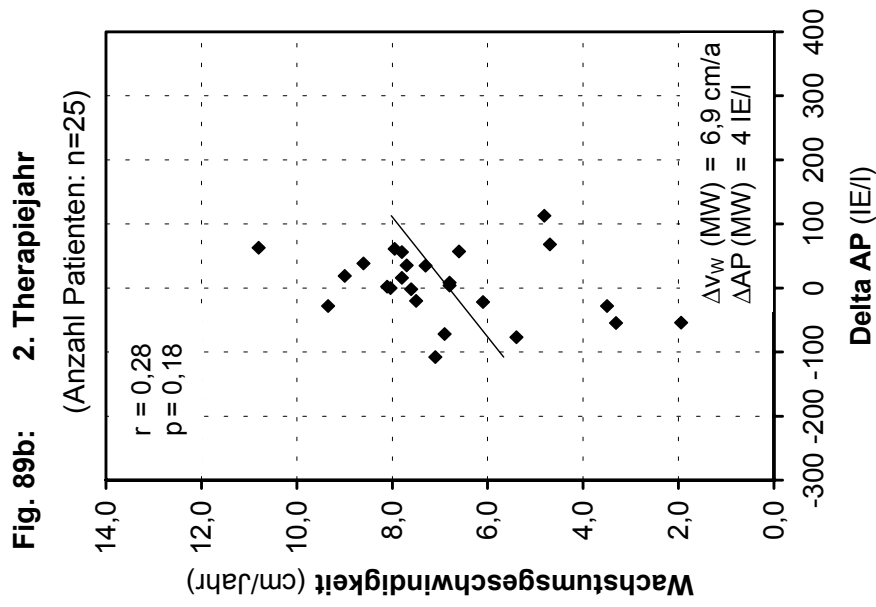
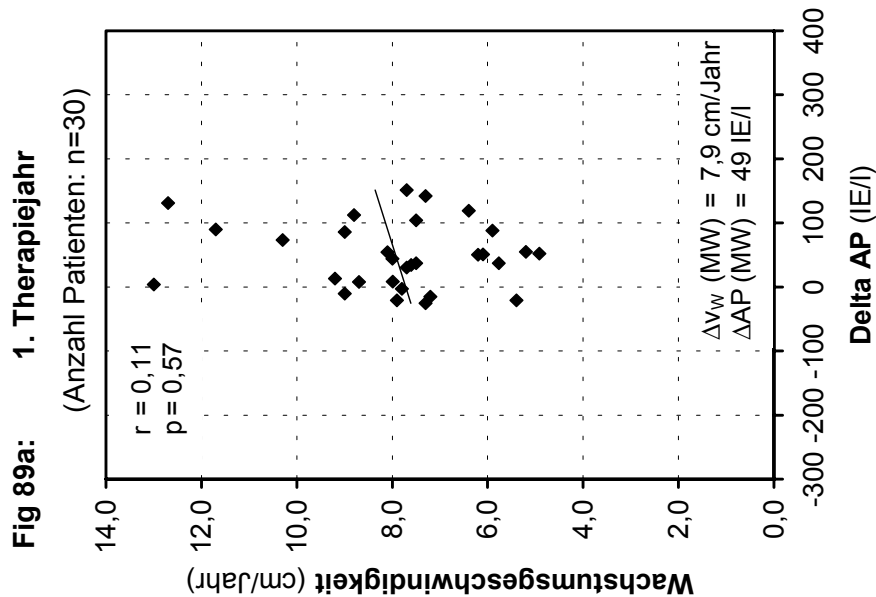


Fig. 89: Korrelation der Änderung der alkalischen Phosphatase (AP) im Serum und der Wachstumsgeschwindigkeit bei den ISS-Patienten und den Patienten mit nicht klassifizierbarem Kleinwuchs



5 Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Studie belegt folgende Konsequenzen einer therapeutischen Anwendung von synthetischem humanem Wachstumshormon bei Kindern und Jugendlichen mit defizientem Körperlängenwachstum:

Die folgenden Punkte formulieren die Ergebnisse für jede der drei Patientengruppen:

- ☞ Die Wachstumshormontherapie wirkt sich günstig auf die hier vorgestellte unterschiedliche Ätiologie des Kleinwuchses aus. Dies betrifft sowohl organische Anomalien als auch diverse mit Kleinwuchs assoziierte Krankheiten (IUGR, Silver-Russell- und Noonan-Syndrom) sowie ungeklärte Gesichtspunkte der Wachstumsretardierung (ISS).
- ☞ Die ersten drei Therapiemonate unter hGH-Substitution gehen einher mit einem sehr signifikanten bis hoch signifikanten Anstieg der Serumspiegel des Wachstumshormon-Mediators IGF-I und dessen Bindungsprotein IGFBP-3 als auch der alkalischen Phosphatase gegenüber den prätherapeutischen Messwerten. Die Entwicklung dieser Parameter korreliert positiv mit der Zunahme der Körpergröße.
- ☞ Die jeweils schnellste und höchste Zunahme von IGF-I, IGFBP-3 und AP während dem drei Jahre dauernden Beobachtungszeitraum verzeichnet das erste Jahr der Wachstumshormontherapie, von dem insbesondere das erste Quartal hervorzuheben ist. In diesem Zeitraum ist auch das schnellste mittlere Aufholwachstum der Patienten zu beobachten.
- ☞ Hinsichtlich IGF-I beträgt der aus den drei Jahren insgesamt errechnete Anstieg mehr als zwei Standardabweichungen (im Mittel: +2,18 bis +2,61 SD).
- ☞ Über die Zeitspanne von drei Jahren nehmen die IGFBP-3-Konzentrationen im Vergleich zu denjenigen von IGF-I weniger stark zu und unterscheiden sich zwischen den drei Gruppen in ihren mittleren Gesamtzunahmen (von +1,32 bis +1,37 SD) nur unwesentlich.
- ☞ Der Anstieg der alkalischen Phosphatase kommt durch eine Anregung des Knochenstoffwechsels durch Wachstumshormon zustande

Weitere Schlussfolgerungen:

☞ Den höchsten Zuwachs der Körpergröße während den drei Jahren unter Wachstumshormontherapie weist die Gruppe der Patienten mit Kleinwuchs bei organischem GHD auf. Allerdings liegt das mittlere Alter von 11,5 Jahren dieser Gruppe zu Therapiebeginn mit ungefähr drei bzw. vier Jahren deutlich über demjenigen der Gruppen 2 bzw. 3, innerhalb derer bei einem Großteil der Patienten der pubertäre Wachstumsschub noch bevorsteht. Diesen beiden Patientengruppen ist ein in dem dreijährigen Zeitraum vergleichbarer Größengewinn gemein.

☞ Ein in dieser Hinsicht vergleichbares Verhalten lassen die Serumspiegel der alkalischen Phosphatase erkennen.

☞ Je niedriger die Serumspiegel von IGF-I und IGFBP-3 zu Beginn der Therapie sind, desto effizienter spiegelt sich die Wachstumshormontherapie wieder, was sich in einer jeweils höheren Annäherung der beiden Parameter an die altersentsprechenden Normwerte mit entsprechender Konsequenz auf das Aufholwachstum ausdrückt. Derartige Erkenntnisse können für die Serumspiegel der alkalischen Phosphatase nicht bestätigt werden.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie erweisen sich IGF-I wie auch IGFBP-3 neben den heutzutage gebräuchlichen Tests zur Bestimmung von Wachstumshormon als unverzichtbare Indikatoren sowohl bei der Diagnostik als auch der Therapie des Kleinwuchses. Da die alkalische Phosphatase ebenfalls unter dem Einfluss des Wachstumshormon-Haushalts steht, kann dieser Parameter als Komplement zur Aufklärung unklarer Befundkonstellationen herangezogen werden. Trotzdem ist der Schluss einer uneingeschränkt gesicherten, auf diese Methoden zurückgreifenden Diagnostik, angesichts der multifaktoriellen Genese des Kleinwuchses nicht zulässig. Auch wenn vor diesem Hintergrund das praktische Vorgehen mit oftmals beschwerlichen Erfahrungen der jungen Patienten verbunden ist, berechtigt das therapeutische Vorgehen in Form der Anwendung von synthetischem humanem Wachstumshormon und der dadurch hervorgerufenen verhältnismäßig hohen Wachstumsrate und dem seltenen Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen nicht nur der Beibehaltung der gegenwärtigen, sondern auch der Optimierung zukünftiger Therapiebestrebungen.

Literaturverzeichnis

- 1 Adan, L., Souberbielle, J.-C., Brauner, R. (1994) Diagnostic Markers of Permanent Idiopathic Growth Hormone Deficiency; *J Clin Endocrinol Metab* **78**: 353-358
- 2 Albertsson-Wikland, K., Wennergren, G., Wennergren, M., Vilbergsson, G., Rosberg, S. (1993) Longitudinal follow-up of growth in children born small for gestational age. *Acta Paediatr* **82**: 438-443
- 3 Albertsson-Wikland, K. und Rosberg, S. (1993) Methoden zur Evaluierung der Spontansekretion von Wachstumshormon, 87-115. In: Endokrinologische Funktionsdiagnostik im Kindes- und Jugendalter, hrsg. von M.B. Ranke. *J & J Verlag, Mannheim*
- 4 Andersson, A.M., Ørskov, H., Ranke, M.B., Shalet, S., Skakkebaek, N.E.: Interpretation of GH Provocative Tests: Comparison of Cut-off Values in four European Laboratories. Cut-off Values in GH Provocative Tests. (unveröffentlichte Befunde)
- 5 Ballard, J., Baxter, R., Binoux, M., Clemmons, D., Drop, S., Hall, K., Hintz, R., Rechler, M., Rutanen, E., Schwander, J. (1989) On the nomenclature of the IGF binding proteins. *Acta Endocrinol (Copenh)* **121**: 751-752
- 6 Baumann, G., Stolar, M.W., Amburn, K., Barsano, C.P., De Vries, B.C. (1986) A specific growth hormone-binding protein in human plasma: initial characterization. *J Clin Endocrinol Metab* **62**: 134-141
- 7 Baxter, R.C. (1988) Characterization of the acid-labile subunit of the growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein complex. *J Clin Endocrinol Metab* **67**: 265-272
- 8 Baxter, R.C. and Martin, J.L. (1986) Radioimmunoassay of growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein in human plasma. *J Clin Invest* **78**: 1504-1512
- 9 Bayley, N. and Pinneau, S. (1952) Tables for predicting adult height from skeletal age. *J Pediatr* **40**: 423-441
- 10 Beshyah, S.A., Anyaoku, V., Nithyanathan, R., Sharp, P., Jahnston, D.G. (1991) The effect of subcutaneous injection sites on absorption of human growth hormone: abdomen versus thigh. *J Clin Endocrinol* **35**: 409-412

- 11 Bierich, J.R. (1986) Treatment of Pituitary Dwarfism with Biosynthetic Growth Hormone. *Acta Paediatr Scand* (Suppl) **325**: 13-18
- 12 Birch, J.M. (1988) Manchester Children's Tumour Registry 1954-1970 and 1971-1983, 299-304. In: Parkin, D.M., Stiller, C.A., Draper, G.J., Bieber, C.A., Terracini, B., Young, J.L. (eds) International incidence of childhood cancer. *IARC Scientific Publications*, Lyon
- 13 Blethen, S.L., Baptista, J., Kuntze, J., Foley, T., Lafranchi, S., Johanson, A. (1997) Adult height in growth hormone (GH)-deficient children treated with biosynthetic GH. *J Clin Endocrinol Metab* **82**: 418-420
- 14 Blum, W.F. and Breier, B.H. (1994) Radioimmunoassays for IGFs and IGFBPs. *Growth Regul* **4**: 11-19
- 15 Blum, W.F. (1993) Insulinähnliche Wachstumsfaktoren und ihre Bindungsproteine, 116-133. In: Endokrinologische Funktionsdiagnostik im Kindes- und Jugendalter, hrsg. von M.B. Ranke. *J & J Verlag*, Mannheim
- 16 Blum, W.F., Gallagher, B., Ranke, M.B. (1992) An IGFBP-blocked IGF-I RIA that Measures what it Pretends to Measure: IGF-I. 74th Annual Meeting of the American Endocrine Society: p. 293 (Abstract)
- 17 Blum, W.F. (1991) Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins in chronic renal failure: evidence for reduced secretion of IGFs. *Acta Paediatr Scand* (Suppl) **379**: 24-31
- 18 Blum, W.F. and Ranke, M.B. (1991) Plasma IGFBP-3-levels as clinical indicators, 381-393. In: Spencer, E.M. (ed.) Modern Concepts of Insulin-Like Growth Factors. *Elsevier*, New York
- 19 Blum, W.F., Ranke, M.B., Kietzmann, K., Gauggel, E., Zeisel, H.J., Bierich, J.R. (1990) A Specific Radioimmunoassay for the Growth Hormone-Dependent Somatomedin-Binding Protein: Its Use for Diagnosis of GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* **70**: 1292-1298
- 20 Blum, W.F. and Ranke, M.B. (1990) Use of insulin-like growth factor-binding protein 3 for the evaluation of growth disorders. *Horm Res* (Suppl 4) **33**: 31-37
- 21 Blum, W.F., Ranke, M.B., Kietzmann, K., Tönshoff, B., Mehls, O. (1989) Excess of IGF-binding proteins in chronic renal failure: evidence for relative GH resistance and inhibition of somatomedine activity, 93-101. In: Drop, S.L.S., Hintz, R.L. (eds.) Insulin-like growth factor binding proteins. *Excerpta Medica*, Amsterdam

- 22 Boguszewski, M., Jansson, C., Rosberg, S., Albertsson-Wikland, K. (1996) Changes in serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 levels during growth hormone treatment in prepubertal short children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* **81**: 3902-3908
- 23 Bougnères, P.F. (1993) Growth hormone effects on carbohydrate and lipid metabolism in childhood. *Horm Res* **40**: 31-33
- 24 Celniker, A.C., Chen, A.B., Wert Jr., R.M., Sherman, B.M. (1989) Variability in the quantitation of circulating growth hormone using commercial immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* **68**: 469-476
- 25 Chatelain, P., Job, J.C., Blanchard, J., Ducret, J.P., Oliver, M., Sagnard, L., Vanderschueren-Lodeweyckx, M. (1994) Dose-dependent catch-up growth after 2 years of growth hormone treatment in intrauterine growth-retarded children. Belgian and French pediatric clinics and Sanofi-Choay (France). *J Clin Endocrinol Metab* **78**: 1454-1460
- 26 Clemmons, D.R., Underwood, L.E., Ridgway, E.C., Kliman, B., Van Wyk, J.J. (1981) Hyperprolactinemia is associated with increased immunoreactive somatomedin C in hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* **52**: 731-735
- 27 Cole, T.J., Freeman, J.V., Preece, M.A. (1995) Body mass index reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* **73**: 25-29
- 28 Counts, D.R., Gwirtsman, H., Carlsson, L.M.S., Lesem, M., Cutler, G.B. (1992) The Effect of Anorexia Nervosa and Refeeding on Growth Hormone-Binding Protein, the Insulin-Like Growth Factors, and the IGF-Binding Proteins. *J Clin Endocrinol Metab* **75**: 762-767
- 29 D'Ercole, A.J., Stiles, A.D., Underwood, L.E. (1984) Tissue concentrations of somatomedin C: further evidence for multiple sites of synthesis and paracrine or autocrine mechanisms of action. *Proc Natl Acad Sci USA* **81**: 935-939
- 30 Donaldson, D.L., Pan, F., Hollowell, J.G., Stevenson, J.L., Gifford, R.A., Moore, W.V. (1991) Reliability of Stimulated and Spontaneous Growth Hormone Levels for Identifying the Child with Low GH Secretion. *J Clin Endocrinol Metab* **72**: 647-652
- 31 El Atiq, F., Garrouste, F., Remacle-Bonnet, M., Sastre, B., Pommier, G. (1994) Alterations in serum levels of Insulin-like growth factors and Insulin-like growth factor binding proteins in patients with colorectal cancer. *Int J Cancer* **57**: 491-497

- 32 Epstein, E., Kiechle, F.L., Artiss, J.D., Zak, B. (1986) The clinical use of alkaline phosphatase enzymes. *Clin Lab Med* **6**: 491-505
- 33 Fredriks, A.M., Van Buuren, S., Burgmeijer, R.J., Meulmeester, J.F., Beuker, R.J., Brugman, E., Roede, M.J., Verloove-Vanhorick, S.P., Wit, J.M. (2000) Continuing positive secular growth change in The Netherlands 1955-1997. *Pediatr Res* **47**: 316-323
- 34 Freeman, J.V., Cole, T.J., Chinn, S., Jones, P.R.M., White, E.M., Preece, M.A. (1990) Cross-sectional stature and weight reference curves for the UK. *Arch Dis Child* **73**: 17-24
- 35 Furlanetto, R.W., Underwood, L.E., Van Wyk, J.J., D'Ercole, A.J. (1977) Estimation of somatomedin-C levels in normals and patients with pituitary disease by radioimmunoassay. *J Clin Invest* **60**: 648-657
- 36 Girard, J. und Mullis, P. (1982) Hypothalamus-Hypophysen-System, 27-48. In: Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters, hrsg. von H. Stolecke. *Springer Verlag, Berlin*
- 37 Goeddel, D.V., Heyneker, H.L., Hozumi, T. et al. (1979) Direct expression in *Escherichia coli* of a DNA sequence coding for human growth hormone. *Nature* **281**: 544-548
- 38 Gourmelen, M., Girard, F., Binoux, M. (1982) Serum somatomedin/insulin-like growth factor (IGF) and IGF carrier levels in patients with Cushing's syndrome or receiving glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metab* **54**: 885-891
- 39 Granada, M.L., Sanmartí, A., Lucas, A., Salinas, I., Carrascosa, A., Foz, M., Audí, L. (1990) Assay-Dependent Results of Immunoassayable Spontaneous 24-Hour Growth Hormone Secretion in Short Children. *Acta Paediatr Scand* (Suppl) **370**: 63-70
- 40 Guevara-Aguirre, J., Rosenbloom, A.L., Vaccarello, M.A., Fielder, P.J., de la Vega, A., Diamond Jr., F.B., Rosenfeld, R.G. (1991) Growth Hormone Receptor Deficiency (Laron Syndrome): Clinical and Genetic Characteristics. *Acta Paediatr Scand* (Suppl) **377**: 96-103
- 41 Gustafsson, J. (1989) Possible Metabolic Side Effects of High Dose Growth Hormone Treatment. *Acta Paediatr Scand* (Suppl) **362**: 50-55
- 42 Hagenäs, L. (1989) Clinical Tests as Predictors of Growth Response in GH Treatment of Short Normal Children. *Acta Paediatr Scand* (Suppl) **362**: 36-42

- 43 Hall, C.M., Gill, M.S., Foster, P., Pennells, L., Tillmann, V., Jones, J., Price, D.A., Clayton, P.E. (1999) Relationship between serum and urinary insulin-like growth factor-I through childhood and adolescence: their use in the assessment of disordered growth. *J Clin Endocrinol* **50**: 611-618
- 44 Hall, C.M., Westwood, M., Foster, P., Gill, M.S., Pennells, L., Tillmann, V., White, A., Clayton, P.E. (1998) Insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-1 isoforms and insulin-like growth factor 3: relationship to pubertal status. *Horm Res* **50**: 44
- 45 Harms, V. (1998) Biomathematik, Statistik und Dokumentation; 7. überarbeitete Auflage. *Harms Verlag*, Kiel-Mönkeberg
a) S. 33
b) S. 34
- 46 Hasegawa, Y., Hasegawa, T., Aso, T., Kotoh, S., Nose, O., Ohyama, Y., Araki, K., Tanaka, T., Saisyo, S., Yokoya, S., Nishi, Y., Miyamoto, S., Sasaki, N., Kurimoto, F., Stene, M., Tsuchiya, Y. (1994) Clinical Utility of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 in the Evaluation and Treatment of Short Children with Suspected Growth Hormone Deficiency. *Eur J Endocrinol* **131**: 27-32
- 47 Hauspie, R.C., Vercauteren, M., Susanne, C. (1996) Secular changes in growth. *Horm Res (Suppl 2)* **45**: 8-17
- 48 Herington, A.C. (1991) Insulin-like growth factors: biochemistry and physiology. *Ballière's Clin Endocrinol Metab* Vol. **5**, No. 4
- 49 Herington, A.C., Ymer, S., Stevenson, J. (1986) Identification and characterization of specific binding proteins for growth hormone in normal human sera. *J Clin Invest* **77**: 1817-1823
- 50 Hilfefunktionen in Microsoft® Excel 97™, 1985-1997
a) TTEST
b) Analysefunktion: Regression
- 51 Hindmarsh, P.C., Stanhope, R., Preece, M.A., Brook, C.G.D. (1990) Frequency of administration of growth hormone – an important factor in determining growth response to exogenous growth hormone. *Horm Res* **33**: 83-89
- 52 Hunter, W.M. and Greenwood, F.C. (1962) Preparation of iodine-131 labelled human growth hormone of high specific activity. *Nature* **194**: 495-496

- 53 Isley, W.L., Underwood, L.E., Clemmons, D.R. (1984) Changes in plasma somatomedin-C in response to ingestion of diets with variable protein and energy content. *J Parenter Enteral Nutr* **8**: 407-411
- 54 Isley, W.L., Underwood, L.E., Clemmons, D.R. (1983) Dietary components that regulate serum somatomedin-C concentrations in humans. *J Clin Invest* **71**: 175-182
- 55 Jansson, C., Andersson, E., Rosberg, S., Albertsson-Wikland, K. (1996) Proc of the 10th Int Congr of Endocrinol. 1996; p3-p49
- 56 Jaruratanasirikul, S., Leethanaporn, K., Pradutkanchana, S., Sriplung, H. (1999) Serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy Thai children and adolescents: relation to age, sex, and stage of puberty. *J Med Assoc Thai* **82**: 275-283
- 57 Jørgensen, J.O.L., Müller, N., Lauritzen, T., Alberti, K.G.M.M., Ørskov, H., Christiansen, J.S. (1990) Evening versus morning injections of growth hormone (GH) in GH-deficient patients: Effects on 24-hour patterns of circulating hormones and metabolites. *J Clin Endocrinol Metab* **70**: 207-214
- 58 Jørgensen, J.O.L., Flyvbjerg, A., Dinesen, J., Lund, H., Alberti, K.G.M.M., Ørskov, H., Christiansen, J.S. (1987) Serum profiles and short-term metabolic effect of pituitary and authentic biosynthetic human growth hormone in man. A double-blind crossover study. *Acta Endocrinol (Copenh)* **116**: 381-386
- 59 Joss, E., Zuppinger, K., Schwarz, H.P., Roten, H. (1983) Final height of patients with pituitary growth failure and changes in growth variables after long term hormonal therapy. *Pediatr Res* **17**: 676-679
- 60 Joss, E. (1989) Wachstums- und Entwicklungsstörungen, unter besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose, 333-359. In: Pädiatrie in Praxis und Klinik, hrsg. von K.-D. Bachmann, H. Ewerbeck, E. Kleihauer, E. Rossi, G. Stalder; 2. Auflage. *Georg Thieme Verlag*, Stuttgart, New York
- 61 Junqueira, L.C. und Carneiro, J. (1996) Histologie, übersetzt, überarbeitet und ergänzt von T.H. Schiebler; 4. Auflage. *Springer Verlag*, Berlin, Heidelberg, New York, S. 191
- 62 Juul, A., Dalgaard, P., Blum, W.F., Bang, P., Hall, K., Michaelsen, K.F., Muller, J., Skakkebaek, N.E. (1995) Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab* **80**: 2534-2542

- 63 Kamimura, T., Yoshida, T., Ito, S., Tashiro, T. (1994) Primary biliary cirrhosis: symptoms, laboratory data and diagnosis. *Nippon Rinsho* **52**: 246-250
- 64 Karlberg, J. (1989) On the construction of the infant-childhood-puberty growth standard. *Acta Paediatr Scand* (Suppl) **356**: 26-37
- 65 Karlberg, J., Fryer, J.G., Engström, I., Karlberg, P. (1987) Analysis of linear growth using a mathematical model. II. From 3 to 21 years of age. *Acta Paediatr Scand* (Suppl) **337**: 12-29
- 66 Karlberg, P., Taranger, J., Engström, I., Lichtenstein, H., Svennberg-Redegren, I. (1976) The somatic development of children in a Swedish urban community. *Acta Paediatr Scand* (Suppl) **258**: 7-76
- 67 Klapper, D.G., Svoboda, M.E., Van Wyk, J.J. (1983) Sequence analysis of somatomedin-C: Confirmation of identity with insulin-like growth factor-I. *Endocrinology (Baltimore)* **112**: 2215-2217
- 68 Krabbe, S., Christiansen, C., Rodbro, P., Transbol, I. (1980) Pubertal growth as reflected by simultaneous changes in bone mineral content and serum alkaline phosphatase. *Acta Paediatr Scand* **69**: 49-52
- 69 Kriström, B., Jansson, C., Rosberg, S., Albertsson-Wikland, K. (1997) Growth Response to Growth Hormone (GH) Treatment Relates to Serum Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) and IGF-Binding Protein-3 in Short Children with Various GH Secretion Capacities. *J Clin Endocrinol Metab* **82**: 2889-2898
- 70 Laron, Z. (1999) Natural history of the classical form of primary growth hormone (GH) resistance (Laron syndrome). *J Pediatr Endocrinol Metab* (Suppl 1) **12**: 231-249
- 71 Le Roith, D. (1992) Insulin-like growth factors in health and disease. *Ann Intern Med* **116**: 854-862
- 72 Lee, D.Y., Park, S.K., Yorgin, P.D., Cohen, P., Oh, Y., Rosenfeld, R.G. (1994) Alteration in insulin-like growth factor-binding proteins (IGFBPs) and IGFBP-3 protease activity in serum and urine from acute and chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* **79**: 1376-1382
- 73 Lee, P.D., Hintz, R.L., Sperry, J.B., Baxter, R.C., Powell, D.R. (1989) IGF binding proteins in growth-retarded children with chronic renal failure. *Pediatr Res* **26**: 308-315

- 74 Lesage, C., Walker, J., Landier, F., Chatelain, P., Chaussain, J.L., Bougnères, P.F. (1991) Near normalization of adolescent height with growth hormone therapy in very short children without growth hormone deficiency. *J Pediatr* **119**: 29-34
- 75 Lockitch, G., Halstead, A.C., Albersheim, S., MacCallum, C., Quigley, G. (1988) Age- and sex-specific pediatric reference intervals for biochemistry analytes as measured with the Ektachem-700 analyzer. *Clin-Chem* **34**: 1622-1625
- 76 Loesch, D.Z., Stokes, K., Huggins, R.M. (2000) Secular trend in body height and weight of Australian children and adolescents. *Am J Phys Anthropol* **111**: 545-556
- 77 Lum, G. (1995) Significance of low serum alkaline phosphatase activity in a predominantly adult male population. *Clin Chem* **41**: 515-518
- 78 Marin, G., Domene, H.M., Barnes, K.M., Blackwell, B.J., Cassorla, F.G., Cutler Jr., G.B. (1994) The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* **79**: 537-541
- 79 Mehls, O., Tönshoff, B., Blum, W.F., Heinrich, U., Seidel, C. (1990) Growth hormone and insulin-like growth factor I in chronic renal failure – pathophysiology and rationale for growth hormone treatment. *Acta Paediatr Scand* (Suppl) **370**: 28-34
- 80 Niklasson, A., Ericson, A., Fryer, J.G., Karlberg, J., Lawrence, C., Karlberg, P. (1991) An update of the Swedish reference standards for weight, length and head circumference at birth for given gestational age (1977-1981). *Acta Paediatr Scand* **80**: 756-762
- 81 Noonan, J.A. and Ehmke, D.A. (1963) Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr* **63**: 468-479
- 82 Ooi, G.T. (1990) Insulin-growth factor-binding proteins (IGFBPs): more than just 1, 2, 3. *Mol Cell Endocrinol* **71**: C39-C43
- 83 Ormarsdottir, S., Ljunggren, O.O., Mallmin, H., Olofsson, H., Blum, W.F., Loof, L. (2001) Circulating levels of insulin-like growth factors and their binding proteins in patients with chronic liver disease: lack of correlation with bone mineral density. *Liver* **21**: 123-128

- 84 Otten, B.J. and Noordam, K. (1999) Short stature in Noonan syndrome: demography and response to growth hormone treatment in KIGS, 269-280. In: Ranke, M.B., Wilton, P. (eds.) Growth hormone therapy in KIGS: 10 years' experience. *Barth Verlag*, Heidelberg, Leipzig
- 85 Peretz, A., Papadopoulos, T., Willems, D., Hotimsky, A., Michiels, N., Siderova, V., Bergmann, P., Neve, J. (2001) Zinc supplementation increases bone alkaline phosphatase in healthy men. *J Trace Elem Med Biol* **15**: 175-178
- 86 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. *Helv Paediatr Acta (Suppl)* **52**: 1-125
- 87 Preece, M. (1993) Human pituitary growth hormone and Creutzfeldt-Jakob disease. *Horm Res* **39**: 95-98
- 88 Pschyrembel (1994) Klinisches Wörterbuch mit klinischen Syndromen und Nomina Anatomica; 257. Auflage. *Walter de Gruyter Verlag*, Berlin, New York
- 89 Raben, M. (1958) Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone (Letter). *J Clin Endocrinol Metab* **18**: 901
- 90 Rajaram, S., Baylink, D.J., Mohan, S. (1997) Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: Regulation and functions. *Endocr Rev* **18**: 801-831
- 91 Ranke, M.B., Schweizer, R., Elmlinger, M.W., Weber, K., Binder, G., Schwarze, C.P., Wollmann, H.A. (2000) Significance of Basal IGF-I, IGFBP-3 and IGFBP-2 Measurements in the Diagnostics of Short Stature in Children. *Horm Res* **54**: 60-68
- 92 Ranke, M.B., Dorr, H.G., Stahnke, N., Partsch, C.J., Schwarz, H.P., Wollmann, H.A., Bettendorf, M., Hauffa, B.P. (2000) Therapy of growth deficiency with growth hormone. Developments 10 years after the introduction of recombinant growth hormone. *Monatsschrift Kinderheilkunde* **148**: 746-761
- 93 Ranke, M.B. and Price, D.A. (1999) Growth hormone treatment in children with malignant cranial tumours in KIGS, 159-174. In: Ranke, M.B., Wilton, P. (eds.) Growth hormone therapy in KIGS: 10 years' experience. *Barth Verlag*, Heidelberg, Leipzig
- 94 Ranke, M.B. (1996) Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res (Suppl 2)* **45**: 64-66
- 95 Ranke, M.B. (1995) Growth hormone therapy in children: when to stop? *Horm Res* **43**: 122-125

- 96 Ranke, M.B., Grauer, M.L., Kistner, K., Blum, W.F., Wollmann, H.A. (1995) Spontaneous adult height in idiopathic short stature. *Horm Res* **44**: 152-157
- 97 Ranke, M.B. (1994) The KIGS aetiology classification system, 51-61. In: Ranke, M.B., Gunnamson, R. (eds.) Progress in growth hormone therapy - 5 years of KIGS. *J & J Verlag*, Mannheim
- 98 Ranke, M.B. und Haber, P. (1993) Wachstumshormonstimulationstests, 70-86. In: Endokrinologische Funktionsdiagnostik im Kindes- und Jugendalter, hrsg. von M.B. Ranke. *J & J Verlag*, Mannheim
- 99 Ranke, M.B., Heidemann, P., Knupfer, C., Enders, H., Schalmtz, A.A., Bierich, J.R. (1988) Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr* **148**: 220-227
- 100 Refaie, M.O., Abo-Zaid, H., Gomma, N.A., Aboul-Enein, H.Y. (2000) Determination of urinary and serum beta-glucuronidase and alkaline phosphatase in various renal disease and kidney rejection transplanted patients. *Prep Biochem Biotechnol* **30**: 93-106
- 101 Riedl, S., Lebl, J., Kluge, M., Kreisinger, J., Simková, E., Kohlhauser, C., Balzar, E., Frisch, H. (1998) Treatment of Peripubertal Children after Renal Transplantation (RTX) with Recombinant Human Growth Hormone: Auxological Data and Effects on Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I) and IGF-Binding Protein-3 (IGFBP-3) during 24 Months. *J Pediatr Endocrinol Metab* **11**: 713-718
- 102 Rikken, B., Van Doorn, J., Ringeling, A., Van den Brande, J.L., Massa, G., Wit, J.M. (1998) Plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II and IGF-binding protein-3 in the evaluation of childhood growth hormone deficiency. *Horm Res* **50**: 166-176
- 103 Rinderknecht, E. and Humbel, R.E. (1978) The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* **253**: 2769-2776
- 104 Robinson, I.C.A.F., Carmignac, D.F., Fairhall, K.M. (1993) Growth hormone (GH) receptors, GH-binding protein and GH: an autoregulatory system? *Review Paper Acta Paediatr (Suppl)* **391**: 22-28
- 105 Roede, M.J. and Van Wieringen, J.C. (1985) Growth diagrams 1980, Netherlands. Third nation-wide survey. *T Soc Gezondheidsz (Suppl)* **63**: 1-34

- 106 Rosenfeld, R.G., Albertsson-Wikland, K., Cassorla, F., Frasier, S.D., Hasegawa, Y., Hintz, R.L., Lafranchi, S., Lippe, B., Loriaux, L., Melmed, S., et al. (1995) Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* **80**: 1532-1540
- 107 Rosenfeld, R.G., Wilson, D.M., Lee, P.D.K., Hintz, R.L. (1986) Insulin-like growth factors I and II in evaluation of growth retardation. *J Pediatr* **109**: 428-433
- 108 Russell, A. (1954) A syndrome of "intra-uterine" dwarfism recognizable at birth with craniofacial dysostosis, disproportionately short arms and other anomalies. *Proc R Soc Med* **47**: 1040-1044
- 109 Saal, H.M., Pagon, R.A., Pepin, M.G. (1985) Reevaluation of Russell-Silver syndrome. *J Pediatr* **107**: 733-737
- 110 Saggese, G., Ranke, M.B., Saenger, P., Rosenfeld, R.G., Tanaka, T., Chaussain, J.L., Savage, M.O. (1998) Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. *Horm Res* **50**: 320-340
- 111 Sas, T., De Waal, W., Mulder, P., Houdijk, M., Jansen, M., Reeser, M., Hokken-Koelega, A. (1999) Growth Hormone Treatment in Children with Short Stature Born Small for Gestational Age: 5-Year Results of a Randomized, Double-Blind, Dose-Response Trial. *J Clin Endocrinol Metab* **84**: 3064-3070
- 112 Sato, T., Igarashi, N., Miyagawa, K., Shimizu, M., Nishikawa, T. (1991) Growth Hormone Profiles with Successive Provocation by Growth Hormone-Releasing Hormone and Arginine in Children: Evaluation of Growth Hormone Secretory Dynamics. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* **372**: 138
- 113 Sawisch, L.P. (1986) Psychosocial aspects of short stature. In: Stabler, B., Underwood, L.E. (eds.) Slow grows the child: psychosocial aspects of growth delay. *Erlbaum*, London
- 114 Schalch, D.S., Kalayoglu, M., Pirsch, J.D., Yang, H., Raslich, M., Rajpal, S. (1998) Serum insulin-like growth factors and their binding proteins in patients with hepatic failure and after liver transplantation. *Metabolism* **47**: 200-206
- 115 Schulte, F.J. und Spranger, J. (1988) Wachstumsstörungen. In: Lehrbuch der Kinderheilkunde, begründet von E. Feer; 26. Auflage. *Gustav Fischer Verlag*, Stuttgart, New York

- 116 Schwander, J.C., Hauri, C., Zapf, J., Froesch, E.R. (1983) Synthesis and secretion of insulin-like growth factor and its binding protein by the perfused rat liver: dependence on growth hormone status. *Endocrinology* **113**: 297-305
- 117 Sempé, M., Pedron, G., Roy Pernet, M.P. (1979) Auxologie: méthodes et séquences. *Laboratoire Théraplix*, Paris
- 118 Shalet, S.M., Clayton, P.E., Price, D.A. (1988) Growth and pituitary function in children treated for brain tumours or acute lymphoblastic leukaemia. *Horm Res* **30**: 53-61
- 119 Shalet, S.M., Clayton, P.E., Price, D.A. (1988) Growth impairment following treatment for childhood brain tumours. *Acta Paediatr Scand* (Suppl) **343**: 137-145
- 120 Shimasaki, S., Uchiyama, F., Shimonaka, M., Ling, N. (1990) Molecular cloning of the cDNAs encoding a novel insulin-like growth factor-binding protein from rat and human. *Mol Endocrinol* **4**: 1451-1458
- 121 Silver, H.K., Kiyasu, W., George, J., Deamer, W.C. (1953) Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature and elevated urinary gonadotropins. *Pediatrics* **12**: 368-375
- 122 Tanner, J.M., Whitehouse, R.H., Cameron, N., Marshall, W.A., Healy, M.J.R., Goldstein, H. (1983) Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW₂ method); 2. ed. *Academic Press*, London
- 123 Tanner, J.M., Goldstein, H., Whitehouse, R.H. (1970) Standards for children's Height at Age 2-9 years allowing for Height of Parents. *Arch Dis Child* **45**: 755
- 124 Tanner, J.M., Whitehouse, R.H., Takashi, M. (1966) Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. I. *Arch Dis Child* **41**: 454-471
- 125 Thomas, L. (Hrsg.) (1992) Labor und Diagnose; 4. Auflage. *Medizinische Verlagsgesellschaft*, Marburg, S. 50-66
- 126 Tillmann, V., Patel, L., Gill, M.S., Whatmore, A.J., Price, D.A., Kibirige, M.S., Wales, J.K., Clayton, P.E. (2000) Monitoring serum insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding protein-3 (IGFBP-3), IGF-I/IGFBP-3 molar ratio and leptin during growth hormone treatment for disordered growth. *J Clin Endocrinol* **53**: 329-336

- 127 Tobiume, H., Kanzaki, S., Hida, S., Ono, T., Moriwake, T., Yamauchi, S., Tanaka, H., Seino, Y. (1997) Serum bone alkaline phosphatase isoenzyme levels in normal children and children with growth hormone (GH) deficiency: a potential marker for bone formation and response to GH therapy. *J Clin Endocrinol Metab* **82**: 2056-2061
- 128 Unterman, T.G. and Phillips, L.S. (1985) Glucocorticoid effects on somatomedins and somatomedin inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* **61**: 618-626
- 129 Werner, J. (1992) Biomathematik und Medizinische Statistik; 2. Auflage. *Urban & Schwarzenberg*, München, Wien, Baltimore
- 130 Wit, J.M. (1999) Growth hormone treatment of idiopathic short stature in KIGS, 225-243. In: Ranke, M.B., Wilton, P. (eds.) Growth hormone therapy in KIGS: 10 years' experience. *Barth Verlag*, Heidelberg, Leipzig
- 131 Witt, D.R., Keena, B.A., Hall, J.G., Allanson, J.E. (1986) Growth curves for height in Noonan syndrome. *Clin Genet* **30**: 150-153
- 132 Wollmann, H.A., Kirchner, T., Enders, H., Preece, M.A., Ranke, M.B. (1995) Growth and symptoms in Silver-Russell syndrome: review on the basis of 386 patients. *Eur J Pediatr* **154**: 958-968
- 133 Zapf, J., Walter, H., Froesch, E.R. (1981) Radioimmunological determination of insulin-like growth factors I and II in normal subjects and in patients with growth disorders and extrapancreatic tumor hypoglycemia. *J Clin Invest* **68**: 1321-1330

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Nachname: Eiberger
Vorname: Edgar Ludwig Eugen
geboren am: 24.06.1972
in: Urach
Eltern: Ludwig Eiberger, Studiendirektor,
Ehefrau Hannelore, geb. Frank
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch
Konfession: römisch-katholisch
Hobbys: Sport, Musik

Ausbildungsdaten:

1979: Einschulung in die Grund- und Hauptschule
Urach
1983: Eintritt in das Graf-Eberhard-Gymnasium
Urach
1992: Abitur
Wehrdienst: zurückgestellt aufgrund häufig
wiederkehrender Migräne
Wintersemester 1992/93: Beginn des Studiengangs der Elektrotechnik
an der TU Stuttgart/Vaihingen
Sommersemester 1993: Beginn des Studiums der Zahnmedizin
an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Frühjahr 1996: Physikum Zahnmedizin
Wintersemester 1997/98: Beginn des Studiums der Medizin
an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
02.06.1999: Staatsexamen Zahnmedizin
Frühjahr 2000: Physikum Medizin
Herbst 2001: 1. Staatsexamen Medizin
Frühjahr 2003: 2. Staatsexamen Medizin