

Aus der Universitäts-Kinderklinik Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. D. Niethammer
Sektion Pädiatrische Endokrinologie
Leiter: Professor Dr. M.B. Ranke

**Veränderungen der Knochenstruktur der Tibia, quantifiziert
mit der pQCT, bei kleinwüchsigen Kindern und Jugendlichen
unter Therapie mit Wachstumshormon**

INAUGURAL-DISSERTATION
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
THOMAS SCHWAB
aus Singen

2003

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

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

2. Berichterstatter: Professor Dr. E. Schleicher

Für Margret, Robin und Joscha

1.	<i>Einleitung</i>	1
1.1	Problem Minderwuchs und Kleinwuchs	1
1.2	Die häufigen Diagnosen	1
1.2.1	Wachstumshormonmangel (GHD)	1
1.2.2	Neurosekretorische Dysfunktion (NSD).....	3
1.2.3	Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR)	3
1.2.4	Idiopathischer Kleinwuchs (ISS)	4
1.2.5	Ullrich-Turner-Syndrom (UTS).....	4
1.2.6	Andere Ursachen	5
1.2.7	Prädiktoren für den Erfolg einer WH-Therapie	5
1.3	Der Knochen und sein Wachstum	6
1.3.1	Der Knochenaufbau.....	6
1.3.2	Das Knochenwachstum	7
1.3.3	Die Wirkung des Wachstumshormons auf den Knochen	8
1.3.4	Welche Veränderung der Knochenstruktur zeigt sich in einem bildgebenden Verfahren? ..	8
1.4	Fragestellungen und Studienziele	9
2.	<i>Material und Methoden</i>	10
2.1	Das Meßverfahren der peripheren quantitativen Computertomographie (pQCT)10	
2.1.1	Die Vorteile der „pQCT“ gegenüber der „DEXA“.....	10
2.1.2	Das Meßprinzip der pQCT	11
2.1.3	Das verwendete Gerät „XCT 2000“	12
2.1.4	Der Meßvorgang.....	12
2.1.5	Präzision und Ungenauigkeit.....	14
2.1.6	Die Messung der Körpergröße.....	15
2.2	Das Patientengut	15
2.2.1	Querschnittstudie	16
2.2.2	Längsschnittstudie.....	22
2.3	Die Berechnung der verwendeten Parameter	30
2.3.1	Standard Deviation Score (SDS)	30
2.3.2	Wachstumsgeschwindigkeit (WG)	31
2.3.3	Delta Größe	31
2.3.4	Zielgröße.....	31
2.3.5	Markfläche.....	32
2.3.6	Body-Mass-Index (BMI)	32

2.4	Statistische Analysen	33
2.4.1	Signifikanz.....	33
2.4.2	Korrelation.....	34
3.	<i>Ergebnisse</i>	35
3.1	Ergebnisse der Querschnittstudie	35
3.1.1	Entwicklung der auxiologischen Parameter.....	35
3.1.2	Entwicklung der Knochenparameter	40
3.2	Ergebnisse der Längsschnittstudie	59
3.2.1	Verlaufsergebnisse der Gruppe A.....	59
3.2.2	Verlaufsergebnisse der Gruppe B.....	69
3.2.3	Empirische Abhängigkeiten der Gruppe A.....	83
3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse	91
3.3.1	Knochenfläche (Tibia), Markfläche (Tibia), Cortikalisfläche (Tibia und Fibula) und Cortikalisfläche (Tibia).....	91
3.3.2	Cortikalisdichte derTibia und Cortikalisdicke der Tibia.....	91
3.3.3	Quotient aus den Cortikalisparametern der Tibia und der Größe	92
3.3.4	Quotient aus der Cortikalisfläche und der Knochenfläche der Tibia	92
3.3.5	Korrelationen der Knochenparameter in Gruppe A.....	93
4.	<i>Diskussion</i>	94
4.1	Existieren primäre Unterschiede der Knochenstruktur zwischen den verschiedenen Krankheitsbildern?	95
4.2	Welche Veränderung zeigt sich in der Knochenstruktur der Tibia bei minderwüchsigen Kindern während einer WH-Therapie?	98
4.2.1	Die Flächenparameter der Tibia und der Fibula	98
4.2.2	Die Cortikalisparameter der Tibia	99
4.2.3	Der Quotient aus der Cortikalisfläche und der Knochenfläche der Tibia	102
4.3	Bedeutung der Knochenstruktur und deren Veränderung als prädiktiver..... Wert für das Wachstum unter WH-Therapie	103
4.4	Schlußfolgerungen	105
5.	<i>Zusammenfassung</i>	106
6.	<i>Literaturverzeichnis</i>	107

1. Einleitung

1.1 Problem Minderwuchs und Kleinwuchs

Das Körperlängenwachstum von Kindern und Jugendlichen vollzieht sich innerhalb einer großen Variationsbreite. Deshalb ist es sehr wichtig, Normwerte für die Körperlänge von heranwachsenden Kindern und Jugendlichen gleicher ethnographischer Herkunft zu erstellen, um Abweichungen von dieser Norm zu erkennen und auf eine möglicherweise zugrunde liegende Erkrankung zu untersuchen.

Minderwuchs besteht bei einer Körperlänge unterhalb der 3. Perzentile; zwischen der 3. und 10. Perzentile spricht man von Kleinwuchs. Beide Formen können bei Kindern und Jugendliche zu schweren psychosozialen Entwicklungsstörungen führen, da sie die Normabweichung ihrer Körperlänge als einschränkende Belastung ihrer kommunikativen Möglichkeiten, als Minderwertigkeit oder gar als Makel erfahren (59). Aufgrund des stigmatisierenden Charakters des Wortes „Minderwuchs“ möchte ich – entgegen den genannten Definitionen – in der vorliegenden Studie ausschließlich den Begriff „Kleinwuchs“ verwenden.

Die Ursachen für einen Kleinwuchs sind vielfältig. Neben dem direkten Mangel an Wachstumshormon, kann der Kleinwuchs Leitsymptom vieler anderer Erkrankungen sein, die ich in den folgenden Abschnitten exemplarisch vorstellen werde.

1.2 Die häufigen Diagnosen

1.2.1 Wachstumshormonmangel (GHD)

Unter einem Wachstumshormonmangel (Growth Hormone Deficiency, GHD) versteht man ätiopathogenetisch eine Störung der Bildung und/oder der Wirkung des Wachstumshormons (WH; Growth-Hormone, GH). Während sich Bildungsstörungen durch einen zentralen Defekt im hypothalamo-hypophysären Regelkreis und dadurch niedrige Serumkonzentrationen des WH charakterisieren, finden sich bei den Wirkungsstörungen periphere Rezeptordefekte oder unzureichende Serumkonzentrationen an Somatomedinen, den Vermittlern des WH. Der

Wachstumshormonmangel (GHD) lässt sich in zwei Gruppen trennen: dem GHD mit bekannter und unbekannter Ursache. So finden sich beim GHD bekannter Ätiologie beispielsweise Mutationen des Gens für das WH oder für dessen Rezeptor, sowie Schädigungen des ZNS durch Tumore oder Bestrahlung. Letzteres bezeichnet man als organischen GHD (oGHD). Demgegenüber steht die Bezeichnung des idiopathischen GHD, dem Wachstumshormonmangel unklarer Ursache. Er tritt bisher wesentlich häufiger auf.

Das Leitsymptom ausgeprägter Formen des WH-Mangels ist das schon im 1. Lebensjahr beginnende und zunehmend auffälliger werdende Absinken der Wachstumsgeschwindigkeit und damit ein perzentilenschneidender Verlauf der Wachstumskurve. Das auxiologische Korrelat des GHD ist somit die verminderte Wachstumsgeschwindigkeit und nicht der Minderwuchs. Die Patienten sind meist moderat adipös, Hände und Füße sind zierlich, das Gesicht wirkt puppenhaft (59, 65). Neben auxiologischen Längsschnittdaten ist die laborchemische Bestimmung von Somatomedinen (v.a. IGF-I und IGFBP-3) richtungsweisend. Diagnostisch beweisend ist eine Verminderung der physiologischen WH-Konzentration bei einer Bestimmung der spontanen WH-Sekretion über 24 Stunden (Spontansekretion) und ein vermindertes Ansprechen der WH-Sekretion auf einen unphysiologischen Reiz im Rahmen eines pharmakologisch-dynamischen Testverfahrens (Stimulationstest mit Arginin oder Insulin nach standardisiertem Schema). Ein eindeutiger WH-Mangel liegt vor, wenn in mindestens 2 Stimulationstests oder in einem Stimulationstest und in der Spontansekretion WH-Werte <10 ng/ml gemessen werden.

Die Therapie des GHD besteht primär aus der täglichen subkutanen Injektion von biosynthetisch gewonnenem rekombinantem humanem Wachstumshormon (human Growth Hormone, hGH), mit einer Richtdosis von 25-50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Tag}$ (17). Dies entspricht einer Dosis von 0.18-0.35 mg/kg/Woche. Bei Patienten mit einem nachgewiesenen WH-Mangel sollte so früh wie möglich mit dieser Therapie begonnen werden.

1.2.2 Neurosekretorische Dysfunktion (NSD)

Man versteht hierunter eine organische oder auch funktionelle Imbalance der WH-Sekretion, die sich von dem klassischen WH-Mangel vornehmlich durch das Ausmaß der WH-Mindersekretion unterscheidet. Auch hier finden sich klein- bis minderwüchsige Kinder mit grenzwertig niedriger Wachstumsgeschwindigkeit, retardiertem Knochenalter und erniedrigte WH-Konzentrationen in der Spontansekretion. Allerdings kommt es zu normalen Reaktionen in den WH-Stimulationstests mit WH-Werten >10 ng/ml (58, 59).

Es wird vermutet, daß es bei der Neurosekretorischen Dysfunktion zu einer unzureichenden WH-Sekretion während der nächtlichen Schlafstunden kommt (WH-Werte <3 ng/ml), die Sekretion am Tage ist normal.

Die Patienten mit der Diagnose einer NSD profitieren ebenfalls von einer Therapie mit rekombinantem hGH (58).

1.2.3 Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR)

Bei einer intrauterinen Wachstumsretardierung (Intrauterine Growth Retardation, IUGR) liegen Gewicht und Länge oder nur einer der beiden Parameter bei Geburt deutlich unter der Norm („Small for Gestation Age“, SGA). Anhand des Gestationsalters lassen sich diese Patienten von eutrophen Frühgeborenen unterscheiden, deren Gewicht und Größe ebenfalls unterhalb der Norm liegt. Als Ursache kommen mütterliche, kindliche und plazentare Faktoren in Frage: fetale Malnutrition, Plazentainsuffizienz, Infektion, Alkohol, Nikotin u.a. (9, 65). Postnatal zeigen Kinder mit IUGR innerhalb der ersten 6 Lebensmonate ein beschleunigtes Aufholwachstum („Catch-up“-Längenwachstum), das jedoch bei 8-12% der Patienten nicht eintritt. Die Längendifferenz zu den normal großen Altergenossen bleibt bei diesen Patienten über die Pubertät hinweg bis ins Erwachsenenalter bestehen (1).

Das Silver-Russell-Syndrom (SRS) ist eine klinische Variante des IUGR. Es kommt zu einem schweren prä- und postnatalen Minderwuchs mit relativ großem Hirnschädel und einem kleinen, dreieckigen Gesicht (9, 20). Die Diagnose ist anhand der Klinik zu stellen. Nur ein kleiner Teil (10%) kann diagnostisch zuverlässig durch eine

Chromosomenanalyse einem Silver-Russell-Syndrom (SRS) zugeordnet werden, in der man eine uniparentale Disomie (Verteilungsstörung der Chromosomen während der Meiose) erkennt.

Die Therapie mit rekombinantem hGH ist bei Patienten mit IUGR und bei SRS-Patienten erfolgreich, unter der Vorstellung, daß dadurch das Aufholwachstum angeregt wird. Der positive Effekt auf die Endgröße ist allerdings dosisabhängig. Die empfohlene Dosis beträgt 0.1 mg/kg/Woche.

1.2.4 Idiopathischer Kleinwuchs (ISS)

Die Diagnose Idiopathischer Kleinwuchs (Idiopathic Short Stature, ISS) ist eine Ausschlußdiagnose. Neben einem WH-Mangel müssen chronisch organische und psychische Krankheiten ausgeschlossen und normale auxiologische Geburtsparameter erhoben werden. In den Stimulationstests und in der Spontansekretion werden normale WH-Werte gemessen. Kinder und Jugendliche mit der Diagnose ISS gehören zahlenmäßig zu der größten Gruppe unter den Kleinwüchsigen. Sie werden in die beiden Subentitäten familiärer Kleinwuchs (Familial Short Stature, FSS) und nicht familiärer Kleinwuchs (Non Familial Short Stature, Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung, KEV) gegliedert (44).

Die Therapie mit Wachstumshormon ist für Patienten mit ISS noch nicht zugelassen, wird aber im Rahmen von individuellen Heilversuchen und Therapiestudien durchgeführt.

1.2.5 Ullrich-Turner-Syndrom (UTS)

Die Leitsymptome des Ullrich-Turner-Syndroms sind der Kleinwuchs und die gonadale Dysgenese. Desweiteren finden sich Dysmorphien des äußeren Erscheinungsbildes und Fehlbildungen an inneren Organen, deren Grad der Ausprägung individuell sehr stark variiert (59). Am häufigsten finden sich folgende Stigmata: Tiefe Nackenhaargrenze mit inversem Haaransatz, Ohrdysmorphien, Schildthorax mit breitem Mamillenabstand, hyperplastische/hyperkonvexe Fingernägel, Naevi pigmentosi, Lymphödeme an Händen und Füßen und ein Pterygium colli.

Als Ursache für das Ullrich-Turner-Syndrom liegt meist eine numerische Aberration der weiblichen Geschlechtschromosomen vor; es fehlt das zweite X-Chromosom, so daß ein Karyotyp 45,XO entsteht. Neben dieser klassischen Monosomie XO kommen zahlreiche gonosomale Mosaik- und strukturelle Aberrationen des zweiten X-Chromosoms vor. Die Diagnose Ullrich-Turner-Syndrom wird durch eine Chromosomenanalyse bewiesen.

Oft sind die charakteristischen Stigmata nur diskret oder gar nicht ausgeprägt, so daß der obligate Kleinwuchs primär der Grund zur Konsultation eines Arztes ist. Die Ursachen für den Kleinwuchs beim UTS konnten noch nicht vollständig geklärt werden; eine Haploinsuffizienz des SHOX-Gens auf dem X-Chromosom scheint mitverantwortlich zu sein (46).

Zur Therapie des Kleinwuchses beim UTS ist seit 1991 das rekombinante hGH zugelassen. Eine im Vergleich zur Therapie bei Patienten mit GHD höhere Dosis (0.3-0.5 mg/kg/Woche) zeigte eine Verbesserung der Endgröße (51).

1.2.6 Andere Ursachen

Ein Kleinwuchs kann im Rahmen zahlreicher Erkrankungen auftreten: Mangelernährung, intestinale Erkrankungen, chronische Leber- und Nierenerkrankungen, chronische hypoxämische Erkrankungen, angeborene oder erworbene Hirnschäden, Exposition mit Noxen und Medikamenten, psychosozial bedingte Wachstumsstörung und zahlreiche Syndrome (Prader-Labhart-Willi-Syndrom, Noonan-Syndrom u.a.).

Bei einigen dieser Ursachen zeigte eine WH-Therapie positive Effekte.

1.2.7 Prädiktoren für den Erfolg einer WH-Therapie

Es ist sehr wichtig, die genauen Ursachen für den Kleinwuchs zu ermitteln, damit eine Vorhersage über den Erfolg einer möglichen Therapie mit Wachstumshormon gemacht werden kann. Diese Prognose ist neben der exakten Diagnosefindung auch von bereits bekannten Prädiktoren abhängig. So kommen bei Kindern mit idiopathischem Wachstumshormonmangel zahlreiche auxiologische und laborchemische Parameter als Prädiktionsfaktoren in Frage (43). Diese Parameter spielen eine große Rolle bei der

Vermeidung von Fehltherapien aufgrund falscher Diagnosestellung oder ungünstigem individuellen Ansprechen auf die Therapie, bei der Überwachung der Compliance des Patienten, sowie auch bei der Festlegung des geeigneten Zeitpunktes für den Beginn und das Ende einer Therapie. Da der Knochen ein Zielorgan des Wachstumshormons ist, kann die Knochenentwicklung vor und während einer Therapie ein weiterer Prädiktionsfaktor sein. Mit Hilfe von Laborparametern und nicht-invasiven bildgebenden Verfahren, welche die Morphologie des Knochens wiedergeben, lässt sich die Knochenentwicklung beurteilen.

1.3 Der Knochen und sein Wachstum

1.3.1 Der Knochenaufbau

Knochen ist keine homogene Substanz. Er setzt sich aus Cortikalis und Spongiosa zusammen. Die Cortikalis umgibt als äußere kompakte Schicht den Knochen und verleiht ihm seine Festigkeit. Im Inneren bildet die Spongiosa ein feines Netzwerk trabekulärer Strukturen, den sogenannten Knochenbälkchen. Die Spongiosa ist stärker am Mineralstoffwechsel beteiligt als die Cortikalis. Das Verhältnis von Cortikalis zu Spongiosa variiert sowohl in den verschiedenen Teilen des Skeletts, als auch innerhalb eines Knochens. Während man bei langen Röhrenknochen im Bereich der Diaphyse hauptsächlich Cortikalis vorfindet, besteht die Meta- und Epiphyse vor allem aus Spongiosa. Wirbelkörper und platte Knochen des Schädels und des Beckens setzen sich vorwiegend aus trabekulärem Knochen zusammen.

Die Knochengrundsubstanz besteht zu 20-25% aus Wasser, zu 25-30% aus organischer Substanz (v.a. Kollagenfasern Typ 1) und zu 50% aus anorganischem Material, das hauptsächlich von Calciumphosphaten gebildet wird. Diese Calciumphosphate treten in Form von Hydroxyapatit-Kristallen auf (30). Knochenzellen machen lediglich 2% der organischen Substanz aus. Die wichtigsten hierbei sind die aus mesenchymalem Gewebe stammenden Osteoblasten, die die Knochenmatrix bilden und mineralisieren, sowie die Osteoklasten, die sich von der mononukleären Zellreihe ableiten und Knochen resorbieren.

1.3.2 Das Knochenwachstum

Knochenwachstum ist mit Knochenumbau verbunden. Prinzipiell kommt es beim Knochenwachstum zu einer ausgewogenen Teilresorption von bereits gebildetem Knochen bei gleichzeitiger Neubildung. Das Dickenwachstum der langen Röhrenknochen ist das Ergebnis der Knochenbildung durch Osteoblasten an der äußeren Oberfläche der Knochenmanschette bei gleichzeitigem Knochenabbau durch Osteoklasten an der Innenseite (perichondrales Wachstum).

Durch das sogenannte „Modeling“ wird somit die äußere Form des Knochens verändert, und äußeren Einflüssen, wie Belastungen angepaßt. Durch „Makromodeling“ wird festgelegt, wann und wo am Skelett Knochen gebildet wird, durch „Mikromodeling“ wird die Art des Knochens (kortikal oder trabekulär) bestimmt. Der Prozeß des „Modeling“ vergrößert die Knochenmasse des Körpers, d.h. es wird mehr Knochen formiert als resorbiert. Findet kein „Modeling“ statt, bleibt die Knochenmasse unverändert (14).

Das sogenannte „Remodeling“ wird durch „Basic Multicellular Units“ (BMUs) durchgeführt und dient der internen Anpassung der Knochenstruktur. BMUs sind kleine Funktionseinheiten, in denen osteoklastische und osteoblastische Aktivitäten nacheinander stattfinden. Dadurch wird bestehender Knochen durch neu gebildeten ersetzt. Abhängig von der „Remodeling“-Aktivität wird die Knochenmasse erhalten oder verringert (14).

Das Längenwachstum der Röhrenknochen spielt sich in den Wachstumsfugen (Epiphysenplatten) ab, wo Chondrozyten Knorpelmatrix synthetisieren, welches dann durch Knorpelgewebe ersetzt wird (enchondrales Wachstum). Am Ende der Pubertät verknöchern die knorpeligen Wachstumsfugen und das Längenwachstum kommt zum Stillstand.

Während der Kindheit und der Pubertät kommt es im Rahmen des Dickenwachstums zu einer Zunahme der Spongiosadicke, der Cortikalisdicke und des Knochendurchmessers, wobei die Cortikalisdicke überproportional wächst. Somit nimmt das Verhältnis von Cortikalisdicke zu Knochendurchmesser mit dem Alter zu (54).

1.3.3 Die Wirkung des Wachstumshormons auf den Knochen

Das Wachstumshormon stimuliert das Wachstum aller Gewebe und wirkt beim Knochen durch Förderung des enchondralen Wachstums und Steigerung der Osteoblastenaktivität (30). Im Bereich der Knochenentwicklung vollzog sich in den vergangenen Jahren allerdings ein Paradigmenwechsel. Bisher ging man davon aus, daß der Knochen nur durch nicht-mechanische Stimuli (neben dem erwähnten WH auch andere Hormone, Vitamine, Zytokine u.a.) beeinflusst wird. Dabei werden Effektorzellen des Knochens (Osteoblasten und Osteoklasten) stimuliert, die Veränderungen im Knochenstoffwechsel bewirken. Neuere Untersuchungen ergaben, daß die Aktivierung des Knochenstoffwechsels hauptsächlich von der mechanischen Beanspruchung des Knochens abhängt. Hierbei ist aber nicht das Körpergewicht, sondern die Muskelstärke von entscheidender Bedeutung. Entwicklungen von Knochen und Muskel sollten also nicht mehr isoliert betrachtet, sondern als funktionelle Einheit („Bone-muscle-unit“) zusammengefaßt werden, in der Veränderungen der Muskelstärke auch eine Veränderung der Knochenstärke bewirken („Utah-paradigm“; 13, 55).

Es ist schon lange bekannt, daß das WH beim erwachsenen Menschen eine Zunahme der Muskelmasse und dadurch Muskelstärke bewirkt und jüngste Untersuchungen an Kindern bestätigen dieses Ergebnis (57). So stimuliert das WH das Knochenwachstum neben der direkten Wirkung auf Osteoblasten auch durch die Zunahme an Muskelmasse und Muskelstärke.

1.3.4 Welche Veränderung der Knochenstruktur zeigt sich in einem bildgebenden Verfahren?

Um zu sehen, welchen diagnostischen Stellenwert die Knochenstruktur bei kleinwüchsigen Patienten hat und ob sie als Prädiktionsfaktor verwendet werden kann, wird in der vorliegenden Arbeit untersucht, wie sich verschiedene Parameter der Knochenstruktur bei unterschiedlichen Kleinwuchs-Diagnosen vor WH-Therapie verhalten, und welche Veränderungen diese unter einer WH-Therapie zeigen.

Als Teil einer komplexen prospektiven anthropometrischen Studie wurden mit einer peripheren quantitativen Computertomographie (pQCT) Schnittbilder des

Unterschenkels erstellt, aus denen folgende Parameter errechnet werden konnten: Cortikalisdicke, -dicke und -fläche, Markfläche, Knochenfläche der Tibia und Cortikalisfläche von Tibia und Fibula. Anhand der unterschiedlichen Kleinwuchs-Diagnosen ist die untersuchte Patientenpopulation in Gruppen aufgeteilt, und die Parameter der Knochenstruktur querschnittlich und im Verlauf gemessen worden.

1.4 Fragestellungen und Studienziele

- Existieren primäre Unterschiede der Knochenstruktur der Tibia zwischen den verschiedenen Krankheitsbildern?
- Welche Veränderung zeigt sich in der Knochenstruktur der Tibia bei kleinwüchsigen Kindern während einer WH-Therapie?
- Bedeutung der Knochenstruktur der Tibia und deren Veränderung als prädiktiver Wert für das Wachstum unter WH-Therapie.

2. Material und Methoden

2.1 Das Meßverfahren der peripheren quantitativen Computertomographie (pQCT)

2.1.1 Die Vorteile der „pQCT“ gegenüber der „DEXA“

Zur Beurteilung der Knochenstruktur hat die Bestimmung der Knochendichte in der Praxis breite Anwendung gefunden. Die Messung der Knochendichte ist ein nicht-invasives Verfahren, um die Knochenmasse zu bestimmen. Die Technik basiert auf der physikalischen Eigenschaft des Knochens, Photonen absorbieren zu können (19).

Die Knochendichte wurde früher bei Kindern in Analogie zur Erwachsenenmedizin mit der Technik der „Dual Energy X-Ray Absorptiometry“ kurz „DEXA“ gemessen. Dabei wird die zu messende Region mit Röntgenstrahlen zweier Wellenlängen bestrahlt (dual). Die gemessene Absorption der Röntgenstrahlen wurde dem Mineralgehalt des Knochens proportional gesetzt. Es resultiert ein Verhältnis zwischen der Menge gemessener Mineralien (Absorptionsmenge) und der Fläche, die bestrahlt wurde. Die durch DEXA gemessene Knochendichte beschreibt somit eine Flächenknochendichte [g/cm^2] (auch als Bone Mineral Density, BMD bezeichnet) und keine wahre volumetrische Knochendichte [g/cm^3] (die Physik definiert die Dichte als Gewicht pro Volumen, Archimedes 500 v.Chr.).

Ein weiteres Problem der linearen Absorptionsmethode (DEXA) ist die unzureichende Differenzierung zwischen kortikaler und spongiöser Knochenstruktur (54). Wie bereits oben erwähnt, nimmt im Rahmen der Knochenentwicklung das Verhältnis zwischen Cortikalisdicke und Knochendurchmesser zu. Bei Messungen mit der DEXA zeigt sich dies in einem Anstieg der Absorption mit zunehmendem Alter, der in der Vergangenheit irrtümlich als Anstieg der Knochendichte gewertet wurde. Da auch geometrische Eigenschaften des Knochens nicht erfaßt werden können, wird der Einsatz der DEXA als primäre Meßmethode bei Kindern in Frage gestellt (54).

Zur Bestimmung der Knochenstruktur bzw. der Knochendichte ist somit eine exakte volumetrische Bestimmung geometrischer Strukturen, wie z.B. der Cortikalisdicke nötig. Die dafür verfügbare Methode ist neben der Kernspintomographie die quantitative Computertomographie (QCT). Sie kann zur Messung der Knochendichte

eingesetzt werden, wobei zunächst vor allem am axialen Skelett, normalerweise an der Lendenwirbelsäule gemessen wurde. Die Messung ist allerdings mit einer relativ hohen Strahlenbelastung von 100 μSv verbunden. Eine Neuentwicklung der letzten Jahre stellt die periphere quantitative Computertomographie (pQCT) dar, die Messungen an den Extremitäten erlaubt. Im Gegensatz zu linearen Absorptionsmethoden beschreibt die pQCT eine wirklich volumetrische Mineraldichte und unterscheidet zwischen Cortikalis und Spongiosa. Diese Messung erlaubt eine genaue Bestimmung geometrischer Strukturen von Knochen- und Weichteilgewebe mit minimaler Strahlenbelastung ($< 2 \mu\text{Sv}$) (54). So kann mit dieser Meßmethode auch der Muskelquerschnitt bestimmt werden, der ein wichtiger Faktor für das Knochenwachstum ist.

2.1.2 Das Meßprinzip der pQCT

Mittels einer Röntgenröhre und eines speziellen Blendensystems wird ein schmaler Fächerstrahl als Röntgenimpuls erzeugt. Dieser Fächerstrahl trifft auf das distale Bein des Patienten und wird in Abhängigkeit von den vorhandenen Strukturen verschieden stark absorbiert. Ein mit Detektoren bestückter Detektorkranz empfängt diesen abgeschwächten Strahl als Signal, bereitet ihn elektronisch auf und fügt ihn einem Rechner zu, der ein Absorptionsprofil erstellt. Anschließend dreht sich das Röhre-Detektoren-System um eine definierte Gradzahl weiter, um das Bein erneut mit einem Fächerstrahl zu durchstrahlen. Auf diese Weise werden viele verschiedene Projektionen derselben Schicht und gleicher Schichtdicke erzeugt. Durch mathematische Faltung von möglichst vielen Absorptionsprofilen aus verschiedenen Winkelstellungen lassen sich Querschnittsbilder berechnen, die dem Bein des Patienten weitgehend entsprechen. Dieses Verfahren wird als gefilterte Rückprojektion bezeichnet. Durch Kalibrierung mit Phantomen bekannter Hydroxyapatit-Konzentration lassen sich die Schwächungskoeffizienten in Dichtewerte [mg/cm^3] umrechnen (60).

So kann man mit Hilfe der pQCT durch eine nicht-invasiven Messung exakte volumetrische Dichtewerte sowie Geometrie unterschiedlicher Knochenparameter von Tibia und Fibula bestimmen, ohne den Patienten einer hohen Strahlenbelastung auszusetzen. Durch die Erzeugung überlagerungsfreier Schnittbilder mit hoher Ortsauflösung ist die pQCT zur Beurteilung ossärer Strukturen hervorragend geeignet.

Breite Anwendung findet die pQCT vor allem im Bereich der Osteoporosediagnostik durch Bestimmung der Knochendichte bzw. der Knochenmasse (19).

2.1.3 Das verwendete Gerät „XCT 2000“

Die Messungen der vorliegenden Studie sind mit Hilfe des pQCT-Gerätes XCT 2000 der Firma Stratec Pforzheim Germany durchgeführt worden. Das XCT 2000 ist ein vollautomatisches Meßgerät und arbeitet mit einer speziell entwickelten Röntgenröhre mit sehr kleinem Fokus. Die Hochspannung wird auf einen konstanten Wert von ca. 58kV, der Anodenstrom auf ca. 220 μ A gehalten. Somit bleibt die Intensität der Röntgenstrahlung konstant. Eine spezielle Filterung absorbiert die niederenergetischen Anteile des Röntgenspektrums, so daß eine schmalbandige Röntgenlinie bei 37 keV mit einer Halbwertsbreite von ca. 22 keV emittiert wird. Das Detektorsystem besteht aus Miniatur-Halbleiterkristallen. Dieses pQCT-Gerät mißt bei einer Schichtdicke von 0.1 mm mit < 14 mRem pro Scan und mit einer Voxelsize von 0.4 bis 0.5 mm (abhängig von der Größe des Unterarmes). Der Winkelabstand zwischen den Einzelmessungen einer Schicht beträgt 6 Grad (60).

Die Dosisleistung für einen CT-Scan während der Meßzeit von 1,5 Minuten für einen normalen Arm liegt deutlich unter 10 μ Sv (μ -Sievert). Die Dosisleistung für einen Übersichtsscan beträgt 20 μ Sv. Zum Vergleich: Die Strahlenbelastung bei einem Transatlantik-Flug beträgt 80 μ Sv.

Während der Messung ist eine Strahlenexposition der Gonaden des Patienten und von außenstehenden Personen durch Ausblendung des Nutzstrahls und aufgrund der verwendeten Materialien vernachlässigbar (60).

2.1.4 Der Meßvorgang

Die Messung erfolgt am nicht-dominanten Bein; d.h. es ist bei Rechtshändern der linke Unterschenkel, bei Linkshändern der rechte Unterschenkel gemessen worden. Vor der Messung wird am Patienten die Länge des Unterschenkels bestimmt. Dazu wird bei rechtwinklig gebeugtem Bein mit einem Maßband die Strecke zwischen dem lateralen Kniegelenkspalt und dem Malleolus lateralis erhoben. Diese Länge wird zusammen mit

dem Durchmesser des Unterschenkels in den Computer eingegeben, der daraus die optimalen Meßbedingungen ermittelt. Der Unterschenkel wird nun in den CT-Ring geführt. Das gestreckte Bein des sitzenden Patienten wird für die Messung mit Mull- oder elastischen Binden am Geräterahmen fixiert, so daß unerwünschte Bewegungen möglichst vermieden werden können. Während der Messung (zweimal zwei Minuten) soll nicht mit dem Patienten gesprochen werden, da es sonst zu Bewegungsartefakten kommen kann, welche die Auswertung der Messung unmöglich machen. Die Beinachse steht senkrecht zur Meßebe. Nun wird der CT-Ring per richtungsweisendem Knopfdruck parallel zur Beinachse zum distalen Ende der Tibia gefahren. Durch einen sichtbaren Lichtstrahl wird die Position des Beines im Gerät überprüft. Der zur Kontrolle dienende Lichtstrahl sollte für die Messung der Wachstumsfuge etwa 1 cm distal des Malleolus lateralis zu sehen sein.

Nun wird ein Übersichtsbild des Fußgelenkes (Scoutview-Scan) angefertigt, auf dem die distalen Enden von Tibia und Fibula und die Trochlea des Talus zu sehen sind. Es wird eine Referenzlinie gelegt, und zwar bei kleinen Kindern durch die Mitte der Wachstumsfuge, bei ausgewachsenen Jugendlichen bzw. Erwachsenen durch die cortikale Gelenkfläche der distalen Tibia. Diese Referenzlinie dient als anatomische Referenzmarke und kann durch Änderung der Geräteposition per Knopfdruck korrigiert werden. Die eigentliche CT-Messung erfolgt dann an einem Meßpunkt, der sich 55% der gemessenen Unterschenklänge proximal der Wachstumsfuge befindet (60). Dort ist meist nur cortikaler Knochen vorhanden und der Unterschenkel hat an diesem Meßort im Regelfall den größten Durchmesser.

Nachdem der Meßvorgang abgeschlossen wurde, erfolgt die Rückprojektion der Daten durch den Computer. Auf dem Bildschirm erscheint das Querschnittsbild des gemessenen Unterschenkels. Es lassen sich Tibia und Fibula deutlich vom umliegenden Muskel- und Fettgewebe unterscheiden. Die Dichteunterschiede werden durch verschiedene Farbcodes verdeutlicht. Die Cortikalis wird durch einen grau schraffierten, die Spongiosa durch einen farbigen Bereich gekennzeichnet. Der interessierende Bildausschnitt wird nun manuell eingegrenzt und mit den gewünschten Parametern ausgewertet. Nach Eingabe von oberen und unteren Dichte-Schwellenwerten errechnet die Software durch „Abschälen“ der Haut-, Fett- und dann der Muskelfläche die Knochenfläche und den Knochendurchmesser. Mittels Algorithmen des

Computerprogramms können nun auch die Fläche, Dicke und Dichte der Cortikalis bestimmt werden. Die Ergebnisse werden in mm (Dicke), mm² (Fläche) und mg/cm³ (Dichte) angegeben. Neben den Ergebnissen erscheint auch ein Histogramm, das die prozentuale Verteilung der Voxel von der Gesamtzahl der Voxel entsprechend ihrem Schwächungskoeffizienten abbildet.

2.1.5 Präzision und Ungenauigkeit

Präzision ist die Fähigkeit eines Gerätes und dessen Bediener, bei Wiederholungsmessungen möglichst identische Meßwerte zu liefern. Sie ist bei den durchgeführten Messungen mit einem Variationskoeffizienten von 1.1 % für die Tibia und 2.8 % für die Fibula sehr gut.

Genauigkeit ist der Grad, in welchem ein Meßwert den tatsächlichen Wert der gemessenen Menge wiedergibt.

Ungenauigkeiten sind praktisch ausschließlich durch den partiellen Volumeneffekt bedingt. Die CT-Messung setzt sich aus vielen quadratischen Bildpunkten (Pixel) mit genau definierten Seitenlängen (Voxelsize) zusammen. Liegt solch ein Bildpunkt nicht vollständig in einem einzigen Knochengewebe, sondern z.B. zu einem Teil in der Cortikalis und zum anderen in der Spongiosa, so kommt es zu falschen Meßwerten, da ein Bildpunkt nur einer Gewebeart zugeordnet wird. Dieser Meßfehler wirkt sich besonders bei kleinen Flächen aus, so z.B. bei einer sehr kleinen Cortikalisfläche (54).

Folgende Faktoren können die Präzision und Genauigkeit von XCT-2000-Messungen beeinträchtigen:

- Patientenbedingte Unterschiede
 - Positionierung des Beines
 - Stillhalten des Patienten während der Messung
- Bedienertechnik
 - Messung der Beinlänge
 - Positionieren des Patienten und Markieren des Abtastbereiches
 - Motivation des Patienten zum Stillhalten während der Messung
- Wechselwirkung mit anderen Geräten oder Radionukliden

2.1.6 Die Messung der Körpergröße

Die Größe der Patienten ist mit dem Ulmer Stadiometer nach Prof. Heinze gemessen worden. Dazu sind die Patienten barfußig aufrecht an das Gerät gestanden. Der Kopf ist so positioniert worden, daß die Nasenspitze mit dem Ohrläppchen eine waagerechte Linie bildet. Die Größe ist auf eine Kommastelle genau dreimal gemessen und daraus der Mittelwert gebildet worden. Die Größe wird in Zentimetern (cm) angegeben.

2.2 Das Patientengut

Gegenstand dieser Arbeit ist eine Querschnitt- und eine Längsschnittstudie. Alle Patienten sind in die Querschnittstudie aufgenommen worden. Darüber hinaus ist bei ca. einem Viertel dieser Patienten der longitudinale Verlauf im Rahmen der Längsschnittstudie betrachtet worden.

In diesen beiden Studien sind 368 Patienten, 151 Mädchen und 217 Jungen, mit vermindertem Wachstum aufgenommen worden, die sich diesbezüglich in den Jahren 1999 und 2000 an der Universitäts-Kinderklinik-Tübingen vorgestellt haben. Alle Patienten sind mit Wachstumshormon behandelt worden. Die Messungen sind mit dem Einverständnis der Eltern durchgeführt und von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt worden.

Alle 368 Patienten sind in die Querschnittstudie aufgenommen worden, in der 268 Patienten (73%) einmalig gemessen worden sind. Bei den Wiedervorstellungen der Patienten im Rahmen der WH-Therapie ist bei 87 Patienten (24%) zweimal und bei 35 Patienten (10%) dreimal gemessen worden. Hieraus ergibt sich ein großes Patientenkollektiv mit unterschiedlichem Alter und WH-Therapiedauer. Die wiederholten Messungen bei einigen Patienten widersprechen der Definition einer Querschnittstudie. Trotz dieses Widerspruchs möchte ich den Begriff „Querschnittstudie“ für die Beschreibung des Studienaufbaus beibehalten.

Von den insgesamt 368 Patienten sind 87 Patienten (24%) in die Längsschnittstudie aufgenommen worden.

Im Folgenden werde ich zuerst die Patienten der Querschnittstudie und dann die Patienten der Längsschnittstudie beschreiben.

2.2.1 Querschnittstudie

Das gesamte Patientenkollektiv, 368 Patienten, 151 Mädchen (41%) und 217 Jungen (59%), ist in zwei Gruppen aufgeteilt worden. Die Patienten mit Wachstumshormonmangel (GHD) nach der o.g. Definition sind von Patienten ohne nachgewiesenen WH-Mangel (NonGHD) getrennt worden. Die GHD-Gruppe setzt sich aus 206 Patienten (56%) zusammen; 68 Mädchen (33%) und 138 Jungen (67 %). In der NonGHD-Gruppe befinden sich 162 Patienten (44%), 83 Mädchen (51%) und 79 Jungen (49%).

In der GHD-Gruppe können 177 Patienten (86%) mit GHD unklarer Genese von 29 Patienten (14%) mit GHD aufgrund einer organischen Schädigung unterschieden werden.

Die folgende Tabellen (Tab. 1 und Tab.2) beinhalten die Stammdaten der GHD- und NonGHD-Patienten in der Querschnittstudie. Die aufgeführten p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der Stammdaten zwischen GHD- und NonGHD-Patienten.

Tab. 1: Stammdaten der GHD-Patienten in der Querschnittstudie

GHD N=206	MW	SD	Median	Max	Min	p
Alter TB [Jahre]	8.6	4.3	7.4	20.5	0.1	0.25
WH-Dosis bei TB [mg/kg/Wo.]	0.18	0.06	0.18	0.46	0.03	< 0.001
Größe TB [SDS]	-2.99	0.97	-2.99	0.37	-7.90	0.0035
Geburtsgewicht [SDS]	-0.51	1.20	-0.41	2.49	-4.43	< 0.001
Geburtslänge [SDS]	-0.04	1.45	0.06	3.76	-7.41	< 0.001
Gestationsalter [Wochen]	39	2.3	40	43	26	0.14
Vatergröße [SDS]	-0.36	1.07	-0.43	2.46	-2.75	0.49
Muttergröße [SDS]	-0.46	1.10	-0.44	2.61	-2.81	0.28
WH-Test-Max. [ng/ml]	5.4	2.5	5.3	10.7	0.3	< 0.001
Zielgröße [SDS]	-0.40	0.92	-0.51	2.03	-2.70	0.35
Größe TB [SDS] - Zielgröße [SDS]	-2.6	1.1	-2.4	-0.2	-9.6	0.018

TB = Therapiebeginn; mg/kg/Wo. = mg WH pro Kilogramm Körpergewicht und Woche

p = Signifikanz des Vergleichs mit den Stammdaten der NonGHD-Patienten der Querschnittstudie

Tab. 2: Stammdaten der NonGHD-Patienten in der Querschnittstudie

NonGHD N=162	MW	SD	Median	Max	Min	p
Alter TB [Jahre]	8.2	3.0	7.8	15.5	2.9	0.25
WH-Dosis bei TB [mg/kg/Wo.]	0.27	0.1	0.27	0.5	0.1	< 0.001
Größe TB [SDS]	-3.3	1.1	-3.1	-0.2	-9.4	0.0035
Geburtsgewicht [SDS]	-1.46	1.40	-1.31	1.83	-5.35	< 0.001
Geburtslänge [SDS]	-1.27	1.73	-1.07	2.31	-6.14	< 0.001
Gestationsalter [Wochen]	38	2.8	40	42	27	0.14
Vatergröße [SDS]	-0.36	1.02	-0.29	2.32	-3.75	0.49
Muttergröße [SDS]	-0.38	1.30	-0.29	2.51	-3.83	0.28
WH-Test-Max. [ng/ml]	17.6	17.2	13.5	165.2	3.2	< 0.001
Zielgröße [SDS]	-0.35	0.97	-0.28	1.88	-2.64	0.35
Größe TB [SDS] - Zielgröße [SDS]	-2.94	1.40	-2.89	0.19	-9.70	0.018

TB = Therapiebeginn; mg/kg/Wo. = mg WH pro Kilogramm Körpergewicht und Woche

p = Signifikanz des Vergleichs mit den Stammdaten der GHD-Patienten der Querschnittstudie

Vergleicht man die beiden Gruppen hinsichtlich der aufgeführten Stammdaten, findet man hoch signifikante Unterschiede ($p < 0.001$) der WH-Dosis bei Therapiebeginn, des Geburtsgewicht-SDS, des Geburtslänge-SDS und des Maximalwertes bei den durchgeführten WH-Tests. Sehr signifikant ($p = 0.0035$) ist der geringere Größe-SDS der Non-GHD-Gruppe bei Therapiebeginn. Die Patienten der GHD-Gruppe sind im Vergleich zur NonGHD-Gruppe bei Geburt größer und schwerer und haben eine geringere WH-Sekretion in den WH-Tests. Sie sind bei Therapiebeginn größer und erhalten eine geringere Dosis an Wachstumshormon.

Werden die Patienten nach Pubertätszeichen verglichen, so ist die Zahl der präpubertären Patienten zum jeweiligen Therapiebeginn größer als die Anzahl der Patienten, bei denen die Pubertät bereits begonnen hat (Tab. 3). Mit zunehmendem Therapiealter (Jahre nach Therapiebeginn) verändert sich dieses Verhältnis zugunsten der pubertären Patienten.

Tab. 3: Pubertät in der Querschnittstudie

Jahre nach TB	0	0.5	1	2	3	4	4.5-6.0	6.5-10.5	11-18.5
GHD									
N präpubertär	66	45	26	22	12	11	8	5	2
N pubertär	18	11	5	8	8	6	15	16	10
NonGHD									
N präpubertär	49	37	19	16	10	11	11	4	
N pubertär	3	3	4	9	5	4	17	20	

TB = Therapiebeginn

Die Anzahl der Patienten bei den einzelnen Messungen entspricht nicht der Gesamtanzahl an Patienten.

Als Pubertätszeichen sind bei den Mädchen eine beginnende Brustvergrößerung (Stadium 2 nach Tanner), bei den Jungen ein Hodenvolumen $> 4\text{ml}$ und ein Genitalstadium > 2 nach Tanner angesehen worden.

2.2.1.1 GHD

125 Jungen (71%) und 52 Mädchen (29%) bilden zusammen die Gruppe der idiopathischen GHD. Von diesen insgesamt 177 Patienten weisen 96 Patienten (54%), 23 Mädchen und 73 Jungen, keine weitere Zusatzdiagnosen auf. Bei 36 Patienten (20%), 13 Mädchen und 23 Jungen, zeigt sich im Schädel-CT eine hypoplastische Adenohypophyse, welches als morphologisches Korrelat zur GHD-Diagnose gewertet werden kann. 12 Patienten (7%), 6 Mädchen und 6 Jungen, erfüllen die Kriterien einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR). Bei 11 Patienten (6%), 4 Mädchen und 7 Jungen, konnte ein Panhypopituitarismus diagnostiziert werden, eine Hypophysenunterfunktion mit komplettem Mangel aller im Hypophysenvorderlappen gebildeten und gespeicherten Hormone. Eine septo-optische Dysplasie zeigt sich bei 5 Patienten (3%), 2 Mädchen und 3 Jungen. Bei diesem Syndrom (auch de-Morsier-Syndrom genannt) handelt es sich um eine Trias aus Minderwuchs, Nystagmus und Mikropapille aufgrund einer Rückbildungsstörung des fetalen Septums mit nachfolgender Inhibition des Septum pellucidum. Als Zusatzdiagnosen zeigen sich bei

3 Jungen ein Asthma, bei 2 Jungen eine juvenile chronische/rheumatoide Arthritis (JCA), bei weiteren 2 Jungen ein Prader-Willi-Syndrom und bei 2 Mädchen eine Hypochondroplasie. Die Hypochondroplasie ist eine milde Ausprägung einer Achondroplasie (angeborene Skelettanomalie, die aufgrund einer enchondralen Wachstumsstörung zu einem disproportionierten Zwergwuchs mit charakteristischer Schädel- und Gesichtsform führt). 2 Patienten haben mehrfache Mißbildungen und eine globalen Entwicklungsstörung, die sich keinem speziellen Syndrom zuordnen lassen. Desweiteren hat man bei 1 Jungen ein Diabetes insipidus, bei einem anderen ein Hypoparathyreoidismus und wiederum bei einem anderen eine Meningomyelozele diagnostizieren können. Bei 1 männlichen Patient hat sich der GHD nach einer Chemotherapie manifestiert. Als Zusatzdiagnose ist bei 1 Patientin eine Infektion mit HIV und Hepatitis B nachgewiesen worden, bei 1 weiteren Patienten zeigt sich eine schwere Adipositas und eine globale Entwicklungsstörung mit Mikrozephalie nach einer konnatalen Toxoplasmose. Bei 1 Patientin ist ein Triplo-X-Syndrom (Genommutation mit dreifachem X-Chromosom) mit dysmorphen Stigmata diagnostiziert worden. Bei allen diesen Patienten ist anhand der bereits beschriebenen Tests ein WH-Mangel nachgewiesen worden, dessen Ursache sich aber nur unzureichend durch die eventuell vorhandenen Zusatzdiagnosen erklären läßt.

2.2.1.2 oGHD

Im Gegensatz dazu finden sich bei der oGHD-Gruppe organische Schädigungen, die ein WH-Mangel verursachen. In dieser Gruppe befinden sich insgesamt 29 Patienten, 17 Mädchen (59%) und 12 Jungen (41%). Als häufigste Ursache ist bei 15 Patienten (52%), 8 Mädchen und 7 Jungen, ein Kraniopharyngeom nachgewiesen worden. Dieser dysontogenetischer Tumor wächst supra- oder intrasellär verdrängend und ruft deshalb endokrine Störungen und Chiasma-Syndrome hervor. Als Therapie sollte die möglichst vollständige operative Entfernung des Kraniopharyngeoms angestrebt werden. Bei 7 Patienten (24%), 5 Mädchen und 2 Jungen, ist ein Hirntumor diagnostiziert worden. Im Einzelnen sind 2 Jungen an einem Medulloblastom, 2 Mädchen an einem Dysgerminom, je 1 Patientin an einem Pinealoblastom und einem Ependymom und 1

Patientin an einem Kleinhirnstrozytom erkrankt. Die Primärbehandlung umfaßte bei allen Hirntumoren neben der Tumorextirpation eine Chemo- und Strahlentherapie.

Bei 6 Patienten (21%), 3 Mädchen und 3 Jungen, ist der oGHD nach einer Chemotherapie, einer craniellen Bestrahlung oder nach einer Knochenmarkstransplantation aufgetreten, die zur Behandlung folgender Krankheiten notwendig waren: Histiozytose X, Non-Hodgkin-Lymphom, Blackfan-Diamond-Anämie, Thallasämia major, Ewing-Sarkom der Schädelbasis und Rhabdomyosarkom des Nasopharynx. Bei 1 Patientin (3%) ist eine Enzephalo-meningozele nachgewiesen worden, die operativ behandelt wurde.

2.2.1.3 NonGHD

Die NonGHD-Gruppe mit 162 Patienten setzt sich anhand der erhobenen Diagnosen aus vier Untereinheiten zusammen.

Die erste Untergruppe bilden 52 Patientinnen (31%) mit einem Ullrich-Turner-Syndrom (UTS). Diese Untergruppe wird in den Legenden als UTS bezeichnet.

In der zweiten Untergruppe befinden sich 37 Patienten (23%) mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR), davon sind 12 weiblichen und 25 männlichen Geschlechts. Ursache der IUGR ist bei 15 Patienten, 4 Mädchen und 11 Jungen, ein Silver-Russell-Syndrom. Bei 3 Patienten, 1 Mädchen und 2 Jungen, hat man dysmorphe Stigmata festgestellt, die keinem bekannten Syndrom zugeordnet werden konnten. Bei 1 Patientin ist der Verdacht auf ein Dubowitz-Syndrom geäußert worden. Bei je 1 Jungen ist eine passagere Nebenniereninsuffizienz und ein fetales Alkoholsyndrom diagnostiziert worden. Keine Ursache für die IUGR hat sich bei 16 Patienten (46%), 6 Mädchen und 11 Jungen gefunden. Diese zweite Untergruppe wird in den Legenden als IUGR bezeichnet.

Die dritte Untergruppe setzt sich aus Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen zusammen. Die insgesamt 45 Patienten (28%) dieser Untergruppe teilen sich bezüglich ihres Geschlechts in 16 Mädchen und 29 Jungen auf. Folgende Diagnosen sind in dieser Gruppe festgestellt worden: Bei 26 Patienten, 10 Mädchen und 16 Jungen, hat man anhand der in der Einleitung erwähnten Kriterien einen idiopathischen Kleinwuchs

(ISS) diagnostiziert. Bei 10 Patienten, 1 Mädchen und 9 Jungen, ist ein Noonan-Syndrom nachgewiesen worden. Hierbei handelt es sich um eine klinische Diagnose, bei der die Patienten fakultative Dysmorphien und Fehlbildungen innerer Organe zeigen, die denen des Ullrich-Turner-Syndroms weitgehend ähnlich sind. Es finden sich aber keine chromosomalen Anomalien. Sowohl Mädchen als auch Jungen können hiervon betroffen sein (59). 2 Patienten, 1 Mädchen und 1 Junge, sind an einer Hypochondroplasie (s.o.) erkrankt. 2 Patientinnen zeigen eine gemischte Gonadendysgenese. Bei 1 Patientin ist eine juvenile chronische/rheumatoide Arthritis (JCA) diagnostiziert worden. Eine Meningomyelozele mit Arnold-Chiari-Malformation und shuntversorgtem Hydrocephalus internus zeigt sich bei 1 Patientin. Desweiteren finden sich als Zusatzdiagnosen bei 1 Patient ein humoraler Immundefekt und eine psychomotorische Retardierung. Ein Patient ist an einem Léri-Weill-Syndrom (autosomal-dominant vererbte Störung der Knochenentwicklung bzw. Knochenwachstum infolge einer pränatal bedingten Entwicklungsstörung, Haploinsuffizienz des SHOX-Gens, Dysostosis) erkrankt. Bei 1 Patient konnte eine komplexe hypothalamo-hypophysäre Insuffizienz diagnostiziert werden. Diese sehr heterogene Untergruppe wird in den Legenden unter dem Begriff ISS zusammengefasst. In der letzten Untergruppe befinden sich 28 Patienten (17%), 3 Mädchen und 25 Jungen, mit der Diagnose einer neurosekretorischen Dysfunktion (NSD). Bei 4 männlichen Patienten zeigt sich als morphologisches Korrelat im Schädel-CT eine hypoplastische Adenohypophyse. 3 Patienten erfüllen neben der Diagnose der NSD noch die Kriterien einer IUGR. Als weitere Zusatzdiagnosen finden sich bei je 1 Patient ein Prader-Willi-Syndrom und eine Meningomyelozele. 19 Patienten, 3 Mädchen und 16 Jungen, weisen keine weiteren Zusatzdiagnosen auf.

2.2.2 Längsschnittstudie

In die Längsschnittstudie sind 87 Patienten, 32 Mädchen (37%) und 55 Jungen (63%), aufgenommen worden, deren erste pQCT-Messung zum Zeitpunkt ihres Therapiebeginns erfolgt ist. Aus diesen Messungen resultieren die Ausgangswerte für die verschiedenen Meßparameter. Diese Patienten sind erneut 6 Monate (zweite Messung) und ein Jahr (dritte Messung) nach ihrem Therapiestart gemessen worden.

Zum Zeitpunkt der Auswertung dieser Messungen sind zwar fast alle Patienten (93%) nach einem halben Jahr gemessen worden, aber nur wenige nach einem Jahr, weshalb ich zunächst alle Patienten betrachten werde, die die ersten beiden Messungen erhalten haben. Sie werden im Folgenden mit dem Namen „Gruppe A“ bezeichnet.

Anschließend werde ich die „Gruppe B“ beschreiben, die diejenigen Patienten beinhaltet, die 1 Jahr nach Therapiebeginn erneut gemessen worden sind. Somit sind dies v.a. Patienten aus der Gruppe A, die ein drittes Mal gemessen worden sind. Allerdings gibt es in dieser Gruppe 6 Patienten, bei denen die Messung nach 6 Therapiemonaten nicht erfolgt ist; sie haben also insgesamt nur zwei Messungen erhalten.

Somit tauchen Patienten, die zu Therapiebeginn, nach 6 Monaten und nach 1 Jahr gemessen wurden, sowohl in der Gruppe A, als auch in der Gruppe B auf.

Diese Gruppentrennung ist durchgeführt worden, damit die Ergebnisse der dritten Messung im Rahmen der Auswertung nicht durch die (Ausgangs-)Werte von Patienten, die noch nicht das dritte Mal gemessen worden sind, falsch interpretiert werden.

In den folgenden Abschnitten möchte ich die beiden Gruppen A und B näher beschreiben. Von den insgesamt 87 Patienten zählen 81 (93%) zur Gruppe A. In der Gruppe B sind 35 Patienten (40%) vertreten.

Innerhalb der beiden Gruppen sind erneut die Patienten mit Wachstumshormonmangel (GHD) von Patienten ohne nachgewiesenen WH-Mangel (NonGHD) getrennt worden. Von den insgesamt 87 Patienten bilden 50 Patienten (57%), 12 Mädchen und 38 Jungen, die Gruppe GHD. Die NonGHD-Gruppe setzt sich aus 37 Patienten (43%), 20 Mädchen und 17 Jungen, zusammen. Die folgenden Tabellen (Tab. 4 und Tab. 5) beinhalten die Stammdaten der Patienten beider Gruppen GHD und NonGHD in der Längsschnittstudie.

Vergleicht man die beiden Gruppen hinsichtlich der aufgeführten Stammdaten, findet man hoch signifikante Unterschiede der WH-Dosis bei Therapiebeginn, des Geburtsgewicht-SDS und des Maximalwertes bei den durchgeführten WH-Tests. Sehr signifikant ist der geringere Geburtlänge-SDS der NonGHD-Patienten. Signifikante Unterschiede zeigen bei Therapiebeginn der Größe-SDS und das Alter.

Die Patienten der GHD-Gruppe sind im Vergleich zur NonGHD-Gruppe bei Therapiebeginn größer, älter und erhalten eine geringere Dosis an Wachstumshormon.

Sie sind bei Geburt größer und schwerer und haben eine geringere WH-Sekretion in den WH-Tests.

Somit sind sowohl in der Quer- als auch in der Längsschnittstudie die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen GHD und NonGHD bezüglich der Stammdaten nahezu identisch.

Tab. 4: Stammdaten der GHD-Patienten in der Längsschnittstudie

GHD N=50	MW	SD	Median	Max	Min	p
Alter TB [Jahre]	10.0	4.1	9.7	18.7	3.3	0.021
WH-Dosis bei TB [mg/kg/Wo.]	0.2	0.06	0.3	0.34	0.06	< 0.001
Größe TB [SDS]	-2.78	0.90	-2.67	-0.42	-4.78	0.013
Geburtsgewicht [SDS]	-0.69	1.39	-0.39	1.99	-4.43	< 0.001
Geburtslänge [SDS]	-0.39	1.85	-0.17	2.06	-7.41	0.0032
Gestationsalter [Wochen]	39	2.5	40	42	28	0.12
Vatergröße [SDS]	-0.49	0.95	-0.58	2.32	-2.52	0.18
Muttergröße [SDS]	-0.61	1.06	-0.64	1.76	-2.56	0.43
WH-Test-Max. [ng/ml]	5.4	1.8	5.3	8.6	1.2	< 0.001
Zielgröße [SDS]	-0.56	0.81	-0.61	-2.70	1.97	0.28
Größe TB [SDS] - Zielgröße [SDS]	-2.2	1.0	-2.1	-0.2	-4.8	0.16

TB = Therapiebeginn; mg/kg/Wo. = mg WH pro Kilogramm Körpergewicht und Woche

p = Signifikanz des Vergleichs mit den Stammdaten der NonGHD-Patienten der Längsschnittstudie

Tab. 5: Stammdaten der NonGHD-Patienten in der Längsschnittstudie

NonGHD N=37	MW	SD	Median	Max	Min	p
Alter TB [Jahre]	8.5	2.8	8.2	13.9	4.3	0.021
WH-Dosis bei TB [mg/kg/Wo.]	0.3	0.07	0.3	0.5	0.17	< 0.001
Größe TB [SDS]	-3.2	0.8	-3.1	-1.6	-5.4	0.013
Geburtsgewicht [SDS]	-2.02	1.48	-2.22	1.18	-5.27	< 0.001
Geburtslänge [SDS]	-1.64	1.95	-1.70	1.47	-5.25	0.0032
Gestationsalter [Wochen]	38	2.8	40	42	32	0.12
Vatergröße [SDS]	-0.69	0.99	-0.87	1.09	-2.61	0.18
Muttergröße [SDS]	-0.66	1.20	-0.44	1.25	-2.75	0.43
WH-Test-Max. [ng/ml]	11.6	6.2	10.5	36.7	4.5	< 0.001
Zielgröße [SDS]	-0.67	0.91	-0.69	0.72	-2.33	0.28
Größe TB [SDS] - Zielgröße [SDS]	-2.47	0.98	-2.45	-0.40	-4.27	0.16

TB = Therapiebeginn; mg/kg/Wo. = mg WH pro Kilogramm Körpergewicht und Woche

p = Signifikanz des Vergleichs mit den Stammdaten der GHD-Patienten der Längsschnittstudie

Die folgende Tabelle (Tab. 6) verdeutlicht, daß der größere Teil der Patienten (74-94%) die Pubertät noch nicht erreicht hat:

Tab. 6: Pubertät in der Längsschnittstudie

GHD	Beginn N = 50	6 Monate N = 47	1 Jahr N = 20	NonGHD	Beginn N = 37	6 Monate N = 34	1 Jahr N = 15
Präpubertär	41 (82%)	35 (74%)	16 (80%)	Präpubertär	35 (95%)	32 (94%)	12 (80%)
Pubertär	9 (8%)	12 (26%)	4 (20%)	Pubertär	2 (5%)	2 (6%)	3 (20%)

Zunächst die Beschreibung der Gruppe A:

2.2.2.1 Gruppe A (Messungen bei Therapiebeginn und 6 Monate später)

Von den insgesamt 81 Patienten sind 29 (36%) weiblichen und 52 (64%) männlichen Geschlechts.

Die Patienten mit Wachstumshormonmangel (GHD) nach der o.g. Definition sind von Patienten ohne nachgewiesenen WH-Mangel (NonGHD) getrennt worden. Die GHD-Gruppe setzt sich aus 47 Patienten (58%) zusammen; 12 Mädchen (26%) und 35 Jungen (74%). In der NonGHD-Gruppe befinden sich 34 Patienten (42%), 17 Mädchen (50%) und 17 Jungen (50%).

In der GHD-Gruppe können 42 Patienten (89%) mit GHD unklarer Genese von 5 Patienten (11%) mit GHD aufgrund einer organischen Schädigung (oGHD) unterschieden werden.

2.2.2.1.1 GHD

9 Mädchen (21%) und 33 Jungen (79%) bilden zusammen die Gruppe der idiopathischen GHD. Von diesen insgesamt 42 Patienten weisen 26 Patienten (62%), 5 Mädchen und 21 Jungen, keine weitere Zusatzdiagnose auf. Bei 4 männlichen Patienten (10%) zeigt sich im Schädel-CT eine hypoplastische Adenohypophyse. 3 Patienten (7%), 2 Mädchen und 1 Junge, erfüllen die Kriterien einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR). Bei 2 weiteren Mädchen (5%) zeigt sich neben diesen Kriterien eine hypoplastische Adenohypophyse im Schädel-CT. Bei 2 Jungen (5%) ist ein Panhypopituitarismus diagnostiziert worden. Als Zusatzdiagnosen zeigen sich bei 1 Jungen ein Asthma, bei 1 Jungen eine juvenile chronische/rheumatoide Arthritis (JCA) und bei 1 weiteren Jungen ein Prader-Willi-Syndrom. Bei 1 Jungen ist ein Hypoparathyreoidismus und bei ebenfalls 1 Jungen eine Meningomyelozele diagnostiziert worden.

2.2.2.1.2 oGHD

Von den insgesamt 5 Patienten sind 2 Patienten (40%) an einem Hirntumor erkrankt. Bei 1 Mädchen ist ein Ependymom und bei 1 Jungen ein Medulloblastom diagnostiziert und behandelt worden (s.o.). 1 Patient (20%) hat im Rahmen einer Blackfan-Diamond-Anämie eine Knochenmarktransplantation und eine immunsuppressive Therapie erhalten. Ebenfalls eine Knochenmarktransplantation hat 1 Patientin (20%) erhalten, die an einer Thallasämia major erkrankt ist. Bei 1 Patientin (20%) hat sich als Ursache ein Kraniopharyngeom gezeigt (s.o.).

2.2.2.1.3 NonGHD

Die NonGHD-Gruppe mit 34 Patienten, 17 Mädchen und 17 Jungen (50%), setzt sich anhand der erhobenen Diagnosen aus vier Untereinheiten zusammen.

Die erste Untergruppe bilden 7 Patientinnen (21%) mit einem Ullrich-Turner-Syndrom (UTS). Diese Untergruppe wird in den Legenden als UTS bezeichnet.

In der zweiten Untergruppe befinden sich 14 Patienten (41%), 5 Mädchen und 9 Jungen, mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR). Ursache der IUGR ist bei 7 Patienten (50%), 1 Mädchen und 6 Jungen, ein Silver-Russell-Syndrom. Bei 1 Mädchen (7%) hat man dysmorphe Stigmata festgestellt, die keinem bekannten Syndrom zugeordnet werden konnten. Bei 1 Patientin (7%) ist der Verdacht auf ein Dubowitz-Syndrom geäußert worden. Bei 1 Jungen (7%) ist eine passagere Nebenniereninsuffizienz diagnostiziert worden. Keine Ursache für die IUGR hat sich bei 4 Patienten (29%), 2 Mädchen und 2 Jungen gefunden. Diese zweite Untergruppe wird in den Legenden als IUGR bezeichnet.

Die dritte Untergruppe setzt sich aus Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen zusammen. Von den insgesamt 11 Patienten (32%) dieser Untergruppe sind 4 weiblichen und 7 männlichen Geschlechts. Folgende Diagnosen finden sich in dieser Gruppe wieder: Bei 5 Patienten (45%), 2 Mädchen und 3 Jungen, ist die Diagnose des idiopathischen Kleinwuchses (ISS) gestellt worden. Bei 4 männlichen Patienten (36%) ist ein Noonan-Syndrom und bei 1 Patientin (9%) eine gemischte Gonadendysgenese

nachgewiesen worden. Eine weitere Patientin (9%) ist an einer juvenilen chronischen/rheumatoiden Arthritis erkrankt.

In der letzten Untergruppe befinden sich 2 Patienten (6%), 1 Mädchen und 1 Junge, mit der Diagnose einer neurosekretorischen Dysfunktion (NSD). Bei dem Jungen zeigt sich im Schädel-CT eine hypoplastische Adenohypophyse.

2.2.2.2 Gruppe B (Messungen beim Therapiebeginn, nach 6 Monaten und nach 1 Jahr)

Zur Gruppe B zählen 35 Patienten, 8 Mädchen (23%) und 27 Jungen (77%). Bei 6 männlichen Patienten (17%) hat die zweite Messung zum Zeitpunkt 6 Monate nach Therapiebeginn nicht stattgefunden; diese Jungen sind nur zweimal gemessen worden. Die übrigen 29 Patienten (83%) sind Patienten aus der Gruppe A, bei denen eine dritte Messung durchgeführt worden ist. Die Patienten mit Wachstumshormonmangel (GHD) nach der o.g. Definition sind auch hier von Patienten ohne nachgewiesenen WH-Mangel (NonGHD) getrennt worden. Die GHD-Gruppe setzt sich aus 20 Patienten (57%), 5 Mädchen (25%) und 15 Jungen (75%) zusammen. In der NonGHD-Gruppe befinden sich 15 Patienten (43%), 3 Mädchen (20%) und 12 Jungen (80%).

In der GHD-Gruppe können 17 Patienten (85%) mit GHD unklarer Genese von 3 Patienten (15%) mit GHD aufgrund einer organischen Schädigung (oGHD) unterschieden werden.

2.2.2.2.1 GHD

4 Mädchen (20%) und 13 Jungen (80%) bilden zusammen die Gruppe des idiopathischen WH-Mangels (GHD). Von diesen insgesamt 17 Patienten weisen 12 Patienten (71%), 3 Mädchen und 9 Jungen, keine weitere Zusatzdiagnosen auf. 1 Mädchen (6%) erfüllt die Kriterien einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR). Als weitere Zusatzdiagnosen zeigen sich bei jeweils 1 Jungen (6%) eine hypoplastische Adenohypophyse, ein Prader-Willi-Syndrom, eine juvenile chronische/rheumatoide Arthritis und eine Meningomyelozele.

2.2.2.2.2 oGHD

Von den insgesamt 3 Patienten sind 2 Patienten (67%) an einem Hirntumor erkrankt. Bei 1 Mädchen ist ein Ependymom und bei 1 Jungen ein Medulloblastom diagnostiziert und behandelt worden(s.o.). 1 Patient (33%) hat im Rahmen einer Blackfan-Diamond-Anämie eine Knochenmarktransplantation und eine immunsuppressive Therapie erhalten.

2.2.2.2.3 NonGHD

Die NonGHD-Gruppe mit 15 Patienten setzt sich anhand der erhobenen Diagnosen aus vier Untereinheiten zusammen.

Die erste Untergruppe bilden 2 Patientinnen (13%) mit einem Ullrich-Turner-Syndrom (UTS).

In der zweiten Untergruppe befinden sich 9 Patienten (60%), 1 Mädchen und 8 Jungen, mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR). Ursache der IUGR ist bei 6 Patienten (67%), 1 Mädchen und 5 Jungen, ein Silver-Russell-Syndrom. Bei 1 Jungen (11%) hat man dysmorphe Stigmata festgestellt, die keinem bekannten Syndrom zugeordnet werden konnten. Bei 1 Patientin ist eine passagere Nebenniereninsuffizienz diagnostiziert worden. Keine Ursache für die IUGR hat sich bei 1 Jungen (11%) gefunden.

Die dritte Untergruppe setzt sich aus 2 Jungen mit einem idiopathischen Kleinwuchs (ISS) und einem Jungen mit einem Noonan-Syndrom zusammen. Diese 3 Patienten (20%) werden in den Legenden mit dem Gruppennamen ISS bezeichnet.

In der letzten Untergruppe befindet sich 1 Junge (7%) mit der Diagnose einer neurosekretorischen Dysfunktion (NSD).

2.3 Die Berechnung der verwendeten Parameter

2.3.1 Standard Deviation Score (SDS)

Zur Berechnung der standardisierten Normabweichung („Standard Deviation Score“, SDS) von Körpergröße, Körpergewicht und Zielgröße sind Standardwerte nach Prader et al. und die Turner-spezifischen Standardwerte nach Ranke et al. verwendet worden (45, 61). Nach den Standardwerten von Niklasson et al. (1991) sind die SDS-Werte von Geburtsgewicht und Geburtslänge berechnet worden (36).

Neben den Standardwerten fließt das altersabhängige und geschlechtsspezifische Verlaufsmuster von auxiologischen Parametern in die Berechnung der SDS mit ein. SD-Scores haben so gegenüber Absolutwerten den Vorteil, daß man normierte, auxiologischen Parameter von Patienten unterschiedlichen Alters und Geschlechts miteinander vergleichen kann (59).

SD-Scores werden folgendermaßen berechnet: man subtrahiert den Mittelwert der Verteilung eines Parameters für das jeweilige Alter und Geschlecht von dem aktuellen Meßwert und dividiert diese Differenz durch die Standardabweichung. Für die SDS-Größenwerte ergibt sich daraus folgende Formel:

$$SDS \text{ Größe} = (X - X_m) / SD \quad [SDS]$$

X = gemessene, tatsächliche Größe

X_m = durchschnittliche Größe in diesem Alter und Geschlecht (Norm nach Tanner et al.)

SD = Standardabweichung der gemessenen Größe von der durchschnittlichen Größe

Die SDS-Größenwerte geben also die Relation zwischen der erzielten und der nach Norm zu erwartenden Größe in Standardabweichungen von dieser an.

± 2 SD entsprechen ungefähr dem Bereich zwischen der 97,5% Perzentile und der 2,5% Perzentile (95% Bereich), $\pm 1,65$ SD entsprechen ungefähr dem Bereich zwischen der 95% Perzentile und der 5% Perzentile (90% Bereich); ein Wert, der $SDS = 1,65$ ergibt, liegt auf der 95% Perzentile, einer, der $SDS = -1,65$ ergibt, auf der 5% Perzentile.

2.3.2 Wachstumsgeschwindigkeit (WG)

Die Wachstumsgeschwindigkeit WG gibt die Größenzunahme in Zentimetern pro Jahr an und berechnet sich folgendermaßen:

$$WG = (X2 - X1) / t \quad [\text{cm/Jahr}]$$

$X2$ = Größe am Ende einer Beobachtungsphase in cm

$X1$ = Größe zu Beginn einer Beobachtungsphase in cm

t = Dauer der Beobachtungsphase in Jahren

2.3.3 Delta Größe

Zur Korrelationsbestimmung im Rahmen der Längsschnittstudie wird „Delta Größe“ (Δ SDS Größe) bestimmt, indem man vom SDS der Körpergröße bei der aktuellen Messung den SDS-Wert der vorangegangenen Messung subtrahiert:

$$\text{Delta Größe} = \text{SDS } X2 - \text{SDS } X1 \quad [\text{SDS}]$$

$\text{SDS } X2$ = SDS-Wert am Ende einer Beobachtungsphase

$\text{SDS } X1$ = SDS-Wert zu Beginn einer Beobachtungsphase

Dieser Wert ermöglicht eine Aussage über den Größengewinn.

2.3.4 Zielgröße

Die Zielgröße läßt sich aus der mittleren Elterngröße abschätzen. Dazu wird das arithmetische Mittel der Körpergröße (cm) beider Eltern gebildet und beim Jungen 6.5 cm addiert, beim Mädchen 6,5 cm subtrahiert (62). Es ergeben sich folgende Formeln:

$$\text{Jungen: } [(\text{Größe des Vaters} + \text{Größe der Mutter}) / 2] + 6,5 \text{ cm} \quad [\text{cm}]$$

$$\text{Mädchen: } [(\text{Größe des Vaters} + \text{Größe der Mutter}) / 2] - 6,5 \text{ cm} \quad [\text{cm}]$$

2.3.5 Markfläche

Die Markfläche wird aus den ermittelten Knochenparametern berechnet. Dazu wird die Cortikalisfläche von der Knochenfläche subtrahiert. Es ergibt sich folgende Formel:

$$\text{Markfläche} = \text{Knochenfläche} - \text{Cortikalisfläche} \quad [\text{mm}]$$

2.3.6 Body-Mass-Index (BMI)

Der Body-Mass-Index wird aus dem Körpergewicht (kg) und der Körperlänge (m) folgendermaßen berechnet:

$$\text{BMI} = \text{Größe} / \text{Länge}^2 \quad [\text{kg/m}^2]$$

2.4 Statistische Analysen

Die statistische Auswertung sowie graphische Darstellungen sind mit Unterstützung des Computerprogramms Microsoft® Excel, Version '97, über Tabellenkalkulation erfolgt. In den Tabellen und Abbildungen dieser Arbeit sind jeweils Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median, Maximalwert (Max), Minimalwert (Min) und Stichprobenanzahl (N) der Stichproben angegeben.

2.4.1 Signifikanz

Die Signifikanz ist die aufgrund eines statistischen Testverfahrens mögliche Ablehnung der Nullhypothese („kein Unterschied“) mit zahlenmäßig vorgegebener, als Signifikanzniveau bezeichneter Irrtumswahrscheinlichkeit „p“ (41). Sie ist mit der Funktion des Student'schen t-TEST ermittelt worden. Die Funktion liefert die Wahrscheinlichkeit, mit der sich zwei Stichproben aus zwei Grundgesamtheiten im Mittel nicht unterscheiden (24). Sie ist geeignet zur Durchführung zweiseitiger und einseitiger Tests sowie für gepaarte und ungepaarte Stichproben mit gleicher Varianz (homoskedastisch) oder zwei Stichproben mit ungleicher Varianz (heteroskedastisch). Ein Unterschied wird dann als signifikant angesehen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit nicht größer als $p = 0.05$ war. Sehr signifikant ist ein Unterschied bei $p < 0.01$, hoch signifikant bei $p < 0.001$. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wird bei den Ergebnissen entweder als genaue Zahl oder anhand folgender Zeichen angegeben:

o	=	nicht signifikant
*	=	signifikant
**	=	sehr signifikant
***	=	hoch signifikant

Bei offensichtlich nicht normalverteilten Stichproben ist anstatt des Mittelwertes der Median der Stichprobe ermittelt worden, da er gegen Ausreißer in der Regel unempfindlich ist (23).

2.4.2 Korrelation

Zur Darstellung der Korrelation der Meßergebnisse mit den auxiologischen Daten sind Regressionsanalysen (lineare Einfachregression), die ebenfalls im verwendeten Excel-Programm zur Verfügung stehen, durchgeführt worden. Mit Hilfe dieser Funktion zur Berechnung des Korrelationskoeffizienten „R“ kann man untersuchen, ob sich zwei Meßreihen gleich entwickeln, d. h. ob hohe Werte des einen Datensatzes mit hohen Werten des anderen zusammenhängen (positive Korrelation), ob niedrige Werte des einen Datensatzes mit hohen Werten des anderen zusammenhängen (negative Korrelation), oder ob zwischen den Werten der beiden Datensätze kein Zusammenhang besteht. Der Korrelationskoeffizient macht also eine Aussage darüber, wie eng der lineare statistische Zusammenhang zwischen zwei Größen ist (23, 24). Der Korrelationskoeffizient R wird in den entsprechenden Tabellen und Abbildungen zusammen mit dem Signifikanzniveau p und der Stichprobenanzahl N aufgeführt.

In den Abbildungen zu den Korrelationen werden Ausreißer grau schraffiert dargestellt, und in die Berechnung nicht mit einbezogen. Diese Ausreißer (niedrige Werte für die WG und Δ SDS Größe) sind durch einen Patienten zustande gekommen, der seine Pubertät schon abgeschlossen und dadurch ausgewachsen war. Durch diesen Ausschluß von der Datenanalyse sind die Korrelationen weniger signifikant geworden.

3. Ergebnisse

Die Ergebnisse werden in Abbildungen und in Tabellen präsentiert. In den Abbildungen sind die einzelnen Meßwerte bzw. deren Mediane, in den Tabellen deren statistische Korrelate (MW, SD, Median, Max, Min, N) aufgeführt. Die p-Werte in den Abbildungen und Tabellen beziehen sich auf den Unterschied der Werte zwischen den verschiedenen Meßzeitpunkten. Genaueres ist den jeweiligen Legenden zu entnehmen.

3.1 Ergebnisse der Querschnittstudie

Insgesamt 368 Patienten sind anhand ihrer Therapiedauer in Untergruppen aufgeteilt worden. In der GHD-Gruppe entstehen so 9 Untergruppen mit der Therapiedauer von 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 4.5-6, 6.5-10.5 und 11-18.5 Jahren. Die NonGHD-Gruppe umfaßt 8 Untergruppen (0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 4.5-6 und 6.5-10.5 Jahre), da hier keine Patienten mit einer Therapiedauer länger als 10.5 Jahre gemessen worden sind.

3.1.1 Entwicklung der auxiologischen Parameter

Als auxiologische Parameter sind bei allen Patienten die Größe und das Gewicht gemessen, und daraus der Body-Mass-Index (BMI) und die Standard-Deviation-Scores (SDS) dieser Parameter bestimmt worden. Die aufgeführten Symbole für die p-Werte beziehen sich jeweils auf den Unterschied zum Therapiebeginn.

Größe [SDS]

Analog zu den Stammdaten aller Patienten (Tab. 1 und Tab. 2) ist der Größe-SDS der Patienten, die bei Therapiebeginn im pQCT gemessen worden sind (Therapiejahr 0), in den beiden Diagnosegruppen unterschiedlich. Patienten mit GHD sind bei Therapiebeginn nicht signifikant ($p = 0.056$) größer („Therapiejahr 0“: Median = -2.67, Max = 0.37, Min = -4.82; [SDS]) als Patienten mit NonGHD („Therapiejahr 0“: Median = -3.09, Max = -0.24, Min = -5.35; [SDS]). Beiden Gruppen gemeinsam ist die signifikante Zunahme des Größe-SDS unter Wachstumshormon-Therapie (Tab. 7a/b).

Tab. 7a: Größe [SDS] der GHD-Gruppe (Querschnittstudie)

Größe [SDS]	Jahre nach Therapiebeginn								GHD
	0	0.5	1	2	3	4	4.5-6.0	6.5-10.5	
MW	-2.72	-2.41	-2.46	-1.87	-1.64	-1.10	-0.67	-0.52	-0.82
SD	1.01	0.88	1.14	1.46	1.13	1.12	1.18	1.05	0.96
Median	-2.67	-2.38	-2.16	-1.72	-1.57	-1.10	-0.89	-0.68	-0.58
Max	0.37	0.44	-0.75	1.30	0.49	0.69	1.44	2	0.61
Min	-4.82	-4.09	-6.47	-6.25	-4.40	-3.03	-3.45	-3	-2.51
N	84	56	31	30	20	17	23	21	12
p Beginn		*	o	**	***	***	***	***	***

p Beginn = Signifikanz des Vergleichs mit dem Ausgangswert

Tab. 7b: Größe [SDS] der NonGHD-Gruppe (Querschnittstudie)

Größe [SDS]	Jahre nach Therapiebeginn							NonGHD
	0	0.5	1	2	3	4	4.5-6.0	
MW	-3.00	-2.63	-2.41	-2.18	-1.98	-1.71	-2.04	-1.50
SD	0.97	0.83	0.84	1.07	0.77	0.91	0.92	0.87
Median	-3.09	-2.69	-2.33	-2.06	-1.56	-1.65	-2.08	-1.35
Max	-0.24	-1.01	-1.17	-0.01	-0.96	-0.21	-0.76	-0.01
Min	-5.35	-4.83	-5.08	-4.21	-3.46	-3.75	-3.88	-3.21
N	52	40	23	27	15	15	28	24
p Beginn		*	o	**	***	***	***	***

p Beginn = Signifikanz des Vergleichs mit dem Ausgangswert

Gewicht [SDS]

Mit zunehmender Therapiedauer steigt der Gewicht-SDS in beiden Gruppen signifikant an (Tab. 8a/b). Ebenfalls signifikant ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei Therapiebeginn ($p < 0.001$). Die Patienten der GHD-Gruppe sind beim Therapiebeginn schwerer (Median = -1.8, Max = 5.77, Min = -3.29; [SDS]) als die Patienten der NonGHD-Gruppe (Median = -2.29, Max = 1.91, Min = -4.48; [SDS]).

Tab. 8a: Gewicht [SDS] der GHD-Gruppe (Querschnittstudie)

Gewicht [SDS]	Jahre nach Therapiebeginn								GHD
	0	0.5	1	2	3	4	4.5-6.0	6.5-10.5	
MW	-1.35	-1.51	-1.39	-0.54	-0.54	-0.43	-0.09	-0.50	0.69
SD	1.67	1.28	1.06	1.96	1.08	1.42	1.20	1.40	1.93
Median	-1.80	-1.90	-1.72	-1.20	-0.68	-0.79	-0.10	-0.21	0.42
Max	5.77	3.75	1.67	4.73	1.46	2.74	3.43	1.33	4.69
Min	-3.29	-3.26	-2.78	-3.42	-2.36	-2.24	-2.50	-5.40	-1.69
N	84	56	31	30	20	17	23	21	12
p Beginn		o	o	*	**	*	***	*	**

p Beginn = Signifikanz des Vergleichs mit dem Ausgangswert

Tab. 8b: Gewicht [SDS] der NonGHD-Gruppe (Querschnittstudie)

Gewicht [SDS]	Jahre nach Therapiebeginn							NonGHD	
	0	0.5	1	2	3	4	4.5-6.0	6.5-10.5	
MW	-2.11	-1.88	-1.78	-1.11	-0.84	-0.35	-0.93	-0.35	
SD	1.08	1.08	1.02	1.31	1.02	1.48	1.32	1.45	
Median	-2.29	-2.14	-1.92	-1.27	-1.11	-0.96	-0.96	-0.78	
Max	1.91	0.26	0.89	3.40	1.25	2.15	2.16	3.87	
Min	-4.48	-4.06	-3.34	-4.07	-2.25	-2.10	-3.76	-2.42	
N	52	40	23	27	15	15	28	24	
p Beginn		*	o	**	***	***	***	***	

p Beginn = Signifikanz des Vergleichs mit dem Ausgangswert

Body-Mass-Index [SDS]

Bei Therapiebeginn ist der BMI [SDS] von GHD-Patienten größer als der BMI [SDS] von NonGHD-Patienten (GHD: Median = -0.37, Max = 5.24, Min = -1.85; NonGHD: Median = -0.8, Max = 2.12, Min = -2.91; [SDS]; $p < 0.001$). Mit zunehmender Therapiedauer steigt der BMI [SDS] in beiden Gruppen an. Allerdings ist dieser Anstieg in der NonGHD-Gruppe schon ab dem zweiten Therapiejahr signifikant, in der GHD-Gruppe erst nach 11-18.5 Jahren (Tab. 9a/b).

Tab. 9a: Body-Mass-Index [SDS] der GHD-Gruppe (Querschnittstudie)

BMI [SDS]	Jahre nach Therapiebeginn								GHD
	0	0.5	1	2	3	4	4.5-6.0	6.5-10.5	
MW	-0.01	-0.36	-0.17	0.32	0.38	-0.10	-0.05	-0.19	0.70
SD	1.40	1.20	1.33	1.73	1.57	1.13	1.04	0.83	1.36
Median	-0.37	-0.69	-0.70	-0.20	-0.11	-0.33	-0.26	-0.25	0.26
Max	5.24	4.22	3.90	5.24	5.90	2.98	3.62	1.27	3.93
Min	-1.85	-1.85	-1.79	-1.78	-0.98	-1.20	-1.51	-1.38	-0.70
N	84	56	31	30	20	17	23	21	12
p Beginn		o	o	o	o	o	o	o	***

p Beginn = Signifikanz des Vergleichs mit dem Ausgangswert

Tab. 9b: Body-Mass-Index [SDS] der NonGHD-Gruppe (Querschnittstudie)

BMI [SDS]	Jahre nach Therapiebeginn							NonGHD
	0	0.5	1	2	3	4	4.5-6.0	
MW	-0.75	-0.79	-0.77	-0.07	0.04	0.52	-0.05	0.26
SD	1.05	1.05	1.10	1.39	1.03	1.81	1.20	1.69
Median	-0.80	-0.92	-0.95	-0.37	-0.23	-0.31	-0.24	0.19
Max	2.12	2.10	2.38	4.04	2.67	3.98	2.47	5.15
Min	-2.91	-2.57	-2.50	-2.44	-1.67	-1.56	-2.96	-1.57
N	52	40	23	27	15	15	28	24
p Beginn		o	o	*	**	**	**	**

p Beginn = Signifikanz des Vergleichs mit dem Ausgangswert

Wachstumshormon-Dosis [mg/kg/Woche]

In beiden Gruppen bleiben die WH-Dosen pro Kilogramm und Woche in allen Therapiejahren nahezu konstant (Tab 10a/b). Wie im Kapitel 2.2 bereits erwähnt, werden bei Therapiebeginn die Patienten der NonGHD-Gruppe mit höheren WH-Dosen behandelt als die GHD-Patienten (NonGHD: Median = 0.3, Max = 0.47, Min = 0.13; GHD: Median = 0.2, Max = 0.3, Min = 0.03; [mg/kg/Woche]; $p < 0.001$). Nach 11-18.5 Therapiejahren zeigen die GHD- und NonGHD-Patienten signifikant niedrigere WH-Dosen im Vergleich zum Therapiebeginn („11-18.5 Jahre“: GHD: Median = 0.1, Max = 0.27, Min = 0.03; NonGHD: Median = 0.3, Max = 0.4, Min = 0.1; [mg/kg/Woche]).

Tab. 10a: WH-Dosis [mg/kg/Woche] der GHD-Gruppe (Querschnittstudie)

WH-Dosis [mg/ kg/Woche]	Jahre nach Therapiebeginn								
	0	0.5	1	2	3	4	4.5-6.0	6.5-10.5	11-18.5
MW	0.2	0.2	0.23	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1
SD	0.07	0.07	0.07	0.03	0.07	0.1	0.07	0.03	0.07
Median	0.2	0.2	0.23	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1
Max	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3
Min	0.03	0.07	0.1	0.07	0.03	0.07	0.03	0.1	0.03
N	84	56	31	30	20	17	23	21	12
p Beginn		o	o	o	o	o	o	o	***

p Beginn = Signifikanz des Vergleichs mit dem Ausgangswert

Tab. 10b: WH-Dosis [mg/kg/Woche] der NonGHD-Gruppe (Querschnittstudie)

WH-Dosis [mg/ kg/Woche]	Jahre nach Therapiebeginn							
	0	0.5	1	2	3	4	4.5-6.0	6.5-10.5
MW	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2
SD	0.1	0.07	0.07	0.07	0.07	0.1	0.07	0.07
Median	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Max	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4
Min	0.1	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1
N	52	40	23	27	15	15	28	24
p Beginn		o	o	o	o	o	o	***

p Beginn = Signifikanz des Vergleichs mit dem Ausgangswert

3.1.2 Entwicklung der Knochenparameter

Durch die pQCT-Messung des Unterschenkels sind folgende Parameter ermittelt worden: Die Knochenfläche der Tibia, die Markfläche der Tibia, die Cortikalisfläche von Tibia und Fibula, die Cortikalisfläche der Tibia, die Cortikalisdichte der Tibia und die Cortikalisdicke der Tibia. Aus den Parametern der Tibia sind folgende Quotienten gebildet worden:

Cortikalisfläche / Knochenfläche

Cortikalisfläche / Markfläche

Knochenfläche / Markfläche.

Zum Vergleich dieser Parameter sind die Mediane der ermittelten Werte verwendet, und gegen die Untergruppen (Jahre nach Therapiebeginn) aufgetragen worden. Die aufgeführten p-Werte beziehen sich jeweils auf den Unterschied zum Therapiebeginn.

Knochenfläche der Tibia [mm²]

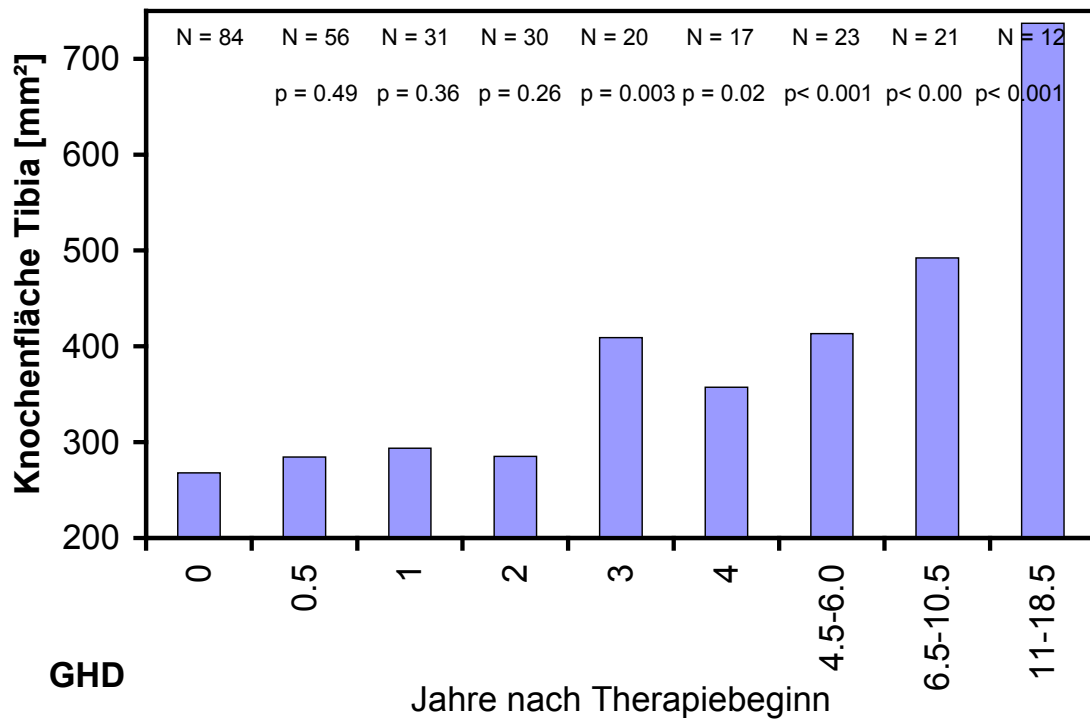
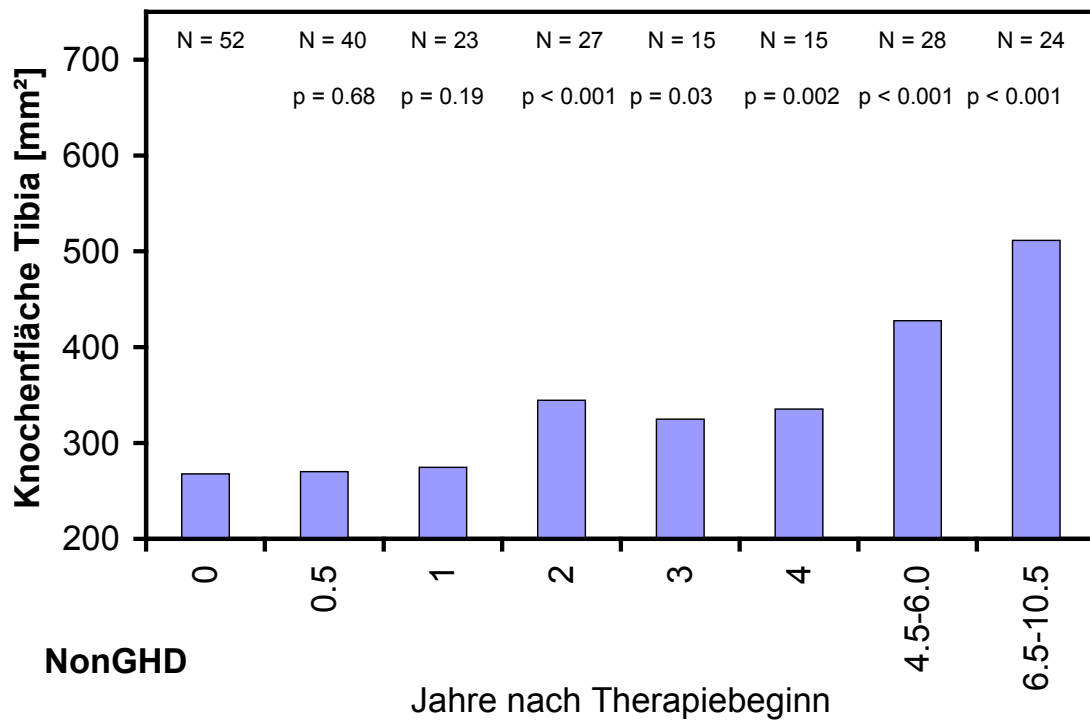
Die Knochenfläche der Tibia zeigt in der GHD-Gruppe einen signifikanten Anstieg ab dem dritten Therapiejahr, in der NonGHD-Gruppe ab dem zweiten Therapiejahr (Abb. 1a/b). Die Ausgangswerte sind in beiden Gruppen nahezu identisch (GHD: Median = 268, Max. = 717, Min = 122; NonGHD: Median = 268, Max. = 417, Min = 121; [mm²]; $p = 0.11$; Tabelle 11a/b).

Markfläche der Tibia [mm²]

Die Markfläche der Tibia verhält sich in ihrer Entwicklung wie die Knochenfläche der Tibia. Sie zeigt in der GHD-Gruppe einen signifikanten Anstieg ab dem dritten Therapiejahr, in der NonGHD-Gruppe ab dem zweiten Therapiejahr (Abb. 2a/b). Die Ausgangswerte sind ebenfalls nahezu identisch (GHD: Median = 140, Max. = 476, Min = 77; NonGHD: Median = 143, Max. = 273, Min = 49; [mm²]; $p = 0.27$; Tabelle 12a/b).

Cortikalisfläche der Tibia und Cortikalisfläche von Tibia und Fibula [mm²]

Die gleichen Ergebnisse zeigen sich sowohl bei der Cortikalisfläche der Tibia als auch bei der Cortikalisfläche von Tibia und Fibula zusammen. Sie steigen in der GHD-Gruppe ab dem dritten Therapiejahr, in der Non-GHD-Gruppe ab dem zweiten Therapiejahr signifikant an (Abb. 3a/b und Abb. 4a/b). Auch hier finden sich nahezu identische Ausgangswerte für die Cortikalisfläche der Tibia (GHD: Median = 129, Max = 335, Min = 45; NonGHD: Median = 125, Max = 208, Min = 52; [mm²]; p = 0.16; Tabelle 13a/b) und für die Cortikalisfläche von Tibia und Fibula (GHD: Median = 154, Max = 403, Min = 56; NonGHD: Median = 154, Max = 246, Min = 56; [mm²]; p = 0.17; Tabelle 14a/b).

Abb. 1a: Knochenfläche Tibia [mm²] der GHD-Gruppe (Mediane)Abb. 1b: Knochenfläche Tibia [mm²] der NonGHD-Gruppe (Mediane)

Tab. 11a: Knochenfläche Tibia (T) [mm²] der GHD-Gruppe (Querschnittstudie)

Knochenfläche (T) [mm ²]	Jahre nach Therapiebeginn							GHD	
	0	0.5	1	2	3	4	4.5-6.0	6.5-10.5	11-18.5
MW	311	327	345	350	490	445	493	511	700
SD	134	134	187	173	228	199	177	146	128
Median	268	285	294	285	409	357	413	492	737
Max	717	729	1023	994	978	787	973	782	886
Min	122	136	148	167	222	201	308	327	436
N	84	56	31	30	20	17	23	21	12
p Beginn		o	o	o	**	*	***	***	***
p Vorwert		o	o	o	*	o	o	o	***

p Beginn = Signifikanz des Vergleichs mit dem Ausgangswert

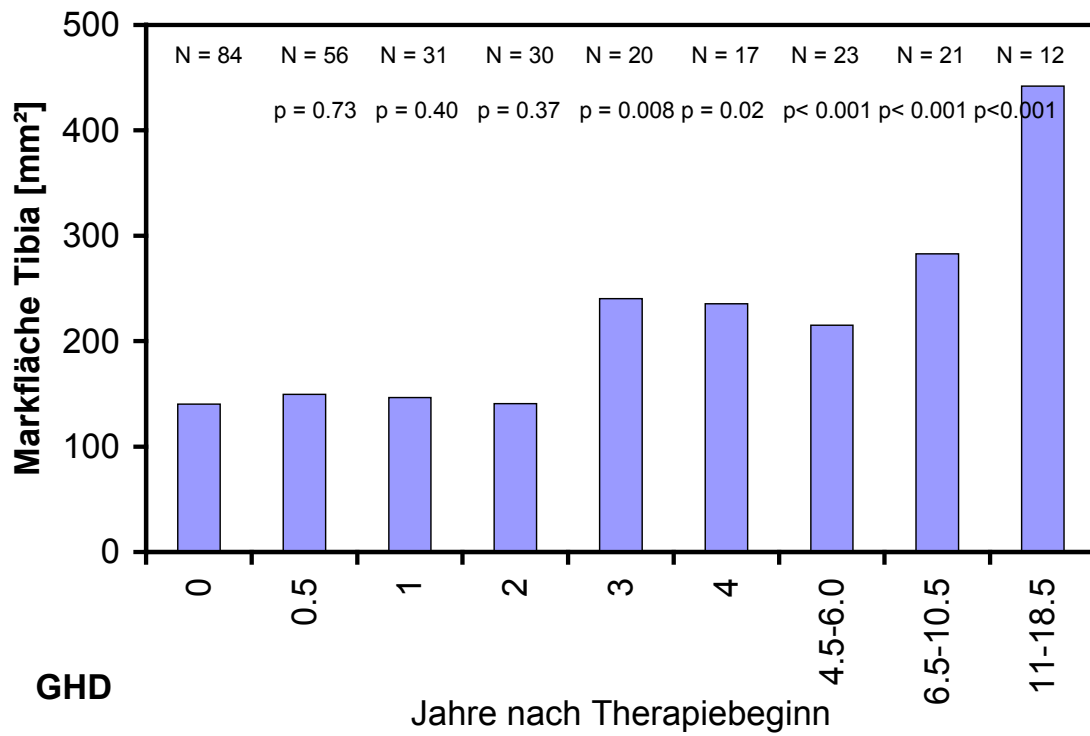
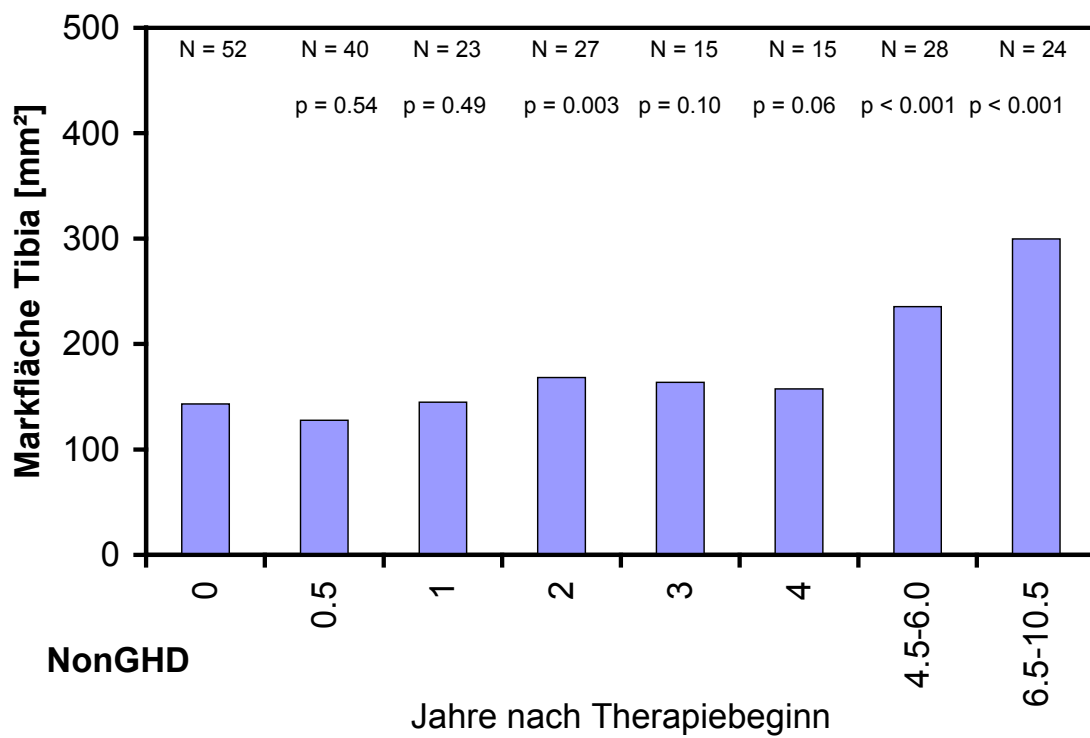
p Vorwert = Signifikanz des Vergleichs mit der vorangegangenen Untergruppe

Tab. 11b: Knochenfläche Tibia (T) [mm²] der NonGHD-Gruppe (Querschnittstudie)

Knochenfläche (T) [mm ²]	Jahre nach Therapiebeginn						NonGHD	
	0	0.5	1	2	3	4	4.5-6.0	6.5-10.5
MW	268	275	301	398	356	362	468	537
SD	80	86	105	140	138	94	202	137
Median	268	270	275	345	325	335	428	511
Max	417	448	514	691	710	570	1169	794
Min	121	131	149	212	158	260	145	290
N	52	40	23	27	15	15	28	24
p Beginn		o	o	***	*	**	***	***
P Vorwert		o	o	**	o	o	*	o

p Beginn = Signifikanz des Vergleichs mit dem Ausgangswert

p Vorwert = Signifikanz des Vergleichs mit der vorangegangenen Untergruppe

Abb. 2a: Markfläche Tibia [mm²] der GHD-Gruppe (Mediane)Abb. 2b: Markfläche Tibia [mm²] der NonGHD-Gruppe (Mediane)

Tab. 12a: Markfläche Tibia (T) [mm²] der GHD-Gruppe (Querschnittstudie)

Markfläche (T) [mm ²]	Jahre nach Therapiebeginn							GHD	
	0	0.5	1	2	3	4	4.5-6.0	6.5-10.5	11-18.5
MW	172	177	197	200	306	268	280	308	440
SD	93	96	152	160	201	147	149	144	135
Median	140	150	146	141	240	236	215	283	442
Max	476	523	847	891	789	628	678	665	753
Min	77	66	73	53	106	108	116	140	204
N	84	56	31	30	20	17	23	21	12
p Beginn		o	o	o	**	*	**	***	***
p Vorwert		o	o	o	o	o	o	o	*

p Beginn = Signifikanz des Vergleichs mit dem Ausgangswert

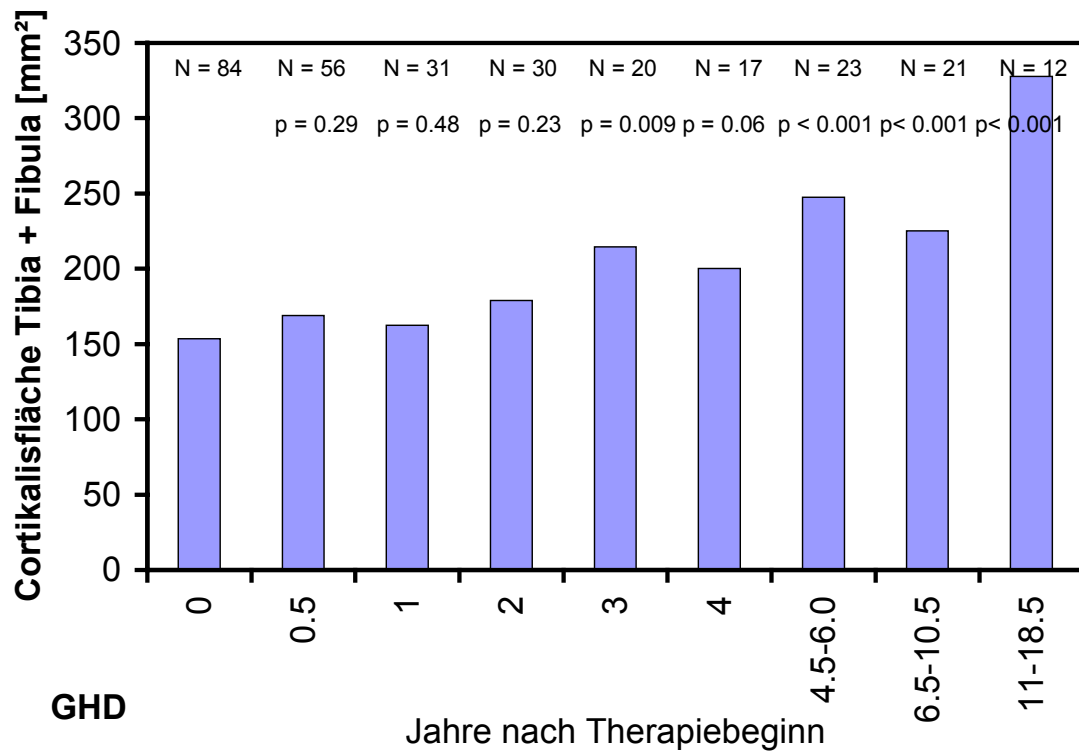
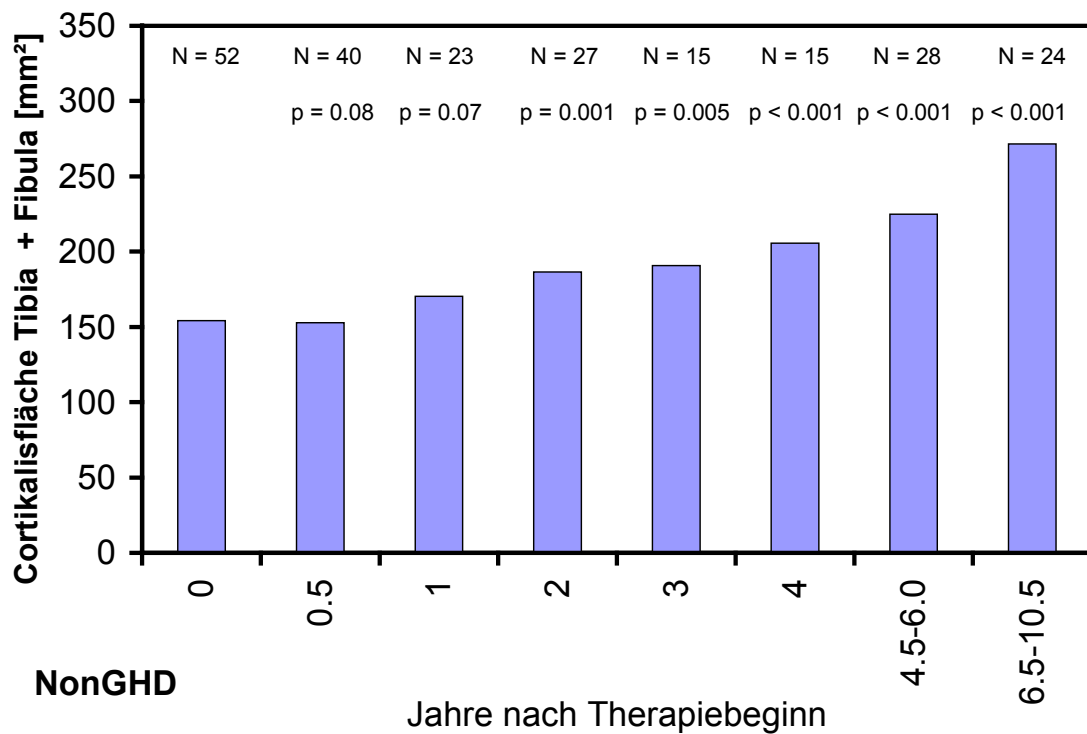
p Vorwert = Signifikanz des Vergleichs mit der vorangegangenen Untergruppe

Tab. 12b: Markfläche Tibia (T) [mm²] der NonGHD-Gruppe (Querschnittstudie)

Markfläche (T) [mm ²]	Jahre nach Therapiebeginn						NonGHD	
	0	0.5	1	2	3	4	4.5-6.0	6.5-10.5
MW	147	140	160	231	196	186	277	303
SD	56	58	80	128	104	70	179	111
Median	143	128	145	168	164	157	235	300
Max	273	287	375	616	495	340	948	503
Min	49	46	60	90	71	115	51	111
N	52	40	23	27	15	15	28	24
p Beginn		o	o	**	o	o	***	***
p Vorwert		o	o	*	o	o	*	o

p Beginn = Signifikanz des Vergleichs mit dem Ausgangswert

p Vorwert = Signifikanz des Vergleichs mit der vorangegangenen Untergruppe

Abb. 3a: Cortikalisfläche von Tibia und Fibula [mm²] der GHD-GruppeAbb. 3b: Cortikalisfläche von Tibia und Fibula [mm²] der NonGHD-Gruppe

Tab. 13a: Cortikalisfläche Tibia und Fibula (T+F) [mm²] der GHD-Gruppe (Querschnittstudie)

Cortikalisfläche (T+F) [mm ²]	Jahre nach Therapiebeginn								
	0	0.5	1	2	3	4	4.5-6.0	6.5-10.5	11-18.5
MW	167	180	177	183	223	212	255	242	306
SD	69	67	66	57	82	88	64	68	82
Median	154	169	163	179	215	200	248	225	328
Max	403	336	312	316	431	395	380	411	376
Min	56	71	74	96	86	99	158	141	87
N	84	56	31	30	20	17	23	21	12
p Beginn		o	o	o	**	o	***	***	***
p Vorwert		o	o	o	o	o	o	o	*

p Beginn = Signifikanz des Vergleichs mit dem Ausgangswert

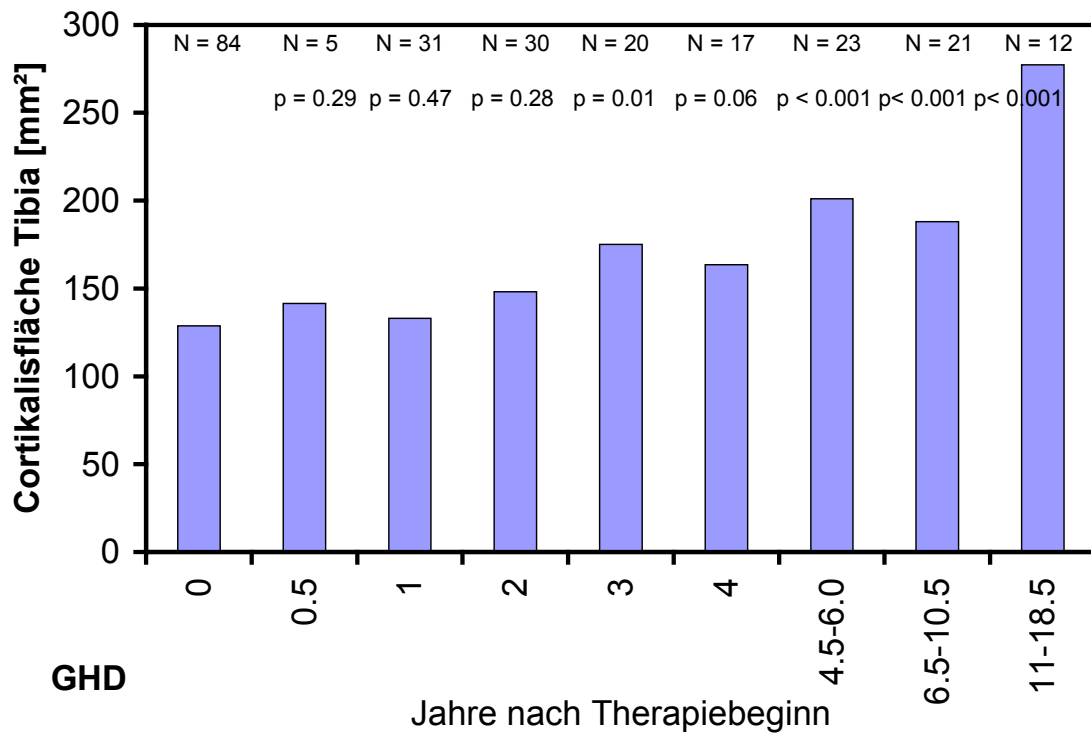
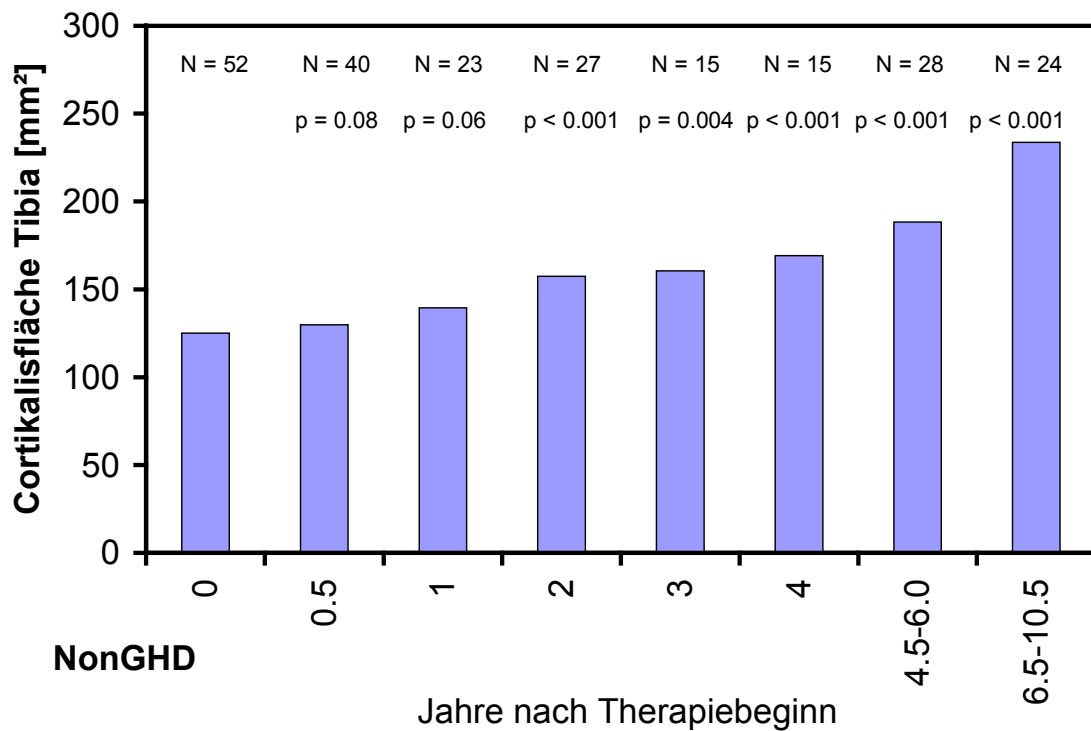
p Vorwert = Signifikanz des Vergleichs mit der vorangegangenen Untergruppe

Tab. 13b: Cortikalisfläche Tibia und Fibula (T+F) [mm²] der NonGHD-Gruppe (Querschnittstudie)

Cortikalisfläche (T+F) [mm ²]	Jahre nach Therapiebeginn							NonGHD	
	0	0.5	1	2	3	4	4.5-6.0	6.5-10.5	
MW	145	163	169	197	190	209	227	277	
SD	49	47	51	69	49	42	58	65	
Median	154	153	170	187	191	206	225	272	
Max	246	272	268	334	268	323	362	398	
Min	56	74	86	28	107	165	111	182	
N	52	40	23	27	15	15	28	24	
p Beginn		o	o	**	**	***	***	***	
p Vorwert		o	o	o	o	o	o	**	

p Beginn = Signifikanz des Vergleichs mit dem Ausgangswert

p Vorwert = Signifikanz des Vergleichs mit der vorangegangenen Untergruppe

Abb. 4a: Cortikalisfläche Tibia [mm²] der GHD-Gruppe (Mediane)Abb. 4b: Cortikalisfläche Tibia [mm²] der NonGHD-Gruppe (Mediane)

Tab. 14a: Cortikalisfläche Tibia (T) [mm²] der GHD-Gruppe (Querschnittstudie)

Cortikalisfläche (T) [mm ²]	Jahre nach Therapiebeginn								GHD
	0	0.5	1	2	3	4	4.5-6.0	6.5-10.5	
MW	139	149	148	151	184	177	213	203	260
SD	58	56	58	47	68	75	54	57	65
Median	129	141	133	148	175	164	201	188	277
Max	335	281	269	274	362	334	323	339	325
Min	45	53	59	79	68	81	139	117	83
N	84	56	31	30	20	17	23	21	12
p Beginn		o	o	o	*	o	***	***	***
p Vorwert		o	o	o	o	o	o	o	*

p Beginn = Signifikanz des Vergleichs mit dem Ausgangswert

p Vorwert = Signifikanz des Vergleichs mit der vorangegangenen Untergruppe

Tab. 14b: Cortikalisfläche Tibia (T) [mm²] der NonGHD-Gruppe (Querschnittstudie)

Cortikalisfläche (T) [mm ²]	Jahre nach Therapiebeginn							NonGHD	
	0	0.5	1	2	3	4	4.5-6.0	6.5-10.5	
MW	121	136	141	167	160	176	191	234	
SD	40	38	44	57	42	38	46	55	
Median	125	130	140	157	161	169	188	234	
Max	208	221	217	278	223	271	298	348	
Min	52	65	69	27	87	137	94	153	
N	52	40	23	27	15	15	28	24	
p Beginn		o	o	***	**	***	***	***	
p Vorwert		o	o	o	o	o	o	**	

p Beginn = Signifikanz des Vergleichs mit dem Ausgangswert

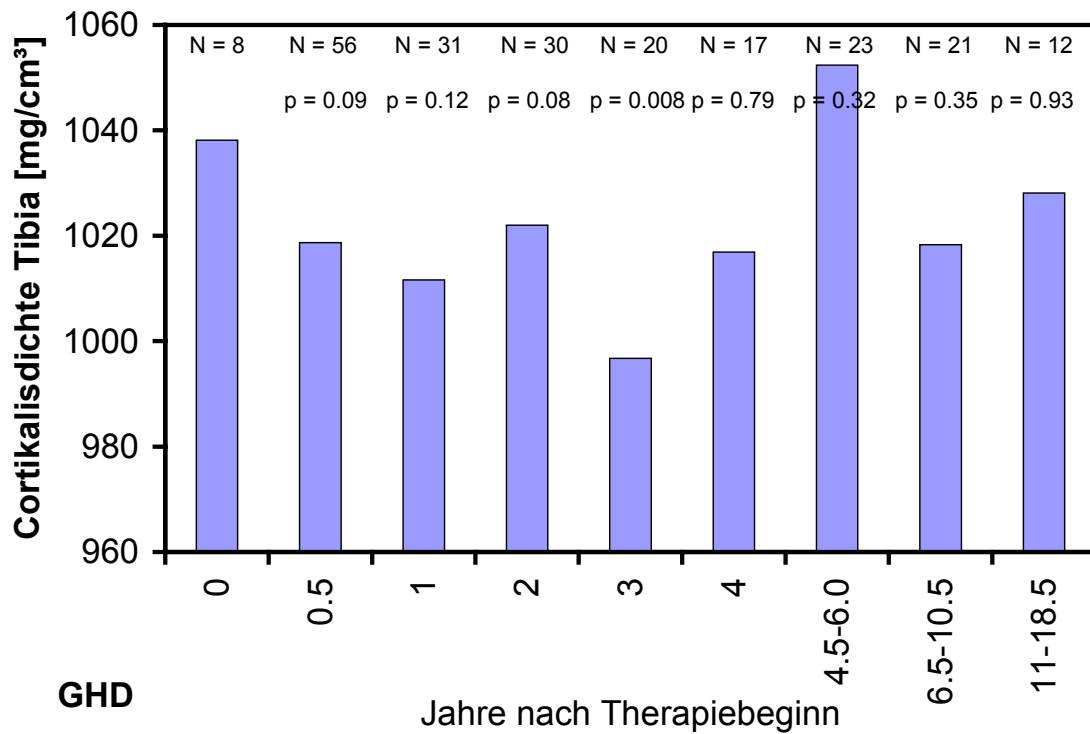
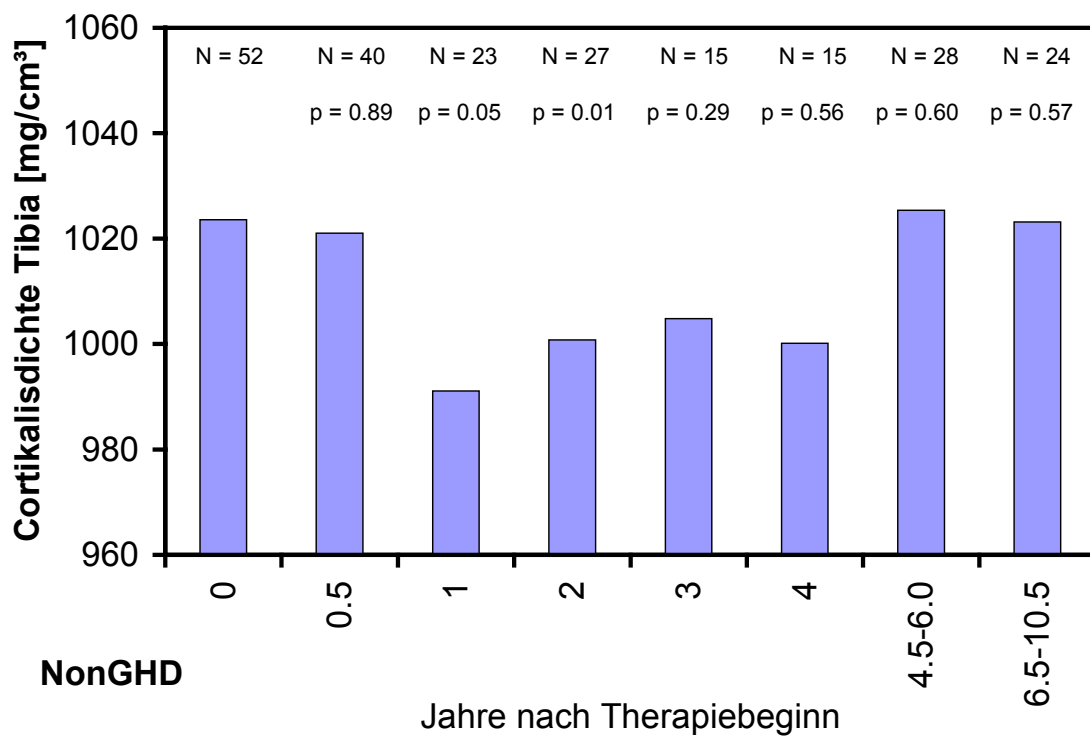
p Vorwert = Signifikanz des Vergleichs mit der vorangegangenen Untergruppe

Cortikalisdichte Tibia [mg/cm³]

Die Cortikalisdichte der Tibia ist bei Therapiebeginn bei den GHD-Patienten nicht signifikant größer als bei den NonGHD-Patienten (GHD: Median = 1038, Max = 1139, Min = 881; NonGHD: Median = 1024, Max = 1098, Min = 891; [mg/cm³]; $p = 0.14$).

In der GHD-Gruppe nimmt die Cortikalisdichte der Tibia bis zum dritten Therapiejahr ab („Therapiejahr 3“: Median = 997, Max = 1099, Min = 885; [mg/cm³]), und steigt in den folgenden Therapiejahren wieder an (Abb. 5a, Tab.15a). Die Ausgangswerte werden mit Zunahme der Therapiedauer nicht wieder erreicht („Therapiejahr 11-18.5“: Median = 1028, Max = 1093; Min = 881; [mg/cm³]). Die Verminderung der Cortikalisdichte ist im dritten Therapiejahr sehr signifikant ($p = 0.008$).

In der NonGHD-Gruppe (Abb. 5b) zeigt sich eine signifikante Verminderung der Cortikalisdichte im ersten Therapiejahr („Therapiejahr 1“: Median = 991, Max = 1066, Min = 913; [mg/cm³]). Im zweiten Therapiejahr ist sie im Vergleich zum Ausgangswert ebenfalls signifikant (Tab.15b), die Cortikalisdichte befindet sich zu diesem Zeitpunkt allerdings schon wieder im Anstieg („Therapiejahr 2“: Median = 1001, Max = 1072, Min = 810; [mg/cm³]). Die Werte für die Cortikalisdichte der Tibia in der „therapieältesten“ Untergruppe entsprechen weitgehend den Ausgangswerten („Therapiejahr 6.5-10.5“: Median = 1023, Max = 1080, Min = 961; [mg/cm³]).

Abb. 5a: Cortikalisdichte [mg/cm³] Tibia der GHD-Gruppe (Mediane)Abb. 5b: Cortikalisdichte Tibia [mg/cm³] der NonGHD-Gruppe (Mediane)

Tab. 15a: Cortikalisdichte Tibia (T) [mg/cm³] der GHD-Gruppe (Querschnittstudie)

Cortikalisdichte (T) [mg/cm ³]	Jahre nach Therapiebeginn								
	0	0.5	1	2	3	4	4.5-6.0	6.5-10.5	11-18.5
MW	1027	1013	1013	1008	989	1024	1040	1015	1026
SD	52	49	41	50	55	57	55	57	55
Median	1038	1019	1012	1022	997	1017	1052	1018	1028
Max	1139	1124	1092	1092	1099	1131	1138	1140	1093
Min	881	901	934	834	885	922	904	908	881
N	84	56	31	30	20	17	23	21	12
p Beginn		o	o	o	* *	o	o	o	o
p Vorwert		o	o	o	o	o	o	o	o

p Beginn = Signifikanz des Vergleichs mit dem Ausgangswert

p Vorwert = Signifikanz des Vergleichs mit der vorangegangenen Untergruppe

Tab. 15b: Cortikalisdichte Tibia (T) [mg/cm³] der NonGHD-Gruppe (Querschnittstudie)

Cortikalisdichte (T) [mg/cm ³]	Jahre nach Therapiebeginn							NonGHD	
	0	0.5	1	2	3	4	4.5-6.0	6.5-10.5	
MW	1018	1020	995	986	1005	1011	1024	1024	
SD	48	43	45	57	39	41	47	35	
Median	1024	1021	991	1001	1005	1000	1025	1023	
Max	1098	1106	1066	1072	1097	1098	1114	1080	
Min	891	943	913	810	961	952	941	961	
N	52	40	23	27	15	15	28	24	
p Beginn		o	*	*	o	o	o	o	
p Vorwert		o	*	o	o	o	o	o	

p Beginn = Signifikanz des Vergleichs mit dem Ausgangswert

p Vorwert = Signifikanz des Vergleichs mit der vorangegangenen Untergruppe

Cortikalisdicke Tibia [mm]

Für die Cortikalisdicke der Tibia ergeben sich gleiche Ausgangswerte (GHD: Median = 2.54, Max = 5,4, Min = 0.78; NonGHD: Median = 2.4, Max = 3.84, Min = 0.91; [mm], $p = 0.15$). Bei beiden Gruppen steigt die Cortikalisdicke der Tibia mit der Therapiedauer an (Abb. 6a/b). Signifikant ist der Anstieg in der GHD-Gruppe ab einer Therapiedauer von 4.5 bis 6 Jahren (Tab. 16a). In der NonGHD-Gruppe wird die Dickenzunahme der Tibia schon ab einer Therapiedauer von 0.5 Jahren signifikant (Tab. 16b). Die Untergruppen mit der längsten Therapiedauer zeigen bezüglich der Cortikalisdicke der Tibia geringe Unterschiede (GHD: Median = 3.4, Max = 3.73; Min = 0.83; NonGHD: Median = 3.31, Max = 4.52, Min = 1.94; [mm]).

Abb. 6a: Cortikalisdicke Tibia [mm] der GHD-Gruppe (Mediane)

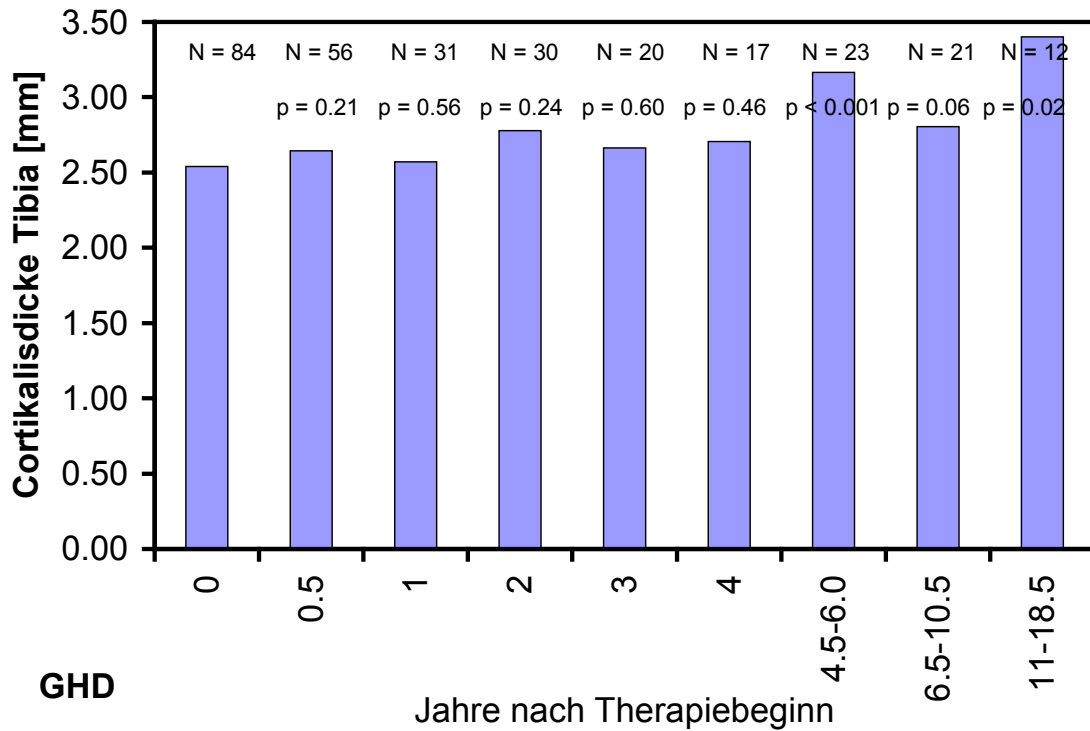
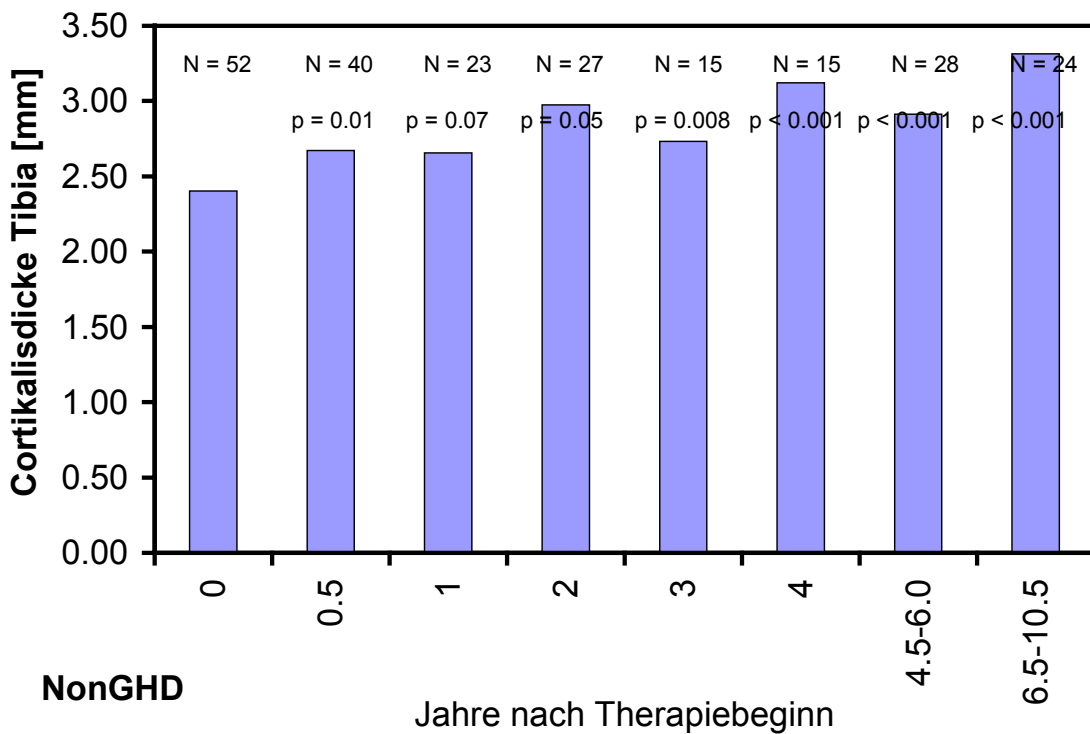


Abb. 6b: Cortikalisdicke Tibia [mm] der NonGHD-Gruppe (Mediane)



Tab. 16a: Cortikalisdicke Tibia (T) [mm] der GHD-Gruppe (Querschnittstudie)

Cortikalisdicke (T) [mm]	Jahre nach Therapiebeginn								GHD
	0	0.5	1	2	3	4	4.5-6.0	6.5-10.5	
MW	2.55	2.71	2.64	2.74	2.67	2.69	3.19	2.97	3.16
SD	0.77	0.73	0.69	0.75	0.94	0.71	0.69	0.92	0.78
Median	2.54	2.64	2.57	2.78	2.66	2.71	3.17	2.81	3.40
Max	5.40	4.56	4.02	4.42	4.21	4.19	4.58	5.39	3.73
Min	0.78	1.30	1.46	0.94	0.63	1.69	1.91	1.23	0.83
N	84	56	31	30	20	17	23	21	12
p Beginn		o	o	o	o	o	***	o	*
p Vorwert		o	o	o	o	o	*	o	o

p Beginn = Signifikanz des Vergleichs mit dem Ausgangswert

p Vorwert = Signifikanz des Vergleichs mit der vorangegangenen Untergruppe

Tab. 16b: Cortikalisdicke Tibia (T) [mm] der NonGHD-Gruppe (Querschnittstudie)

Cortikalisdicke (T) [mm]	Jahre nach Therapiebeginn							NonGHD	
	0	0.5	1	2	3	4	4.5-6.0	6.5-10.5	
MW	2.42	2.71	2.71	2.78	2.78	3.08	2.95	3.31	
SD	0.64	0.51	0.65	0.81	0.37	0.47	0.60	0.65	
Median	2.40	2.67	2.66	2.98	2.73	3.12	2.91	3.31	
Max	3.84	3.73	3.71	3.75	3.58	4.27	4.22	4.52	
Min	0.91	1.68	1.44	0.31	2.16	2.25	1.64	1.94	
N	52	40	23	27	15	15	28	24	
p Beginn		*	o	*	**	***	***	***	
p Vorwert		*	o	o	o	o	o	*	

p Beginn = Signifikanz des Vergleichs mit dem Ausgangswert

p Vorwert = Signifikanz des Vergleichs mit der vorangegangenen Untergruppe

Quotient aus der Cortikalisfläche und der Knochenfläche der Tibia

Der Quotient aus der Cortikalisfläche und der Knochenfläche der Tibia gibt an, wieviel Prozent der gesamten Knochenfläche tatsächliche Cortikalisfläche ist. Die Ausgangswerte sind am Therapiebeginn in beiden Gruppen identisch (GHD: Median = 0.46, Max = 0.68, Min = 0.2; NonGHD: Median = 0.47, Max = 0.64, Min = 0.18; $p = 0.50$).

Bei den Patienten der GHD-Gruppe zeigt sich eine nicht signifikante Zunahme dieses Quotienten zum ersten Therapiejahr hin; d.h. der Anteil der Cortikalisfläche an der gesamten Knochenfläche nimmt zu (Abb 7a, Tab. 17a). Anschließend nimmt der Quotient bis zum achtzehnten Therapiejahr ab. Nach 11-18.5 Therapiejahren ist diese Abnahme signifikant („Therapiejahr 11-18.5“: Median = 0.39, Max = 0.53, Min = 0.1). Die Werte für den Anteil der Cortikalisfläche an der gesamten Knochenfläche liegen in den Therapiejahren 3, 4 und ab 6.5 nicht signifikant unter den Werten bei Therapiebeginn. Im Therapiejahr 4.5 bis 6 sind die Werte für den Quotienten nicht signifikant über den Ausgangswerten.

In der NonGHD-Gruppe zeigt sich ein ähnliches Muster (Abb. 7b, Tab. 17b). Der Quotient zwischen Cortikalisfläche und Knochenfläche der Tibia nimmt im ersten halben Therapiejahr signifikant zu („Therapiejahr 0.5“: Median = 0.51, Max = 0.65, Min = 0.36). Der anschließende Abfall des Cortikalisanteils an der gesamten Knochenfläche ist auch hier zu sehen, allerdings sind die Unterschiede zum Ausgangswert nicht signifikant. Die Werte ab „Therapiejahr 4.5-6“ der NonGHD-Gruppe sind ebenfalls niedriger als bei Therapiebeginn.

Abb. 7a: Cortikalisfläche Tibia / Knochenfläche Tibia der GHD-Gruppe

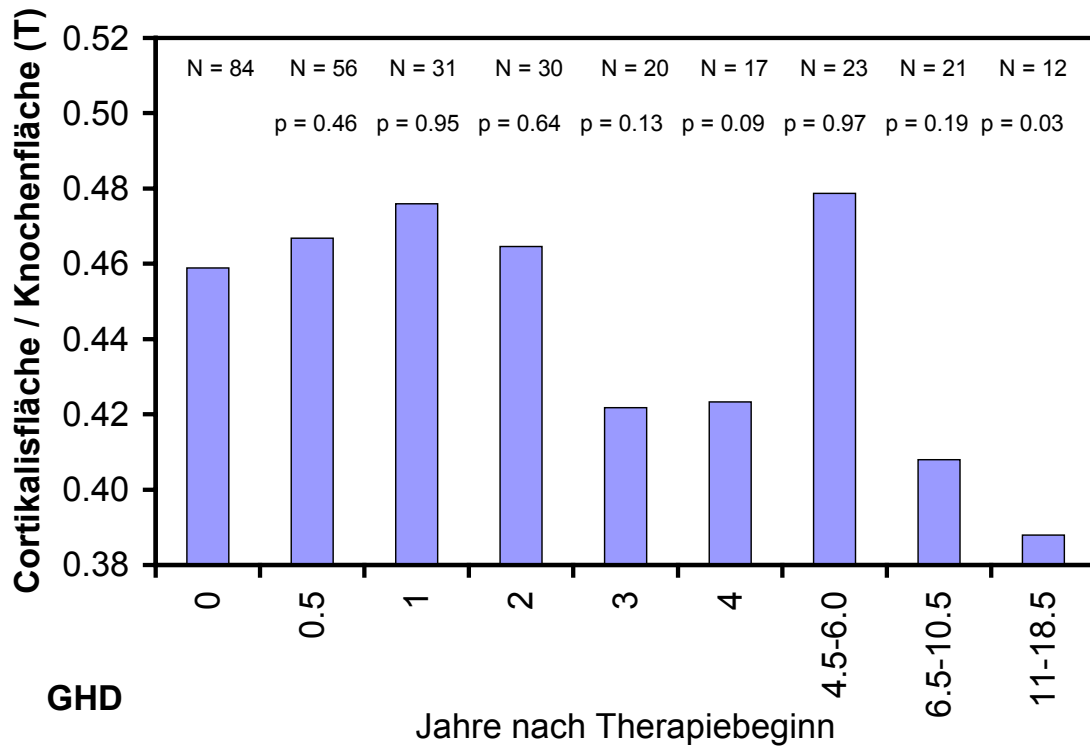
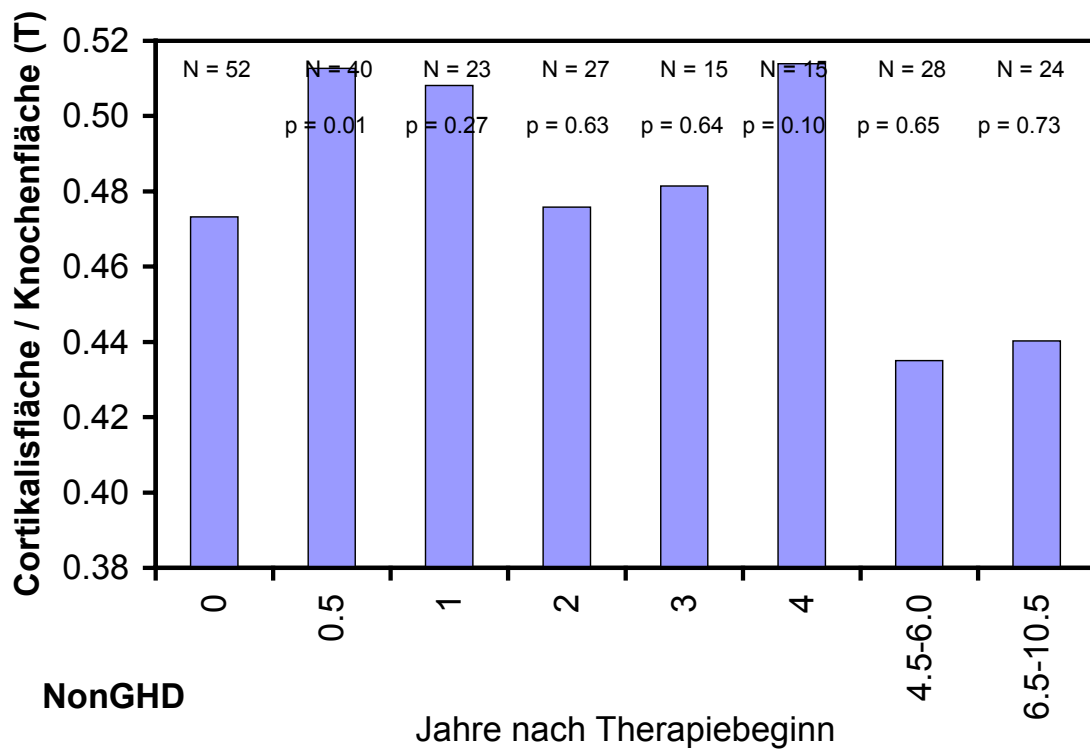


Abb. 7b: Cortikalisfläche Tibia / Knochenfläche Tibia der NonGHD-Gruppe



Tab. 17a: Cortikalisfläche Tibia / Knochenfläche Tibia (T) der GHD-Gruppe (Querschnittstudie)

Cortikalisfläche / Knochen- fläche (T)	Jahre nach Therapiebeginn								
	0	0.5	1	2	3	4	4.5-6.0	6.5-10.5	11-18.5
MW	0.46	0.47	0.46	0.47	0.41	0.42	0.46	0.42	0.38
SD	0.10	0.10	0.10	0.13	0.12	0.09	0.11	0.13	0.10
Median	0.46	0.47	0.48	0.46	0.42	0.42	0.48	0.41	0.39
Max	0.68	0.64	0.66	0.68	0.63	0.51	0.67	0.67	0.53
Min	0.20	0.24	0.17	0.10	0.14	0.20	0.27	0.15	0.10
N	84	56	31	30	20	17	23	21	12
p Beginn		o	o	o	o	o	o	o	*
p Vorwert		o	o	o	o	o	o	o	o

p Beginn = Signifikanz des Vergleichs mit dem Ausgangswert

p Vorwert = Signifikanz des Vergleichs mit der vorangegangenen Untergruppe

Tab. 17b: Cortikalisfläche Tibia / Knochenfläche Tibia (T) der NonGHD-Gruppe (Querschnittstudie)

Cortikalisfläche / Knochen- Fläche (T)	Jahre nach Therapiebeginn							
	0	0.5	1	2	3	4	4.5-6.0	6.5-10.5
MW	0.46	0.50	0.49	0.44	0.47	0.50	0.45	0.45
SD	0.10	0.07	0.11	0.13	0.06	0.07	0.11	0.09
Median	0.47	0.51	0.51	0.48	0.48	0.51	0.44	0.44
Max	0.64	0.65	0.65	0.61	0.55	0.58	0.65	0.64
Min	0.18	0.36	0.27	0.04	0.30	0.34	0.19	0.25
N	52	40	23	27	15	15	28	24
p Beginn		*	o	o	o	o	o	o
p Vorwert		*	o	o	o	o	o	o

p Beginn = Signifikanz des Vergleichs mit dem Ausgangswert

p Vorwert = Signifikanz des Vergleichs mit der vorangegangenen Untergruppe

3.2 Ergebnisse der Längsschnittstudie

87 Patienten wurden nach Therapiedauer in zwei Gruppen (Gruppe A und Gruppe B) aufgeteilt.

3.2.1 Verlaufsergebnisse der Gruppe A

3.2.1.1 Verlaufsergebnisse der audiologischen Parameter

Die Verlaufsergebnisse der audiologischen Parameter und die jeweiligen p-Werte sind in den Tabellen 18a und 18b aufgeführt.

Größe [SDS]

Im Kapitel 2.2.2 sind die Unterschiede des Größe-SDS zu Beginn der WH-Therapie aufgeführt worden (Tab.4 und Tab. 5). Die GHD-Gruppe ist im Vergleich zur NonGHD-Gruppe signifikant größer ($p = 0.013$).

In den beiden Gruppen GHD und NonGHD zeigt sich in den ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn ein signifikanter Anstieg des Größe-SDS (Tab. 18a/b).

Gewicht [SDS]

Zu Beginn der WH-Therapie sind Patienten der GHD-Gruppe signifikant schwerer als Patienten der NonGHD-Gruppe ($p = 0.025$).

In der GHD-Gruppe kommt es zu einer nicht signifikanten Zunahme des Gewicht-SDS (Tab. 18a). Die NonGHD-Patienten zeigen keine Veränderung des Gewicht-SDS in den ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn (Tab 18b).

Body-Mass-Index [SDS]

Zu Beginn der WH-Therapie ist der BMI-SDS der GHD-Gruppe im Vergleich zur NonGHD-Gruppe signifikant erhöht ($p = 0.037$).

In der GHD-Gruppe bleibt der BMI-SDS unverändert, in der NonGHD-Gruppe kommt es zu einer weiteren Abnahme des BMI-SDS (Tab 18a/b).

Tab. 18a: Verlauf der GHD-Patienten in der Gruppe A der Längsschnittstudie

Verlauf GHD (N = 47) Parameter	Beginn WH					6 Monate WH					p1	p2	Δ [%]
	MW	SD	Median	Max	Min	MW	SD	Median	Max	Min			
Größe [SDS]	-2.81	0.92	-2.67	-0.42	-4.78	-2.45	0.86	-2.43	-0.48	-4.09	0.025	0.024	10.92
Gewicht [SDS]	-1.70	1.26	-2.14	2.38	-3.29	-1.52	1.20	-1.88	1.80	-3.26	0.25	0.025	0.18
BMI [SDS]	-0.31	1.19	-0.64	3.48	-1.85	-0.38	1.11	-0.69	3.09	-1.85	0.39	0.037	-0.06
Cortikalisdichte (T) [mg/cm ³]	1027	54	1030	1139	889	1017	43	1021	1089	903	0.065	0.19	-6.83
Cortikalisdichte (T) / Größe [mg/cm ⁴]	8.64	1.32	8.42	11.87	6.11	8.21	1.23	8.10	11.34	5.91	< 0.001	0.061	-4.88
Cortikalisdicke (T) [mm]	2.50	0.84	2.46	5.40	1.09	2.77	0.70	2.75	4.56	1.30	0.003	0.09	15.31
Cortikalisdicke (T) / Größe x 100	0.20	0.05	0.21	0.35	0.10	0.22	0.04	0.22	0.29	0.13	0.025	0.36	11.50
Cortikalisfläche (T) [mm ²]	137	61	116	335	45	152	58	143	281	53	< 0.001	0.017	13.60
Cortikalisfläche (T) / Größe [mm]	0.108	0.032	0.102	0.220	0.055	0.117	0.028	0.110	0.175	0.060	0.001	0.042	9.76
Cortikalisfläche (T+F) [mm ²]	164	72	137	403	56	183	68	170	336	71			8.78
Knochenfläche (T) [mm ²]	319	139	282	717	122	327	143	285	729	136			2.66
Markfläche (T) [mm ²]	182	103	148	476	77	175	100	147	523	66			-5.17
Cortikalisfläche / Knochenfläche (T)	0.44	0.11	0.46	0.68	0.20	0.48	0.09	0.49	0.64	0.27	0.011	0.48	7.00

(T) = Tibia; (T+F) = Tibia und Fibula; x 100 = Wert mit Faktor 100 multipliziert

p1 = Signifikanz des Unterschieds zwischen den Ausgangswerten beider Diagnosegruppen

p2 = Signifikanz des Unterschieds zwischen der ersten (Ausgangswert) und der zweiten Messung (nach 6 Monaten)

Δ [%] = Median aller Deltawerte (Absolutwert bei 6 Monaten WH minus Absolutwert bei Beginn WH) in Prozent der Ausgangswerte bei Beginn WH

Tab. 18b: Verlauf der NonGHD-Patienten in der Gruppe A der Längsschnittstudie

Verlauf NonGHD (N = 34) Parameter	Beginn WH					6 Monate WH					p	Δ [%]
	MW	SD	Median	Max	Min	MW	SD	Median	Max	Min		
Größe [SDS]	-3.19	0.75	-3.11	-1.58	-5.35	-2.80	0.74	-2.76	-1.38	-4.83	0.018	12.20
Gewicht [SDS]	-2.19	0.97	-2.24	-0.08	-4.48	-2.20	1.52	-2.24	0.26	-8.59	0.49	-0.75
BMI [SDS]	-0.77	1.10	-0.80	2.12	-2.91	-1.05	1.73	-1.01	2.10	-8.80	0.21	-0.08
Cortikalisdichte (T) [mg/cm ³]	1017	47	1024	1097	891	1016	43	1015	1106	943	0.938	-0.54
Cortikalisdichte (T) / Größe [mg/cm ⁴]	9.05	1.01	8.66	11.18	7.56	8.68	1.01	8.64	10.82	7.14	< 0.001	-4.03
Cortikalisdicke (T) [mm]	2.29	0.61	2.34	3.51	0.91	2.67	0.50	2.57	3.59	1.68	< 0.001	21.88
Cortikalisdicke (T) / Größe x 100	0.20	0.04	0.20	0.26	0.09	0.23	0.03	0.23	0.27	0.16	< 0.001	16.90
Cortikalisfläche (T) [mm ²]	113	38	112	193	52	131	37	123	197	65	< 0.001	18.51
Cortikalisfläche (T) / Größe [mm]	0.098	0.023	0.100	0.144	0.050	0.109	0.020	0.106	0.144	0.068	< 0.001	13.66
Cortikalisfläche (T+F) [mm ²]	136	47	135	235	56	157	45	150	240	74	0.033	18.84
Knochenfläche (T) [mm ²]	258	76	244	413	136	265	88	249	448	131	0.11	2.84
Markfläche (T) [mm ²]	145	53	142	268	66	135	60	114	287	46	0.09	-5.80
Cortikalisfläche / Knochenfläche (T)	0.44	0.09	0.45	0.59	0.18	0.50	0.08	0.51	0.65	0.36	< 0.001	18.61

(T) = Tibia; (T+F) = Tibia und Fibula; x 100 = Wert mit Faktor 100 multipliziert

p = Signifikanz des Unterschieds zwischen der ersten (Ausgangswert) und der zweiten Messung (nach 6 Monaten)

Δ [%] = Median aller Deltawerte (Absolutwert bei 6 Monaten WH minus Absolutwert bei Beginn WH) in Prozent der Ausgangswerte bei Beginn WH

3.2.1.2 Verlaufsergebnisse der Knochenparameter

Die Verlaufsergebnisse der Knochenparameter und die jeweiligen p-Werte sind in den Tabellen 18a und 18b aufgeführt. In den folgenden Abbildungen ist der entsprechende Median als Querbalken in der Punkteschar dargestellt.

Cortikalisdichte der Tibia [mg/cm³]

Zu Beginn der WH-Therapie ist die Cortikalisdichte der beiden Diagnosegruppen GHD und NonGHD nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0.19$).

In der GHD-Gruppe kommt es zu einer nicht signifikanten Abnahme der Cortikalisdichte der Tibia in den ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn (Tab 18a, Abb. 8a).

In der NonGHD-Gruppe ist die Abnahme der Cortikalisdichte der Tibia in den ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn ebenfalls nicht signifikant (Tab 18b, Abb. 8b).

Der Verlauf der Cortikalisdichte der Tibia wird in den Abbildungen 8a/b veranschaulicht.

Cortikalisdicke der Tibia [mm]

Zu Beginn der WH-Therapie zeigt die Cortikalisdicke der beiden Diagnosegruppen GHD und NonGHD keinen signifikanten Unterschied ($p = 0.09$).

In der GHD-Gruppe kommt es zu einer sehr signifikanten Zunahme ($p = 0.0032$) der Cortikalisdicke der Tibia in den ersten 6 Therapiemonaten (Tab.18a, Abb. 9a).

In der NonGHD-Gruppe ist die Zunahme der Cortikalisdicke der Tibia in den ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn hoch signifikant ($p < 0.001$; Tab. 18b, Abb. 9b).

Abb. 8a: Cortikalisdichte GHD

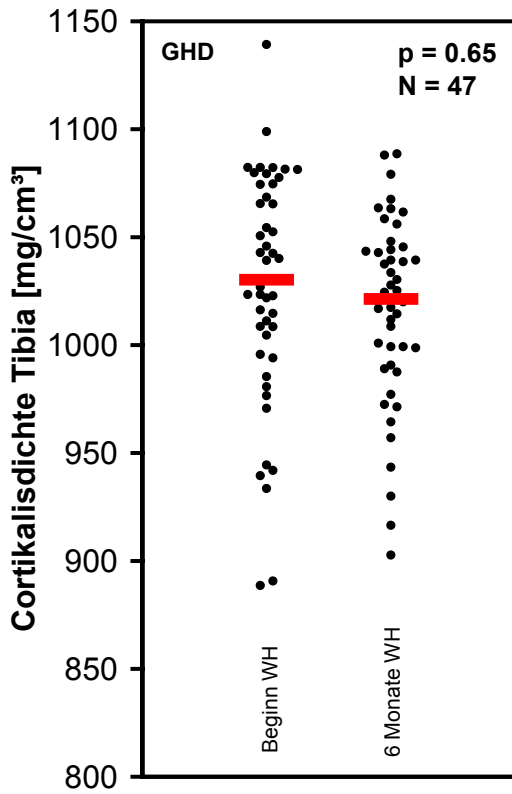


Abb. 8b: Cortikalisdichte NonGHD

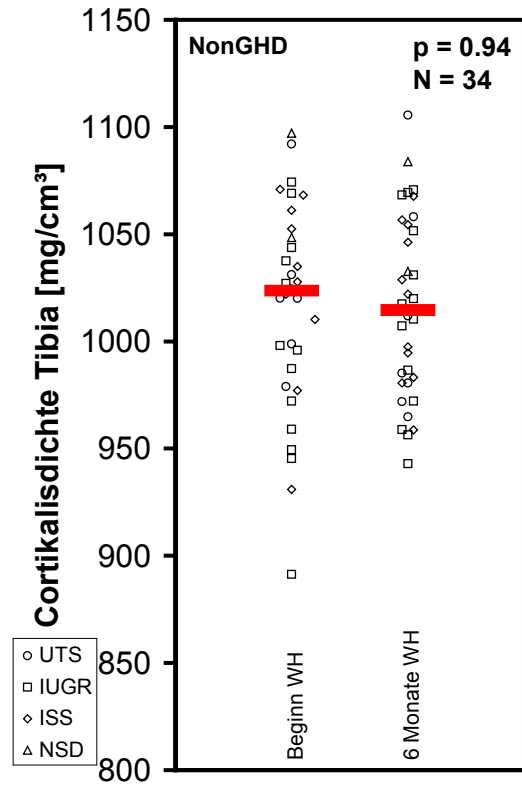


Abb. 9a: Cortikalisdicke GHD

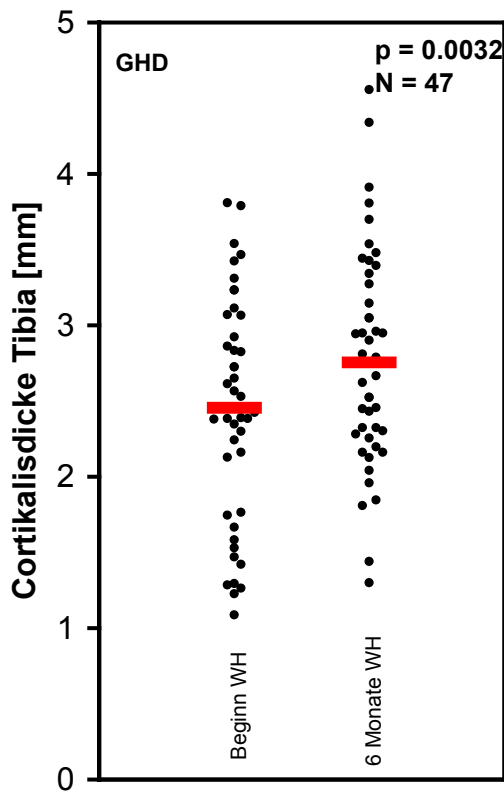
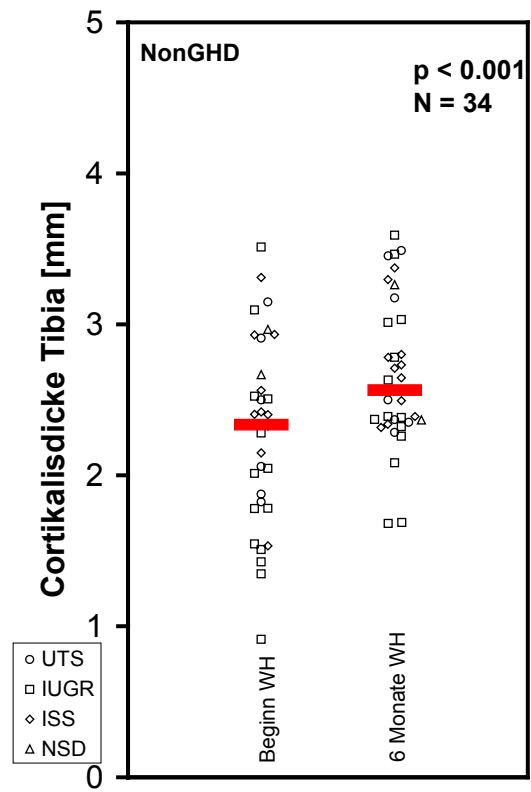


Abb. 9b: Cortikalisdicke NonGHD



Cortikalisfläche der Tibia [mm²]

Die Messungen am Therapiebeginn zeigen eine signifikant größere Cortikalisfläche der Tibia bei GHD-Patienten ($p = 0.017$) im Vergleich zu NonGHD-Patienten.

In den ersten 6 Monaten der WH-Therapie weisen beide Diagnosegruppen einen hoch signifikanten Anstieg der Cortikalisfläche ($p < 0.001$) auf.

Dieser Verlauf wird in den Abbildungen 10a/b veranschaulicht und die Werte in Tabelle 18a/b aufgeführt.

Abb. 10a: Cortikalisfläche GHD

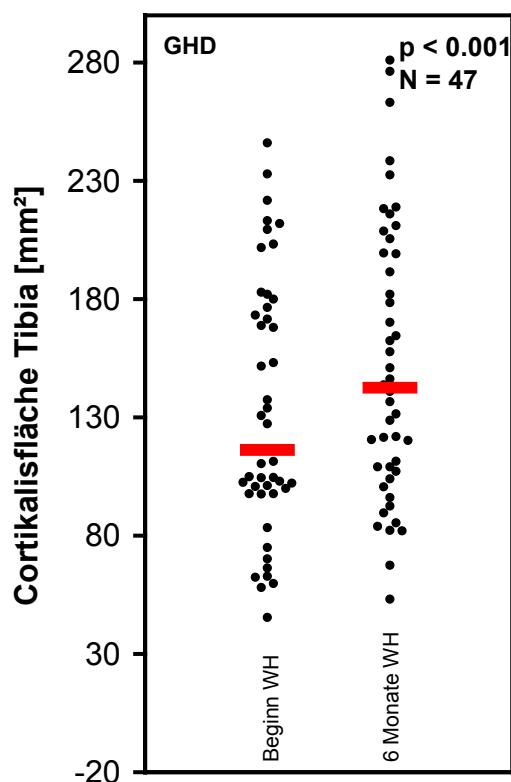
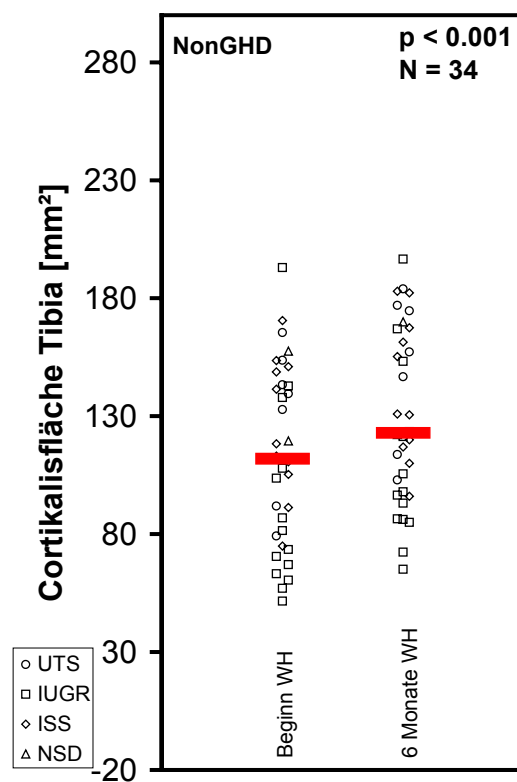


Abb. 10b: Cortikalisfläche NonGHD



Quotient aus der Cortikalisfläche und der Knochenfläche der Tibia

Der Quotient aus der Cortikalisfläche der Tibia und der gesamten Knochenfläche der Tibia ergibt den Anteil der Cortikalisfläche an der Gesamtknochenfläche.

Zu Beginn der WH-Therapie zeigen die Werte für den Quotienten zwischen den beiden Diagnosegruppen GHD und NonGHD keinen signifikanten Unterschied ($p = 0.48$; Tab. 18a/b).

In den ersten 6 Therapiemonaten steigt dieser Quotient in beiden Diagnosegruppen an. Dieser Anstieg ist in der GHD-Gruppe signifikant ($p = 0.011$), in der NonGHD-Gruppe hoch signifikant ($p < 0.001$). Die Abbildungen 11a und 11b verdeutlichen dieses Ergebnis.

Abb. 11a: Cortikalisfläche / Knochenfläche GHD

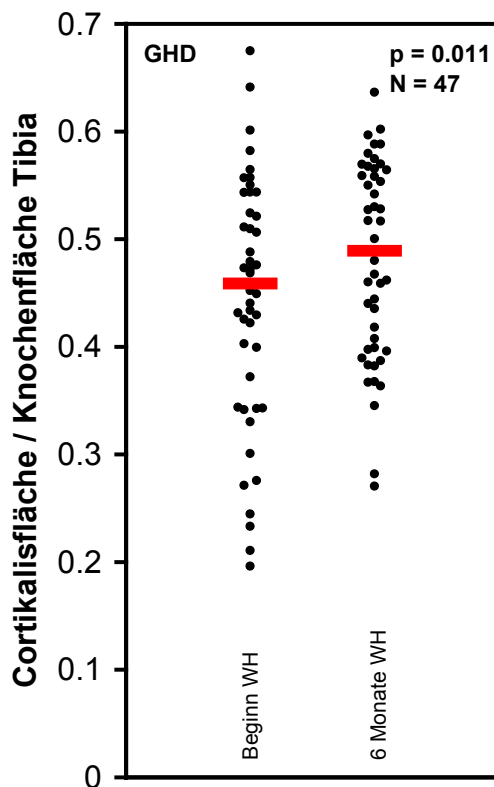
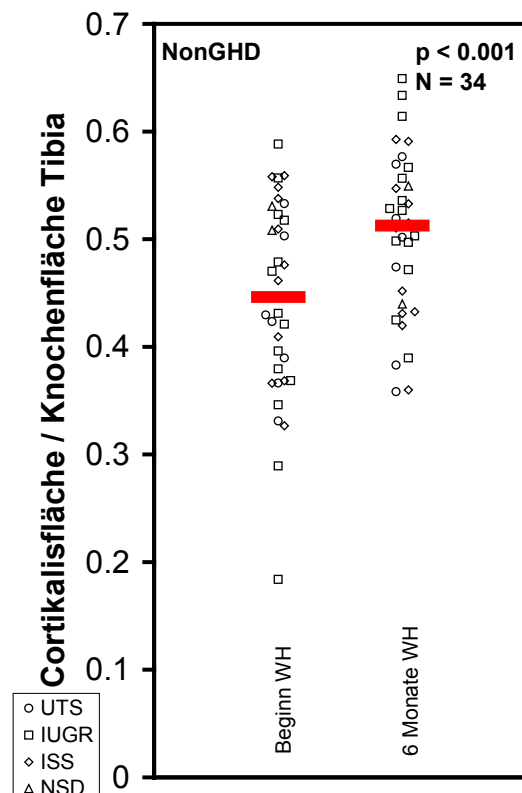


Abb. 11b: Cortikalisfläche / Knochenfläche NonGHD



3.2.1.2 Verlaufsergebnisse der Quotienten aus den Knochenparametern und der Größe

Die gemessenen Knochenparameter sind durch die Größe des Patienten geteilt worden. Dadurch wird eine Aussage über die Knochenentwicklung möglich, die von der Größe des Patienten weitgehend unabhängig ist. Die Werte für die nachfolgenden Quotienten sind in Tabelle 18a/b aufgeführt. In den folgenden Abbildungen ist der entsprechende Median als Querbalken in der Punkteschar dargestellt.

Quotient aus der Cortikalisdichte der Tibia und der Größe [mg/cm⁴]

Zu Beginn der WH-Therapie zeigen die Werte für den Quotienten zwischen den beiden Diagnosegruppen GHD und NonGHD keinen signifikanten Unterschied ($p = 0.061$). Der Quotient aus der Cortikalisdichte der Tibia und der Größe des Patienten fällt in den ersten 6 Therapiemonaten sowohl in der GHD-Gruppe als auch in der NonGHD-Gruppe hoch signifikant ab ($p < 0.001$; Abb. 12a/b und Tab 18a/b).

Quotient aus der Cortikalisdicke der Tibia und der Größe

Der Quotient aus der Cortikalisdicke der Tibia und der Größe ist zur Vereinfachung des Zahlenwertes mit dem Faktor 100 multipliziert worden.

Zu Beginn der WH-Therapie zeigen die Werte für diesen Quotienten zwischen der GHD-Gruppe und der NonGHD-Gruppe keinen signifikanten Unterschied ($p = 0.36$). Bei den Patienten beider Diagnosegruppen kommt es in den ersten 6 Monaten der WH-Therapie zu einer signifikanten Zunahme ($p = 0.025$ bzw. $p < 0.001$) dieses Quotienten (Abb. 13a/b und Tab. 18 a/b).

Quotient aus der Cortikalisfläche der Tibia und der Größe [mm]

Zu Beginn der WH-Therapie zeigen die Patienten der GHD-Gruppe signifikant höhere Werte für diesen Quotienten als Patienten der NonGHD-Gruppe ($p = 0.042$).

In den ersten 6 Therapiemonaten steigt dieser Quotient in beiden Diagnosegruppen hoch signifikant an ($p < 0.001$). Die Abbildungen 14a und 14b verdeutlichen dieses Ergebnis.

Abb. 12a: Cortikalisdichte/Größe GHD Abb. 12b: Cortikalisdichte/Gr. NonGHD

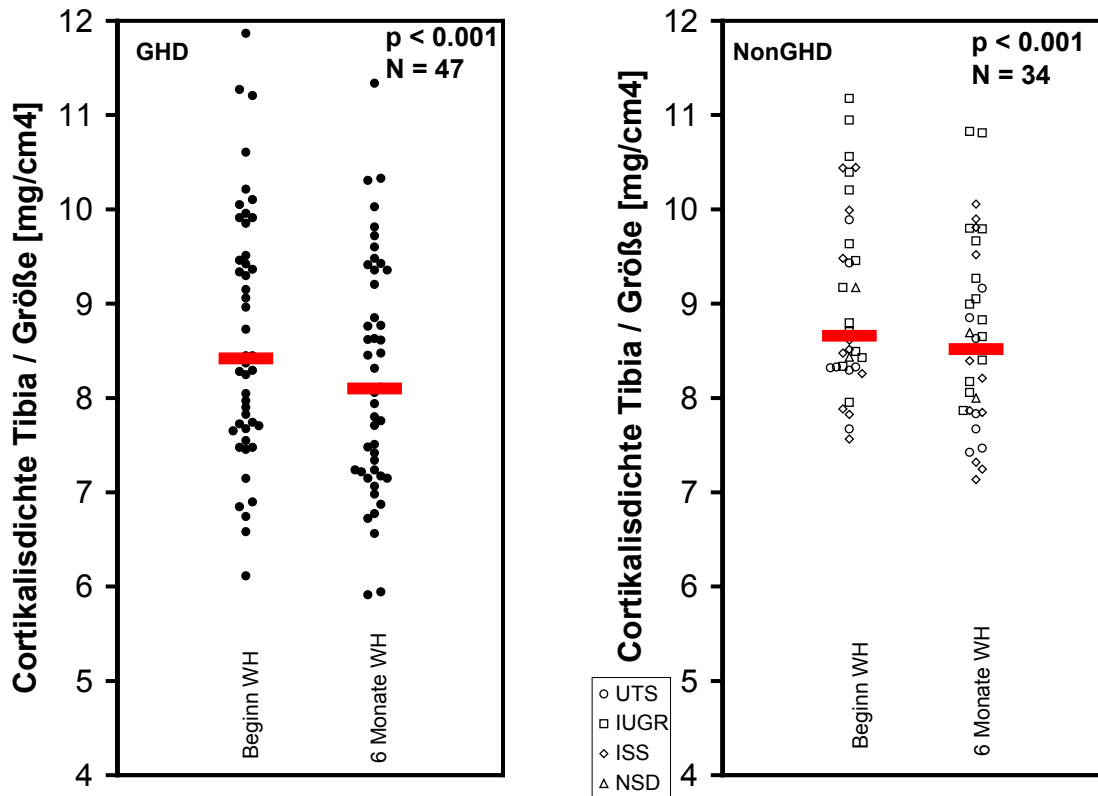


Abb. 13a: Cortikalisdicke/Größe GHD Abb. 13b: Cortikalisdicke/Gr. NonGHD

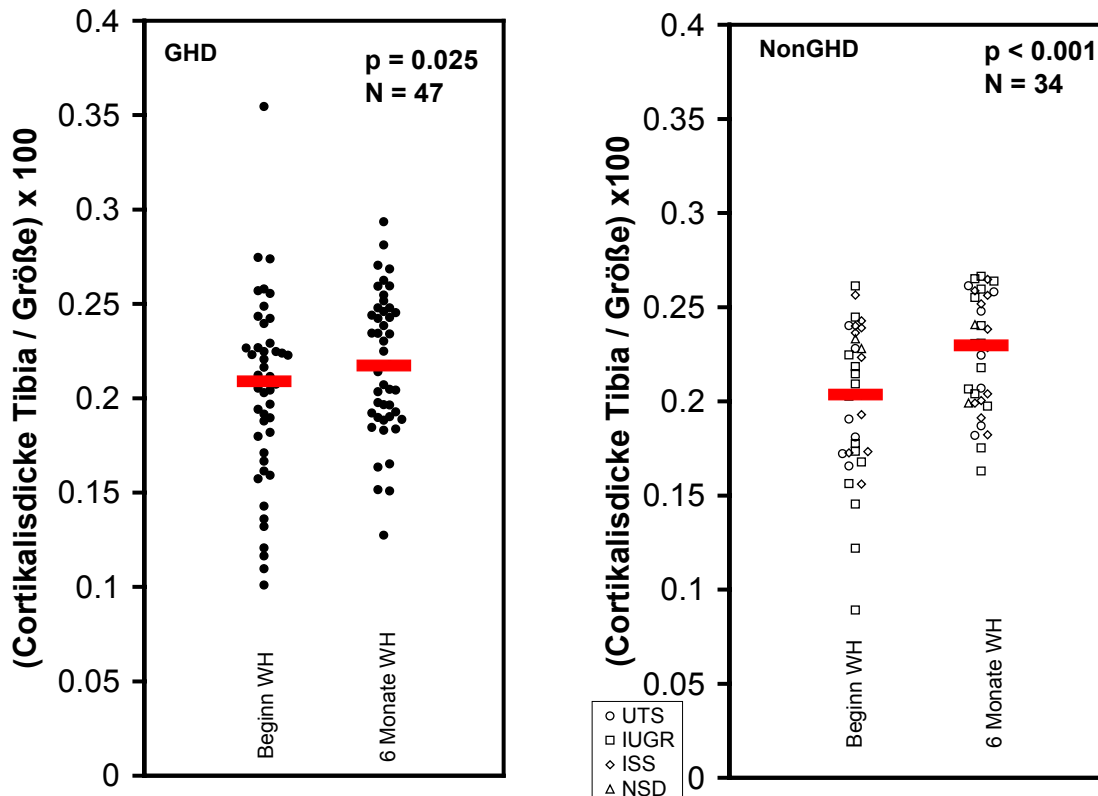
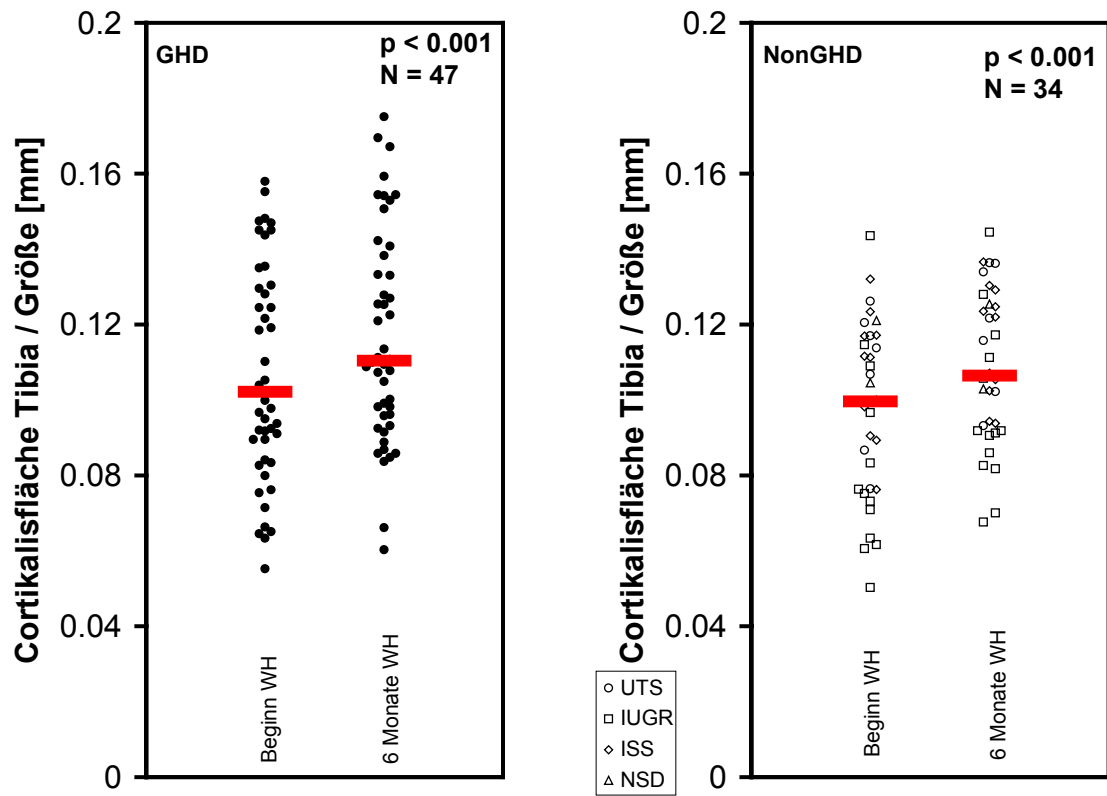


Abb. 14a: Cortikalisfläche/Größe GHD Abb. 14b: Cortikalisfläche/Gr. NonGHD



3.2.2 Verlaufsergebnisse der Gruppe B

3.2.2.1 Verlaufsergebnisse der auxiologischen Parameter

Die Verlaufsergebnisse der auxiologischen Parameter sind in den Tabellen 19a und 19b, die jeweiligen p-Werte in der Tabelle 20a aufgeführt.

Größe [SDS]

Im Kapitel 2.2.2 sind die unterschiedlichen Werte für die Größe-SDS zu Beginn der WH-Therapie bereits aufgeführt worden (Tab. 4 und Tab. 5). In der Gruppe B der Längsschnittstudie ist allerdings die GHD-Gruppe im Vergleich zur NonGHD-Gruppe nicht signifikant größer ($p = 0.27$).

Der Anstieg der Größe-SDS in der GHD-Gruppe ist sowohl in der ersten als auch in der zweiten Hälfte des ersten Therapiejahres nicht signifikant. Vergleicht man jedoch den Größe-SDS zu Beginn der WH-Therapie mit dem Größe-SDS nach einem Therapiejahr, so zeigt sich in dieser Gruppe ein sehr signifikanter Anstieg (GHD: $p_{„B-1“} = 0.001$).

In der NonGHD-Gruppe tritt in den ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn ein signifikanter Anstieg des Größe-SDS auf (Tab. 19a/b und Tab. 20a). Der Anstieg in der zweiten Hälfte des ersten Therapiejahres ist in dieser Gruppe nicht signifikant. Vergleicht man den Größe-SDS zu Beginn der WH-Therapie mit dem Größe-SDS nach einem Therapiejahr, so zeigt sich bei den NonGHD-Patienten ein sehr signifikanter Anstieg (NonGHD: $p_{„B-1“} = 0.004$).

Gewicht [SDS]

Zu Beginn der Wachstumshormontherapie sind Patienten der GHD-Gruppe signifikant schwerer als Patienten der NonGHD-Gruppe ($p = 0.03$). Dies entspricht den Verhältnissen in Gruppe A.

In der GHD-Gruppe kommt es zu keiner wesentlichen Veränderung des Gewicht-SDS in den ersten 6 Therapiemonaten. Im zweiten Halbjahr der Therapie zeigt sich eine nicht signifikante Zunahme des Gewicht-SDS ($p_{„0.5-1“}$). Betrachtet man aber das gesamte erste Therapiejahr, so ist die Gewichtszunahme signifikant ($p_{„B-1“} = 0.03$). Die

NonGHD-Patienten zeigen keine signifikante Veränderung des Gewicht-SDS im ersten Therapiejahr.

Body-Mass-Index [SDS]

Zu Beginn der WH-Therapie ist der BMI-SDS der GHD-Gruppe im Vergleich zur NonGHD-Gruppe signifikant höher ($p = 0.037$). Dies entspricht erneut den Verhältnissen in Gruppe A.

In beiden Gruppen kommt es zu keiner signifikanten Veränderung des BMI-SDS im ersten Therapiejahr.

Tab. 19a: Verlauf der GHD-Patienten in der Gruppe B der Längsschnittstudie

Verlauf GHD Parameter	Beginn WH N = 20					6 Monate WH N = 17					1 Jahr WH N = 20				
	MW	SD	Median	Max	Min	MW	SD	Median	Max	Min	MW	SD	Median	Max	Min
Größe [SDS]	-2.86	0.98	-2.62	-0.42	-4.78	-2.63	0.79	-2.53	-0.80	-4.09	-2.42	0.81	-2.25	-0.75	-4.06
Gewicht [SDS]	-1.53	1.41	-1.78	2.38	-2.82	-1.56	1.26	-1.81	1.80	-2.56	-1.33	1.18	-1.68	1.67	-2.76
BMI [SDS]	-0.07	1.36	-0.39	3.48	-1.85	-0.28	1.29	-0.66	3.09	-1.85	-0.15	1.24	-0.49	3.49	-1.79
Cortikalisdicke (T) [mg/cm ³]	1019	47	1011	1099	934	1010	50	1001	1089	917	1007	43	1004	1092	934
Cortikalisdicke (T) / Größe [mg/cm ⁴]	0.85	0.14	0.83	1.19	0.65	0.83	0.13	0.81	1.13	0.59	0.79	0.13	0.77	1.10	0.57
Cortikalisdicke (T) [mm]	2.41	0.73	2.40	3.81	1.30	2.56	0.67	2.43	4.34	1.44	2.69	0.65	2.59	4.02	1.63
Cortikalisdicke (T) / Größe x 100	0.20	0.05	0.20	0.27	0.10	0.20	0.04	0.20	0.27	0.15	0.21	0.04	0.22	0.29	0.10
Cortikalisfläche (T) [mm ²]	135	56	114	245	45	141	53	137	281	53	156	53	153	269	70
Cortikalisfläche (T) / Größe [mm]	0.107	0.029	0.101	0.157	0.055	0.110	0.026	0.107	0.175	0.060	0.117	0.025	0.114	0.169	0.071
Cortikalisfläche (T+F) [mm ²]	160	64	136	286	56	169	62	166	336	71	187	60	181	312	90
Knochenfläche (T) [mm ²]	335	154	304	620	122	324	143	285	729	136	377	208	333	1023	148
Markfläche (T) [mm ²]	200	121	157	476	77	183	107	158	523	66	221	178	166	847	73
Cortikalisfläche / Knochenfläche	0.43	0.11	0.44	0.60	0.20	0.45	0.09	0.46	0.60	0.28	0.46	0.11	0.48	0.66	0.17

(T) = Tibia; (T+F) = Tibia und Fibula; x 100 = Wert mit Faktor 100 multipliziert

Tab.19b: Verlauf der NonGHD-Patienten in der Gruppe B der Längsschnittstudie

Verlauf NonGHD Parameter	Beginn WH N = 15					6 Monate WH N = 12					1 Jahr WH N = 15				
	MW	SD	Median	Max	Min	MW	SD	Median	Max	Min	MW	SD	Median	Max	Min
Größe [SDS]	-3.03	0.71	-3.10	-1.58	-4.18	-2.58	0.48	-2.59	-1.38	-3.19	-2.35	0.57	-2.33	-1.17	-3.30
Gewicht [SDS]	-2.35	1.04	-2.71	-0.14	-3.96	-1.98	1.04	-2.02	0.26	-3.19	-1.91	1.10	-2.04	0.89	-3.34
BMI [SDS]	-0.96	1.28	-1.06	2.12	-2.55	-0.89	1.26	-1.24	2.10	-2.31	-0.98	1.24	-0.99	2.38	-2.50
Cortikalisdichte (T) [mg/cm ³]	991	52	994	1074	891	993	42	978	1071	943	989	44	988	1066	918
Cortikalisdichte (T) / Größe [mg/cm ⁴]	0.87	0.09	0.85	1.06	0.75	0.83	0.08	0.82	0.98	0.71	0.81	0.09	0.77	0.97	0.70
Cortikalisdicke (T) [mm]	2.08	0.73	2.16	3.51	0.91	2.56	0.62	2.39	3.59	1.68	2.68	0.71	2.54	3.71	1.44
Cortikalisdicke (T) / Größe x 100	0.18	0.05	0.17	0.26	0.09	0.21	0.04	0.20	0.27	0.16	0.22	0.05	0.23	0.28	0.12
Cortikalisfläche (T) [mm ²]	111	45	138	193	52	133	43	150	197	65	139	48	162	207	69
Cortikalisfläche (T) / Größe [mm]	0.094	0.029	0.107	0.144	0.050	0.107	0.025	0.117	0.144	0.068	0.110	0.029	0.122	0.148	0.057
Cortikalisfläche (T+F) [mm ²]	132	55	159	235	56	156	51	169	240	74	165	56	184	253	86
Knochenfläche (T) [mm ²]	284	89	263	414	144	290	112	252	448	153	294	108	275	500	149
Markfläche (T) [mm ²]	173	62	154	273	87	158	81	110	287	87	156	77	152	320	60
Cortikalisfläche / Knochenfläche	0.39	0.10	0.37	0.59	0.18	0.47	0.09	0.46	0.63	0.36	0.49	0.11	0.51	0.65	0.29

(T) = Tibia; (T+F) = Tibia und Fibula; x 100 = Wert mit Faktor 100 multipliziert

Tab. 20a: Signifikanzen (p-Werte) im 1. Therapiejahr der Längsschnittstudie

GHD	p	p	p	p1
Beginn bis 1 Jahr	„B-0.5“	„0.5-1“	„B-1“	
Größe [SDS]	0.22	0.22	0.001	0.27
Gewicht [SDS]	0.47	0.29	0.03	0.03
BMI [SDS]	0.32	0.38	0.19	0.03
Cortikalisdichte Tibia [mg/cm ³]	0.44	0.67	0.21	0.05
Cortdichte Tibia / Größe [mg/cm ⁴]	< 0.001	0.006	< 0.001	0.32
Cortikalisdicke Tibia [mm]	0.06	0.69	0.06	0.10
Cortdicke Tibia / Größe	0.22	0.81	0.29	0.13
Cortikalisfläche Tibia [mm ²]	0.003	0.39	0.003	0.08
Cort.fläche Tibia / Größe [mm]	0.03	0.55	0.03	0.09
Cort.fläche / Knochenfläche Tibia	0.19	0.84	0.25	0.16

NonGHD	p	p	p
Beginn bis 1 Jahr	„B-0.5“	„0.5-1“	„B-1“
Größe [SDS]	0.03	0.13	0.004
Gewicht [SDS]	0.18	0.44	0.13
BMI [SDS]	0.44	0.43	0.49
Cortikalisdichte Tibia [mg/cm ³]	0.68	0.56	0.90
Cortdichte Tibia / Größe [mg/cm ⁴]	0.005	0.005	< 0.001
Cortikalisdicke Tibia [mm]	0.01	0.35	< 0.001
Cortdicke Tibia / Größe	0.04	0.68	0.01
Cortikalisfläche Tibia [mm ²]	< 0.001	0.10	< 0.001
Cort.fläche Tibia / Größe [mm]	0.01	0.37	< 0.001
Cort.fläche / Knochenfläche Tibia	0.04	0.72	0.01

p1 = Signifikanz des Unterschieds zwischen den Ausgangswerten beider Diagnosegruppen

p „B-0.5“ = Signifikanz des Unterschieds zwischen den Messungen beim Therapiebeginn und nach 6 Mo.

p „0.5-1“ = Signifikanz des Unterschieds zwischen den Messungen nach 6 Monaten und nach 1 Jahr

p „B-1“ = Signifikanz des Unterschieds zwischen den Messungen beim Therapiebeginn und nach 1 Jahr

Tab.20b: Deltawerte [%] im 1. Therapiejahr der Längsschnittstudie

GHD	Delta [%]	Delta [%]	Delta [%]
Beginn bis 1 Jahr	„B-0.5“	„0.5-1“	„B-1“
Cortikalisdicke Tibia	-0.68	-0.34	-0.76
Cortdicke Tibia / Größe	-2.72	-3.08	-7.25
Cortikalisdicke Tibia	16.27	6.13	20.46
Cortdicke Tibia / Größe	6.28	3.17	12.21
Cortikalisfläche Tibia	14.32	7.38	21.72
Cort.fläche Tibia / Größe	9.72	4.37	14.22
Cort.fläche / Knochenfläche Tibia	14.64	3.11	14.54

NonGHD	Delta [%]	Delta [%]	Delta [%]
Beginn bis 1 Jahr	„B-0.5“	„0.5-1“	„B-1“
Cortikalisdicke Tibia	-0.33	-0.63	-1.00
Cortdicke Tibia / Größe	-4.09	-4.03	-7.99
Cortikalisdicke Tibia	28.34	7.11	38.26
Cortdicke Tibia / Größe	23.45	3.40	25.53
Cortikalisfläche Tibia	21.63	7.45	29.55
Cort.fläche Tibia / Größe	16.96	3.79	20.22
Cort.fläche / Knochenfläche Tibia	26.82	4.16	29.88

Delta [%] „B-0.5“ = Median aller Deltawerte in Prozent der Absolutwerte bei Therapiebeginn

Delta [%] „0.5-1“ = Median aller Deltawerte in Prozent der Absolutwerte bei Therapiedauer 0.5 Jahre

Delta [%] „B-1“ = Median aller Deltawerte in Prozent der Absolutwerte bei Therapiebeginn

Cort.fläche = Cortikalisfläche

3.2.1.2 Verlaufsergebnisse der Knochenparameter

Die Verlaufsergebnisse der Knochenparameter sind in den Tabellen 19a und 19b, die jeweiligen p-Werte in Tabelle 20a und die Deltawerte in Tabelle 20b aufgeführt. In den folgenden Abbildungen ist der entsprechende Median als Querbalken in der Punkteschar dargestellt.

Cortikalisdichte der Tibia [mg/cm³]

Zu Beginn der WH-Therapie ist die Cortikalisdichte der GHD-Gruppe im Vergleich zur NonGHD-Gruppe signifikant größer ($p = 0.05$).

In beiden Diagnosegruppen (GHD und NonGHD) kommt es zu einer Abnahme der Cortikalisdichte der Tibia in den ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn. Im zweiten Therapiehälfte steigt die Cortikalisdichte wieder an, erreicht aber nicht die Ausgangswerte bei Therapiebeginn (Abb. 14a/b). Diese Veränderungen sind allerdings in beiden Gruppen nicht signifikant.

Cortikalisdicke der Tibia [mm]

Zu Beginn der WH-Therapie zeigt die Cortikalisdicke Tibia der beiden Diagnosegruppen GHD und NonGHD keinen signifikanten Unterschied ($p = 0.10$).

In der GHD-Gruppe kommt es zu einer nicht signifikanten Zunahme der Cortikalisdicke der Tibia im ersten Therapiejahr.

In der NonGHD-Gruppe ist die Zunahme der Cortikalisdicke der Tibia in den ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn signifikant ($p_{\text{B-0.5}} = 0.01$). Die weitere Zunahme im zweiten Therapiehälfte ist nicht signifikant. Betrachtet man das gesamte erste Therapiejahr der NonGHD-Gruppe, so ist der Anstieg der Cortikalisdicke hoch signifikant ($p_{\text{B-1}} < 0.001$).

Dieser Verlauf wird in den Abbildungen 15a und 15b verdeutlicht.

Abb. 14a: Cortikalisdichte GHD

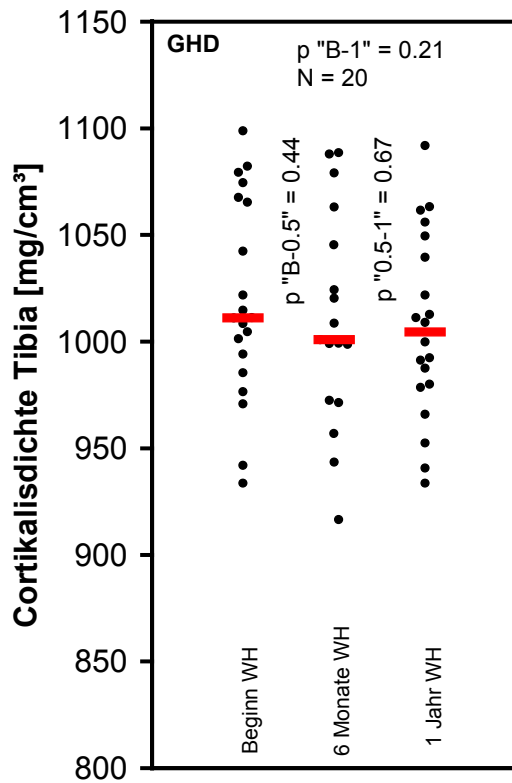


Abb. 14b: Cortikalisdichte NonGHD

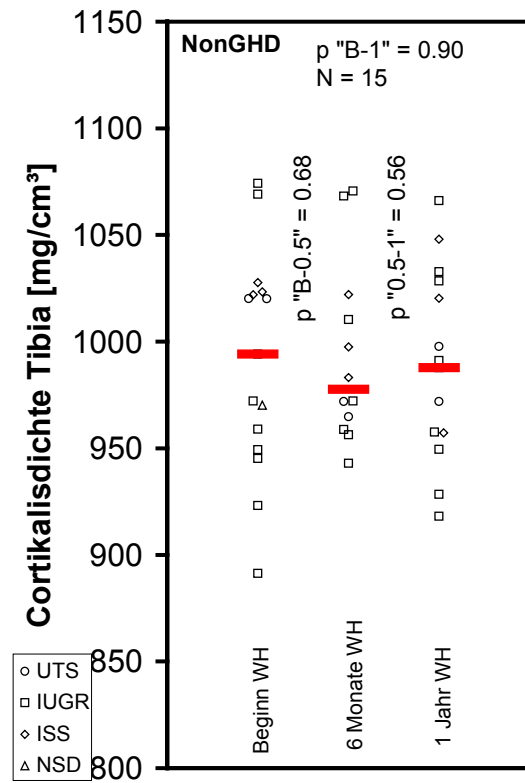


Abb. 15a: Cortikalisdicke GHD

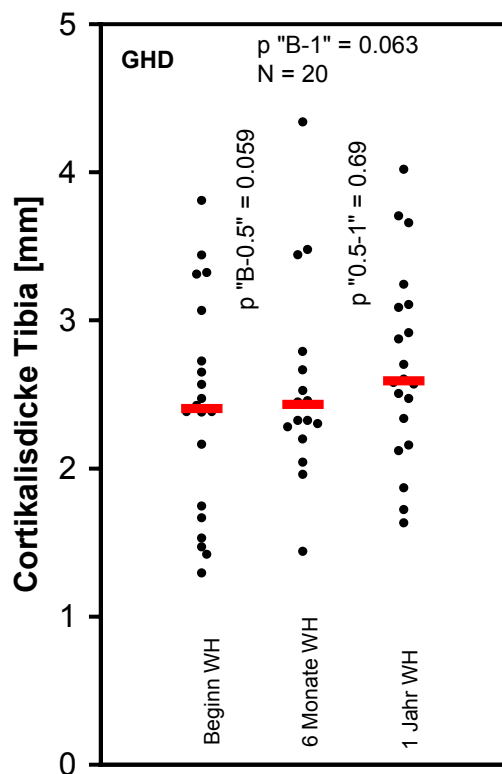
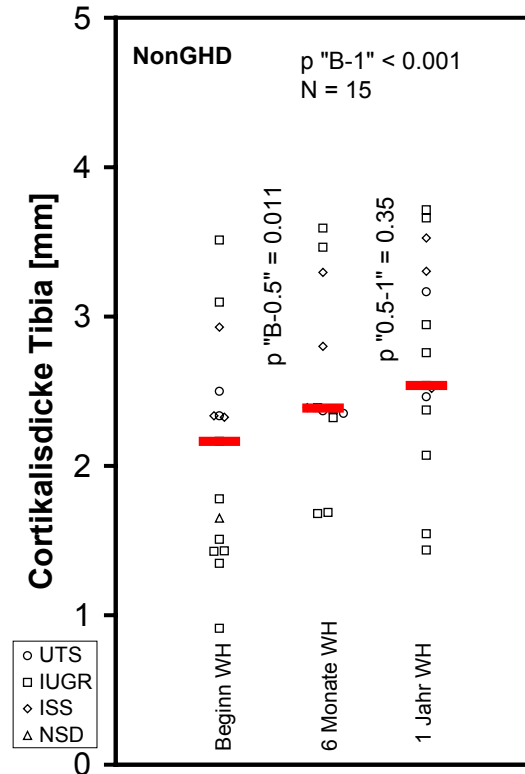


Abb. 15b: Cortikalisdicke NonGHD



Cortikalisfläche der Tibia [mm²]

Die Messungen am Therapiebeginn zeigen keine signifikanten Unterschiede der Cortikalisfläche Tibia zwischen den beiden Diagnosegruppen.

In den ersten 6 Monaten der WH-Therapie zeigt die GHD-Gruppe einen sehr signifikanten Anstieg der Cortikalisfläche (p „B-0.5“ = 0.003). Der weitere Anstieg im zweiten Therapiehjahr ist jedoch nicht signifikant (p „0.5-1“ = 0.39). Die Cortikalisfläche nach einem Therapiejahr ist im Vergleich zu den Ausgangswerten bei Therapiebeginn sehr signifikant größer (p „B-1“ = 0.0029).

Die Patienten der NonGHD-Gruppe zeigen ein ähnliches Ergebnis. In den ersten 6 Monaten der WH-Therapie kommt es hier zu einer hoch signifikanten Zunahme der Cortikalisfläche (p „B-0.5“ < 0.001). Im zweiten Therapiehjahr ist die weitere Zunahme nicht signifikant (p „0.5-1“ = 0.10). Bei der Betrachtung der Meßwerte über das gesamte erste Therapiejahr ist der Anstieg der Cortikalisfläche hoch signifikant (p „B-1“ < 0.001).

Dieser Verlauf wird in den Abbildungen 16a/b veranschaulicht.

Quotient aus der Cortikalisfläche und der Knochenfläche der Tibia

Zu Beginn der WH-Therapie zeigen die Werte für diesen Quotienten keinen signifikanten Unterschied zwischen der GHD-Gruppe und der NonGHD-Gruppe (p = 0.16).

In den beiden Therapiehjahren und im gesamten ersten Therapiejahr steigt der Quotient aus der Cortikalisfläche und der Knochenfläche der Tibia in beiden Diagnosegruppen an.

Dieser Anstieg ist in der GHD-Gruppe nicht signifikant.

Die NonGHD-Patienten zeigen einen signifikanten Anstieg in den ersten 6 Therapiemonaten (p „B-0,5“ = 0.044). Neben dem nicht signifikanten Verlauf im zweiten Therapiehjahr (p „0.5-1“ = 0.72) ist der Anstieg in den gesamten ersten 12 Therapiemonaten sehr signifikant (p „B-1“ = 0.007).

Die Abbildungen 17a und 17b verdeutlichen dieses Ergebnis.

Abb. 16a: Cortikalisfläche GHD

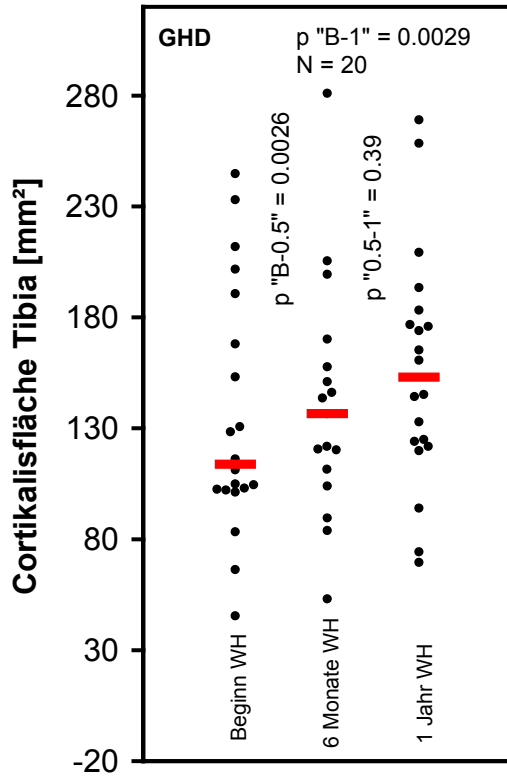


Abb. 16b: Cortikalisfläche NonGHD

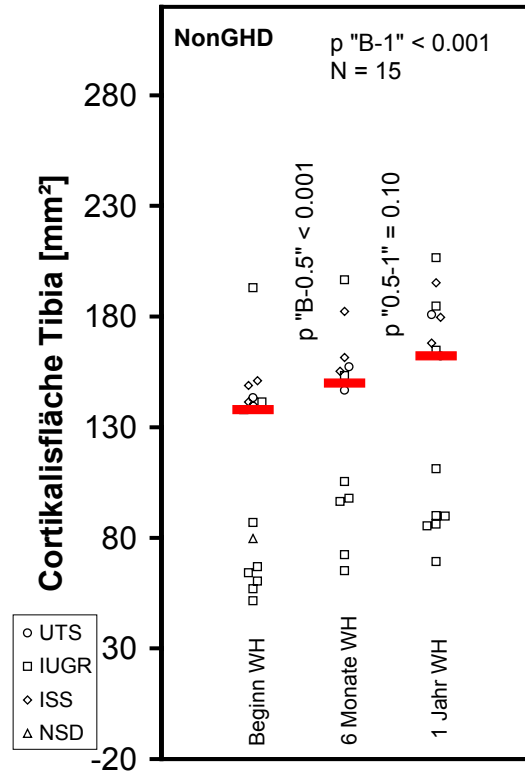


Abb. 17a: Cortikalisfläche / Knochenfläche (T) GHD

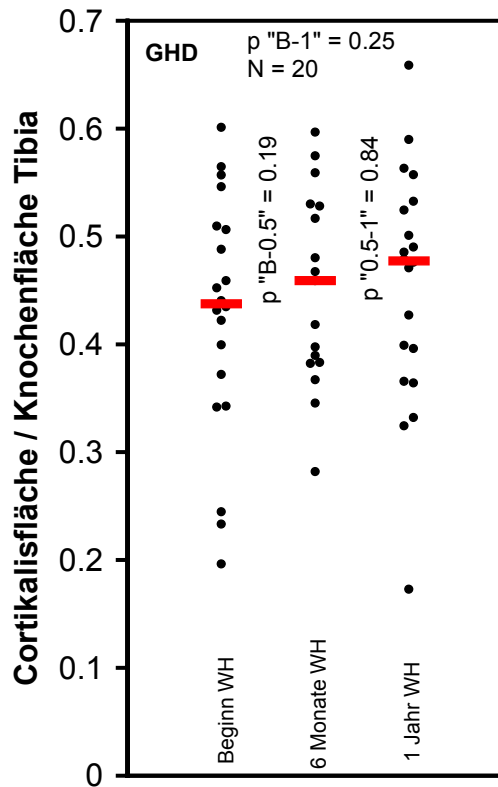
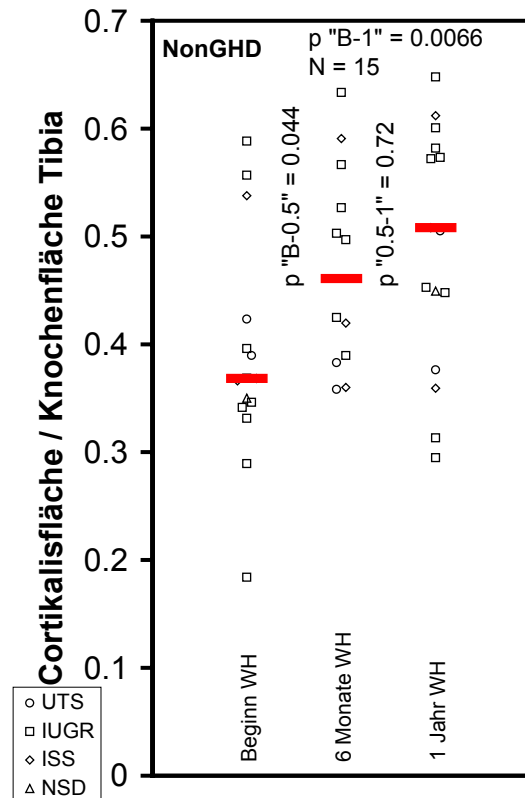


Abb. 17b: Cortikalisfläche / Knochenfläche (T) NonGHD



3.2.1.3 Verlaufsergebnisse der Quotienten aus den Knochenparametern und der Größe

Die Verlaufsergebnisse der Quotienten aus Knochenparametern und Größe sind in den Tabellen 19a und 19b, die jeweiligen p-Werte in Tabelle 20a und die Deltawerte in Tabelle 20b aufgeführt. In den folgenden Abbildungen ist der entsprechende Median als Querbalken in der Punkteschar dargestellt.

Quotient aus der Cortikalisdichte der Tibia und der Größe [mg/cm⁴]

Zu Beginn der WH-Therapie zeigen die Werte für den Quotienten zwischen den beiden Diagnosegruppen GHD und NonGHD keinen signifikanten Unterschied ($p_1 = 0.32$).

Bei Patienten der GHD-Gruppe fällt der Quotient aus der Cortikalisdichte der Tibia und der Patientengröße in den ersten 6 Therapiemonaten hoch signifikant ab ($p_{\text{„B-1“}} < 0.001$). Der weitere Abfall in den darauffolgenden 6 Therapiemonaten ist sehr signifikant ($p_{\text{„0.5-1“}} = 0.006$). Die Meßwerte für diesen Quotienten nach einem Therapiejahr sind im Vergleich zu den Ausgangswerten bei Therapiebeginn hoch signifikant niedriger ($p_{\text{„B-1“}} < 0.001$).

Auch bei den Patienten der NonGHD-Gruppe fällt der Quotient aus der Cortikalisdichte der Tibia und der Größe im ersten Therapiejahr signifikant ab ($p_{\text{„B-0.5“}} = 0.005$; $p_{\text{„0.5-1“}} = 0.005$; $p_{\text{„B-1“}} < 0.001$).

Diese Ergebnisse zeigen sich deutlich in den Abbildungen 18a und 18b.

Quotient aus der Cortikalisdicke der Tibia und der Größe

Der Quotient aus der Cortikalisdicke der Tibia und der Größe ist zur Vereinfachung der Werte mit dem Faktor 100 multipliziert worden.

Zu Beginn der WH-Therapie ist dieser Quotient bei der GHD-Gruppe im Vergleich zur NonGHD-Gruppe größer; dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p_1 = 0.13$).

Bei den Patienten der GHD-Gruppe kommt es zu keiner wesentlichen Veränderung dieses Quotienten in den ersten 6 Monaten der WH-Therapie ($p_{\text{„B-0.5“}} = 0.025$). Im zweiten Therapiehalbjahr nimmt der Quotient aus der Cortikalisdicke und der Größe

nicht signifikant zu ($p_{\text{„0.5-1“}} = 0.81$). Auch die Zunahme beim Vergleich der Werte nach einem Therapiejahr mit den Ausgangswerten ist nicht signifikant ($p_{\text{„B-1“}} = 0.29$). In der NonGHD-Gruppe ist der Anstieg des Quotienten im ersten Therapiehalbjahr signifikant ($p_{\text{„B-0.5“}} = 0.043$). Trotz dem nicht signifikanten Anstieg im zweiten Therapiehalbjahr ($p_{\text{„0.5-1“}} = 0.68$), ist die Zunahme des Quotienten im gesamten ersten Therapiejahr sehr signifikant ($p_{\text{„B-1“}} = 0.006$).

Diese Entwicklung ist in den Abbildungen 19a und 19b zu sehen.

Quotient aus der Cortikalisfläche der Tibia und der Größe [mm]

Zu Beginn der WH-Therapie zeigen die Werte für den Quotienten zwischen den beiden Diagnosegruppen GHD und NonGHD keinen signifikanten Unterschied ($p_1 = 0.09$).

In den ersten 6 Therapiemonaten steigt dieser Quotient in der GHD-Gruppe signifikant an ($p_{\text{„B-0.5“}} = 0.026$). Im zweiten Therapiehalbjahr nimmt der Quotient aus Cortikalisfläche der Tibia und der Größe nicht signifikant zu ($p_{\text{„0.5-1“}} = 0.55$). Die Zunahme beim Vergleich der Werte nach einem Therapiejahr mit den Ausgangswerten ist signifikant ($p_{\text{„B-1“}} = 0.034$).

Bei den Patienten der NonGHD-Gruppe ist der Anstieg in den ersten 6 Therapiemonaten sehr signifikant ($p_{\text{„B-0.5“}} = 0.0088$). Ähnlich wie bei den Patienten der GHD-Gruppe ist bei dieser Diagnosegruppe der weitere Anstieg in den folgenden Therapiemonaten nicht signifikant ($p_{\text{„0.5-1“}} = 0.37$), die Zunahme beim Vergleich der Werte nach einem Therapiejahr mit den Ausgangswerten aber hoch signifikant ($p_{\text{„B-1“}} < 0.001$).

Die Abbildungen 20a und 20b verdeutlichen dieses Ergebnis.

Abb. 18a: Cortikalisdichte/Größe GHD Abb. 18b: Cortikalisdichte/Gr. NonGHD

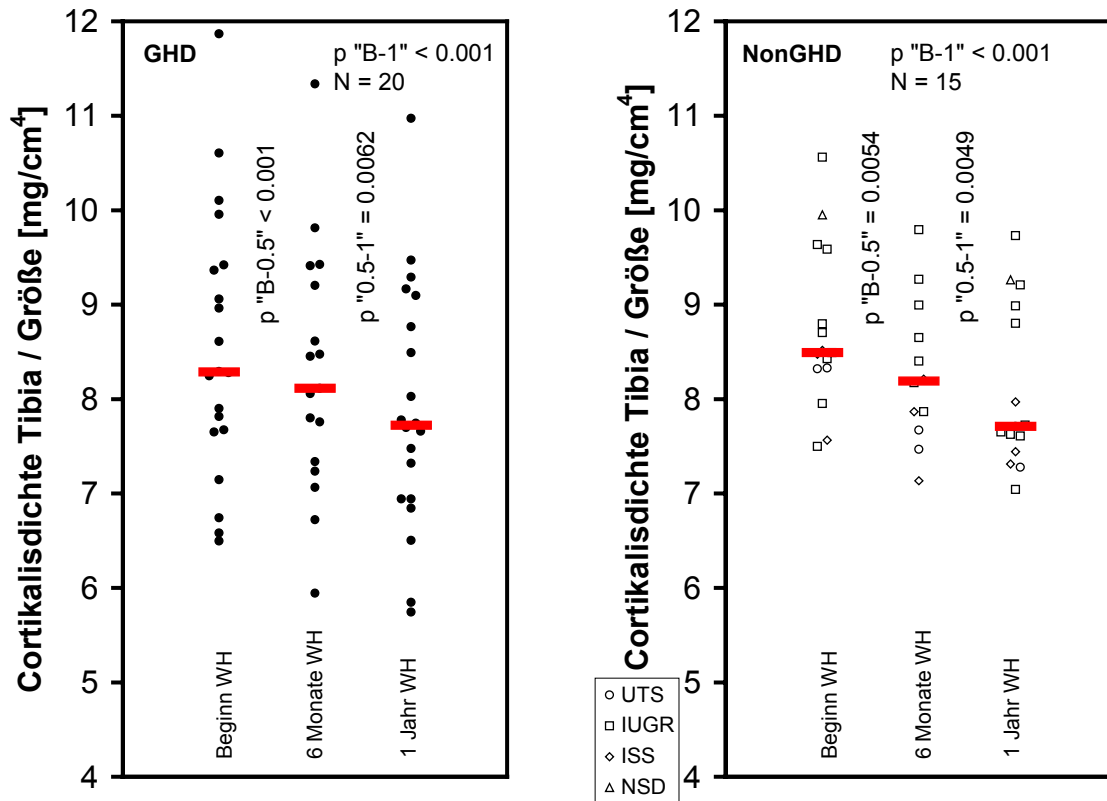


Abb. 19a: Cortikalisdicke/Größe GHD Abb. 19b: Cortikalisdicke/Gr. NonGHD

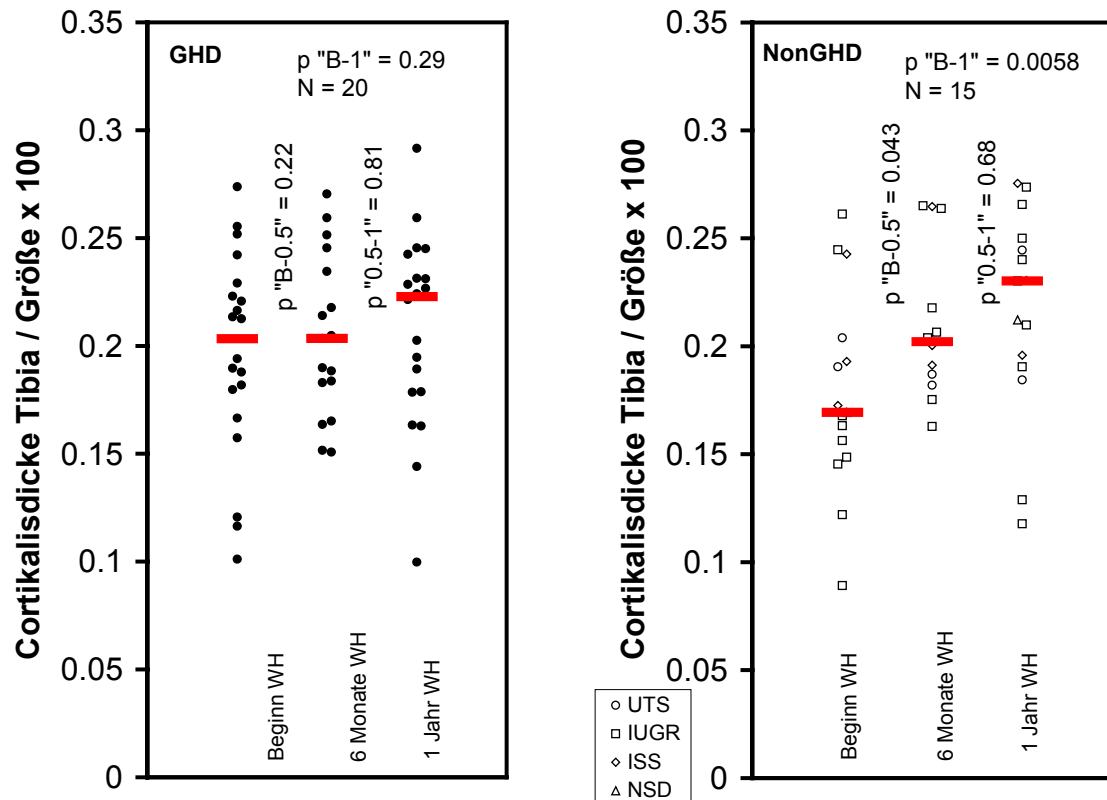
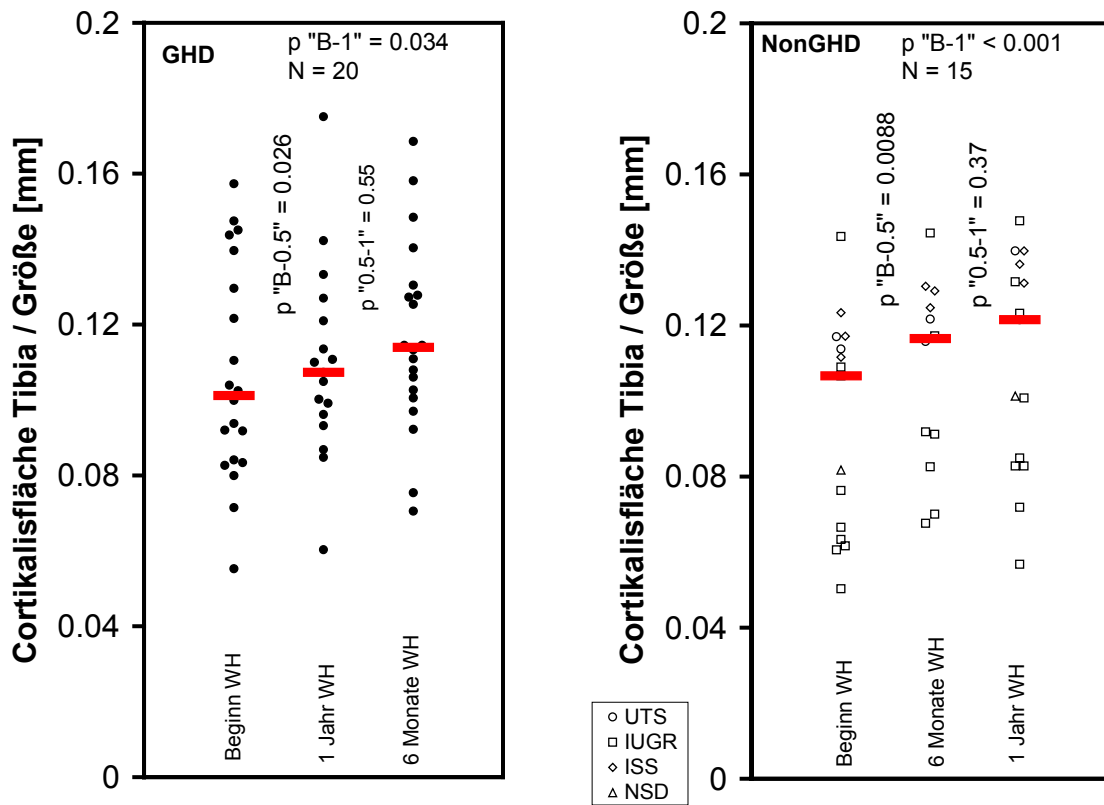


Abb. 20a: Cortikalisfläche/Größe GHD Abb. 20b: Cortikalisfläche/Gr. NonGHD



3.2.3 Empirische Abhängigkeiten der Gruppe A

3.2.3.1 Beziehung zwischen der Wachstumsgeschwindigkeit (WG) und den Knochenparametern

Um die Beziehung zwischen der Wachstumsgeschwindigkeit (WG) und den verschiedenen Parametern des Knochens darzustellen, ist die Wachstumsgeschwindigkeit der ersten 6 Therapiemonate mit den Knochenparametern der Tibia bei Therapiebeginn und mit deren Verlauf korreliert worden. Dieser Verlauf wird als „Delta“-Wert (Δ Knochenparameter) angegeben, und errechnet sich aus der Differenz zwischen dem Wert nach 6 Monaten und dem Ausgangswert bei Therapiebeginn.

Tabelle 21 zeigt die Korrelationskoeffizienten R, die anhand von linearen Einfachkorrelationen ermittelt wurden. Signifikante und dadurch lineare Korrelationen sind graphisch hervorgehoben. Ist die Irrtumswahrscheinlichkeit $p > 0.05$ besteht keine signifikante lineare Korrelation.

Tab. 21: Korrelationen zwischen der Wachstumsgeschwindigkeit [cm/Jahr] und den Knochenparametern

Parameter der Tibia	GHD N = 47		NonGHD N = 34	
	R	p	R	p
Cortikalisdichte [mg/cm ³] TB	-0.28	0.056	-0.22	0.22
Cortikalisdicke [mm] TB	-0.42	0.0039	-0.29	0.09
Cortikalisfläche [mm ²] TB	-0.39	0.0077	-0.37	0.031
Knochenfläche [mm ²] TB	-0.22	0.15	-0.37	0.033
Markfläche [mm ²] TB	-0.03	0.83	-0.26	0.14
Cortikalisfläche / Knochenfläche TB	-0.29	0.049	-0.10	0.56
Δ Cortikalisdichte [mg/cm ³]	-0.04	0.79	-0.13	0.48
Δ Cortikalisdicke [mm]	-0.15	0.31	-0.02	0.9
Δ Cortikalisfläche [mm ²]	-0.18	0.22	-0.11	0.53
Δ Knochenfläche [mm ²]	-0.07	0.62	-0.22	0.21
Δ Markfläche [mm ²]	0.00	0.99	-0.16	0.36
Δ Cortikalisfläche / Knochenfläche	-0.13	0.39	-0.06	0.72

TB = Therapiebeginn; R = Korrelationskoeffizient

Δ Parameter = Differenz zwischen dem Wert nach 6 Monaten und dem Ausgangswert bei Therapiebeginn

In den folgenden Abbildungen (Abb. 21a/b – 25a/b) sind die Beziehungen dargestellt, bei denen innerhalb einer Diagnosegruppe eine statistisch signifikante Korrelation gefunden worden ist. Abgebildet ist jeweils eine Punkteschar. Jeder Punkt entspricht einem Patientenwert zu Therapiebeginn. In die Punkteschar wird bei statistisch signifikanter Korrelation eine Trendlinie gelegt, die die Korrelation widerspiegelt. Besteht innerhalb der anderen Diagnosegruppe keine signifikante Korrelation, wird auf die Trendlinie verzichtet.

In den Abbildungen werden Ausreißer grau schraffiert dargestellt und in die Berechnung nicht mit einbezogen. Diese Ausreißer (niedrige Werte für die WG und Δ SDS Größe) sind durch einen Patienten zustande gekommen, der seine Pubertät schon abgeschlossen und dadurch ausgewachsen war. Durch diesen Ausschluß von der Datenanalyse sind die Korrelationen weniger signifikant geworden. Der Korrelationskoeffizient (R), die Signifikanz (p) und die Anzahl der Patienten (N) sind in jeder Abbildung angegeben.

Abb. 21a: Korrelation zwischen WG und Cortikalisdichte Tibia bei GHD

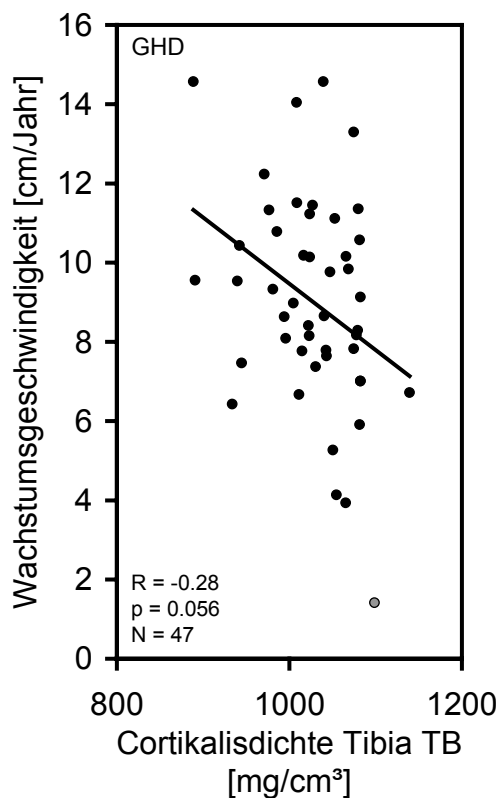


Abb. 21b: Korrelation zwischen WG und Cortikalisdichte Tibia bei NonGHD

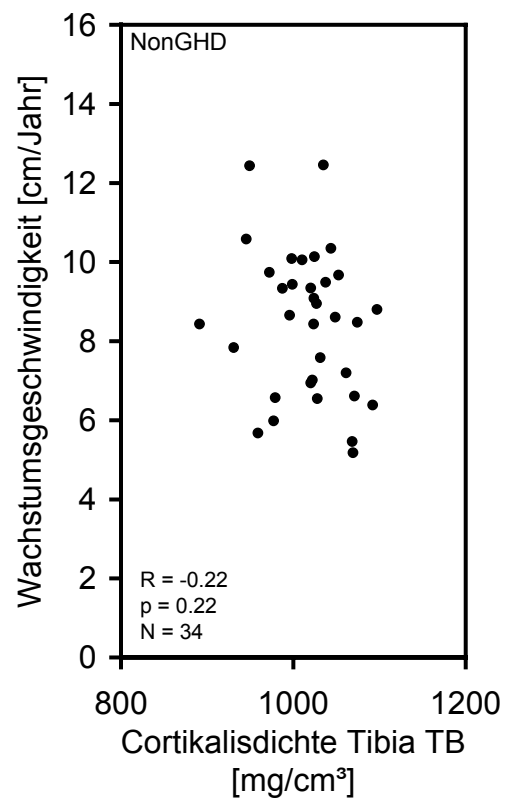


Abb. 22a: Korrelation zwischen WG und Cortikalisdicke Tibia bei GHD

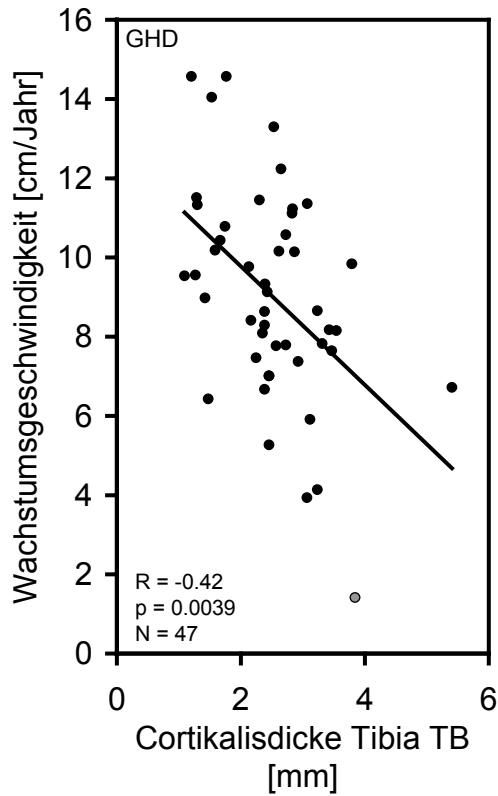


Abb. 22b: Korrelation zwischen WG und Cortikalisdicke Tibia bei NonGHD

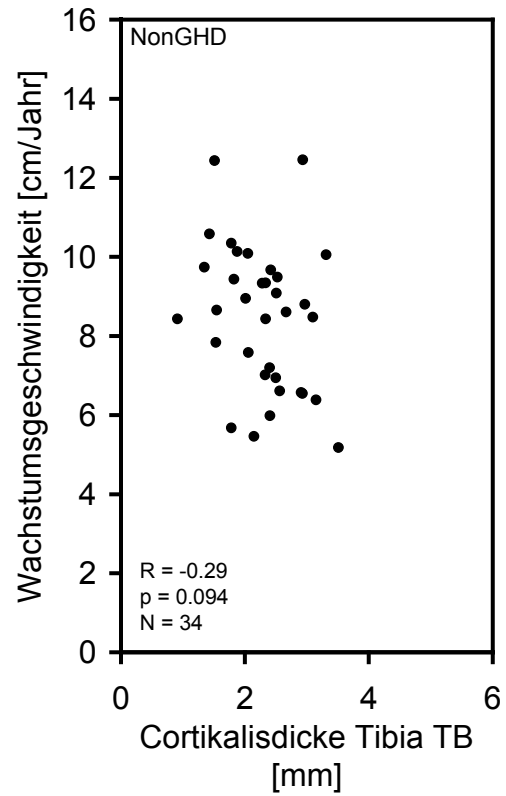


Abb. 23a: Korrelation zwischen WG und Cortikalisfläche Tibia bei GHD

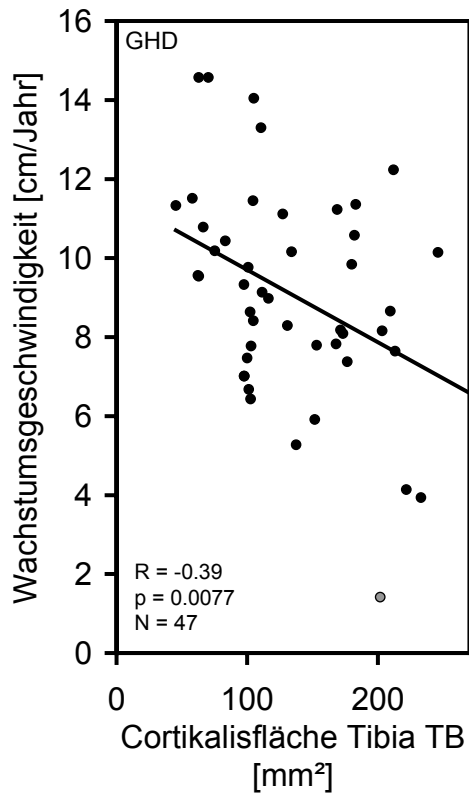


Abb. 23b: Korrelation zwischen WG und Cortikalisfläche Tibia bei NonGHD

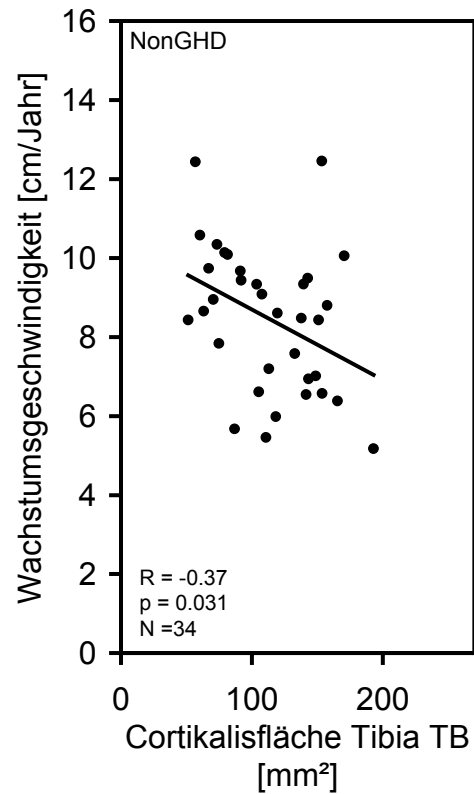


Abb. 24a: Korrelation zwischen WG und Knochenfläche Tibia bei GHD

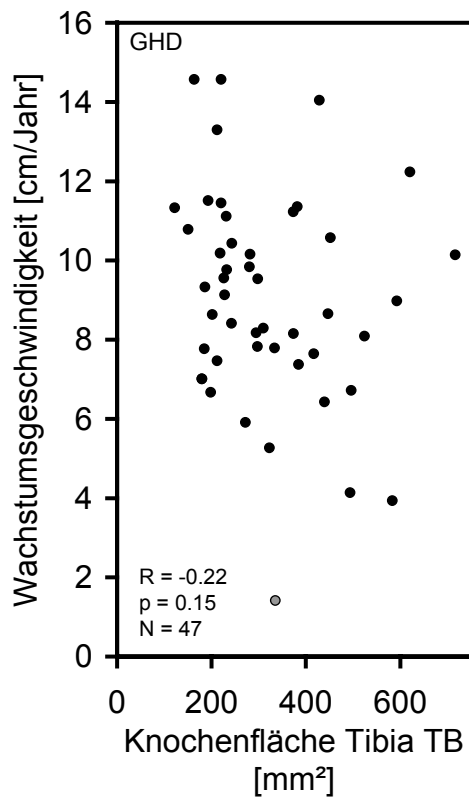


Abb. 24b: Korrelation zwischen WG und Knochenfläche Tibia bei NonGHD

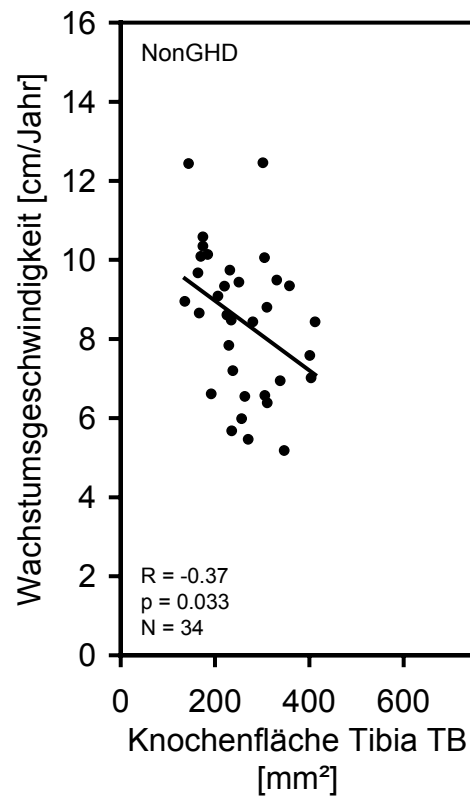


Abb. 25a: Korrelation zwischen WG und Cortikalis-/Knochenfläche bei GHD

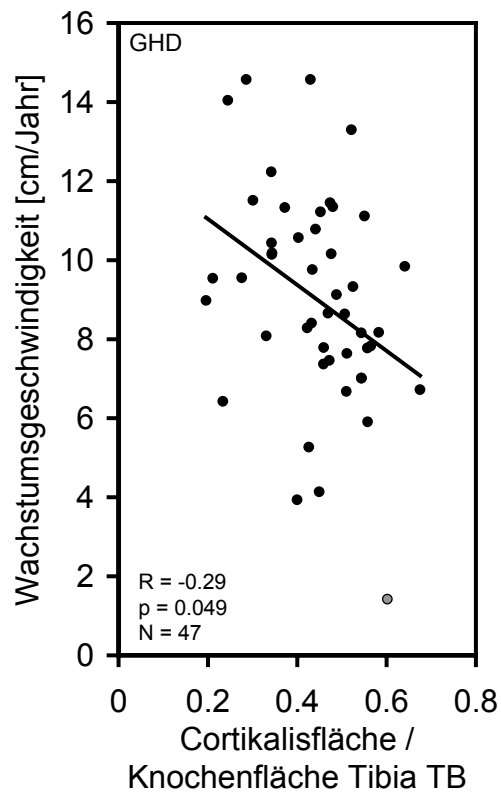
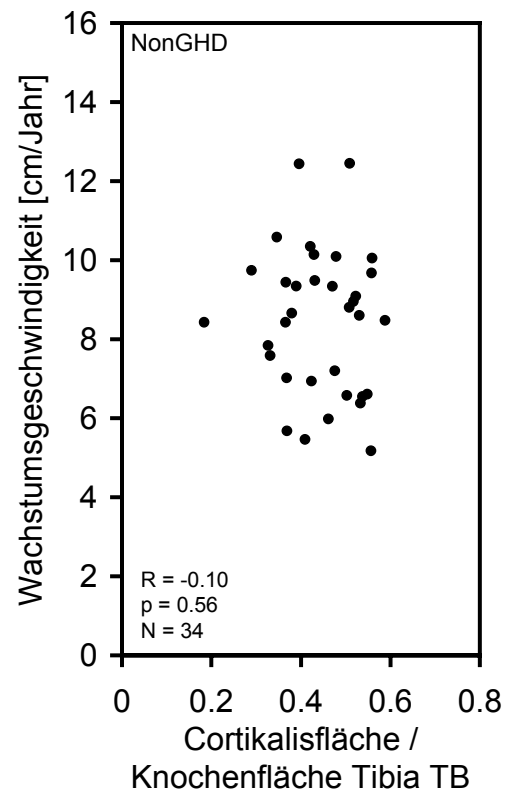


Abb. 25b: Korrelation zwischen WG und Cortikalis-/Knochenfläche bei NonGHD



3.2.3.2 Beziehung zwischen dem Δ SDS Größe und den Knochenparametern

Der Größengewinn der ersten 6 Therapiemonate ist als Differenz der SD-Scores bestimmt worden (SDS Größe nach 6 Therapiemonaten – SDS Größe bei Therapiebeginn). Um die Beziehung zwischen dem Δ SDS Größe und den verschiedenen Parametern des Knochens darzustellen, ist der Δ SDS Größe mit den Knochenparametern bei Therapiebeginn und mit deren Verlauf (Δ Knochenparameter) korreliert worden.

Tabelle 22 zeigt die Korrelationen, die anhand von linearen Einfachkorrelationen ermittelt worden sind. Signifikante und dadurch lineare Korrelationen sind graphisch hervorgehoben. Ist die Irrtumswahrscheinlichkeit $p > 0.05$ besteht keine signifikante lineare Korrelation.

Tab. 22: Korrelationen zwischen Δ SDS Größe und den Knochenparametern

Parameter der Tibia	GHD	N = 47	NonGHD	N = 34
	R	p	R	p
Cortikalisdichte [mg/cm^3] TB	-0.39	0.0071	-0.32	0.065
Cortikalisdicke [mm] TB	-0.45	0.0027	-0.41	0.015
Cortikalisfläche [mm^2] TB	-0.48	< 0.001	-0.50	0.0028
Knochenfläche [mm^2] TB	-0.40	0.0053	-0.46	0.0068
Markfläche [mm^2] TB	-0.20	0.18	-0.30	0.089
Cortikalisfläche / Knochenfläche TB	-0.22	0.15	-0.19	0.29
Δ Cortikalisdichte [mg/cm^3]	-0.10	0.49	-0.03	0.86
Δ Cortikalisdicke [mm]	-0.12	0.42	-0.12	0.51
Δ Cortikalisfläche [mm^2]	-0.11	0.48	-0.15	0.39
Δ Knochenfläche [mm^2]	-0.08	0.61	-0.08	0.67
Δ Markfläche Tibia [mm^2]	-0.03	0.85	-0.03	0.88
Δ Cortikalisfläche / Knochenfläche	-0.14	0.36	-0.10	0.57

TB = Therapiebeginn; R = Korrelationskoeffizient

Δ Parameter = Differenz zwischen dem Wert nach 6 Monaten und dem Ausgangswert bei Therapiebeginn

In den folgenden Abbildungen (Abb. 26a/b bis 29a/b) sind die Beziehungen dargestellt, bei denen innerhalb einer Diagnosegruppe eine statistisch signifikante Korrelation gefunden worden ist. Abgebildet ist jeweils eine Punkteschar. Jeder Punkt entspricht einem Patientenwert zu Therapiebeginn. In die Punkteschar wird bei statistisch signifikanter Korrelation eine Trendlinie gelegt, die die Korrelation widerspiegelt. Besteht innerhalb der anderen Diagnosegruppe keine signifikante Korrelation, wird auf die Trendlinie verzichtet. In den Abbildungen werden Ausreißer grau schraffiert dargestellt und in die Berechnung nicht mit einbezogen. Diese Ausreißer (niedrige Werte für die WG und Δ SDS Größe) sind durch einen Patienten zustande gekommen, der seine Pubertät schon abgeschlossen und dadurch ausgewachsen war. Durch diesen Ausschluß von der Datenanalyse sind die Korrelationen weniger signifikant geworden. Der Korrelationskoeffizient R, die Signifikanz (p) und die Anzahl der Patienten (N) sind in jeder Abbildung angegeben.

Abb. 26a: Korrelation zwischen Δ SDS Größe und Cortikalisdichte bei GHD

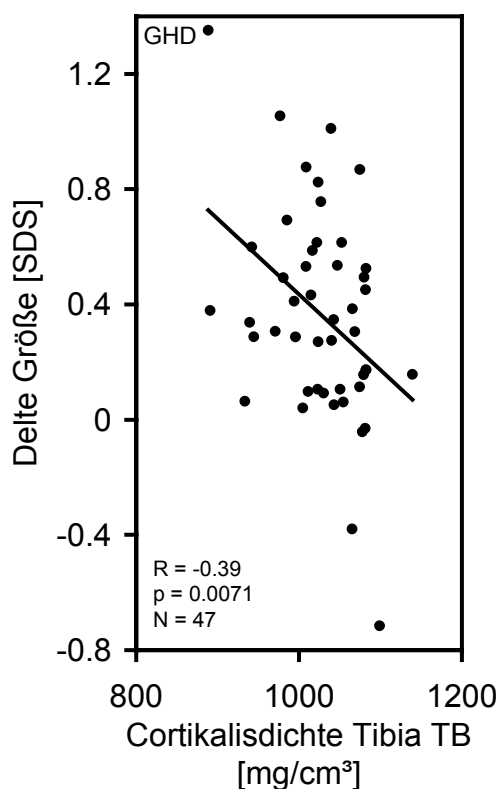


Abb. 26b: Korrelation zwischen Δ SDS Größe und Cortikalisdichte bei NonGHD

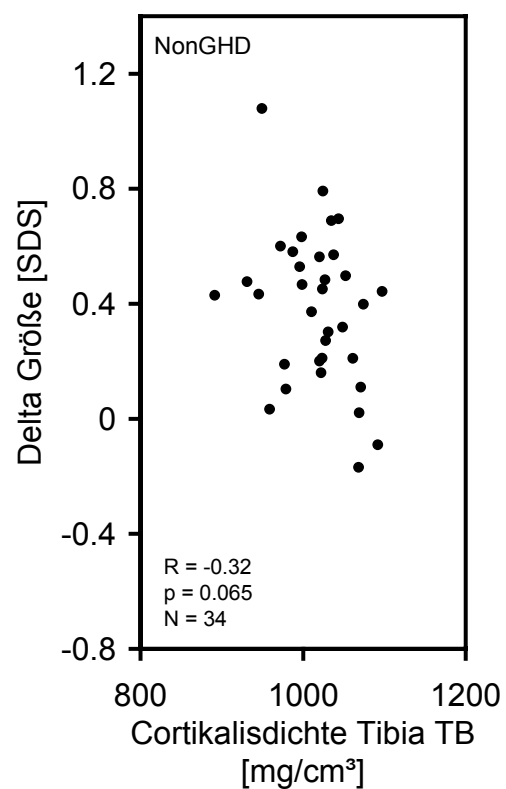


Abb. 27a: Korrelation zwischen Δ SDS Größe und Cortikalisdicke bei GHD

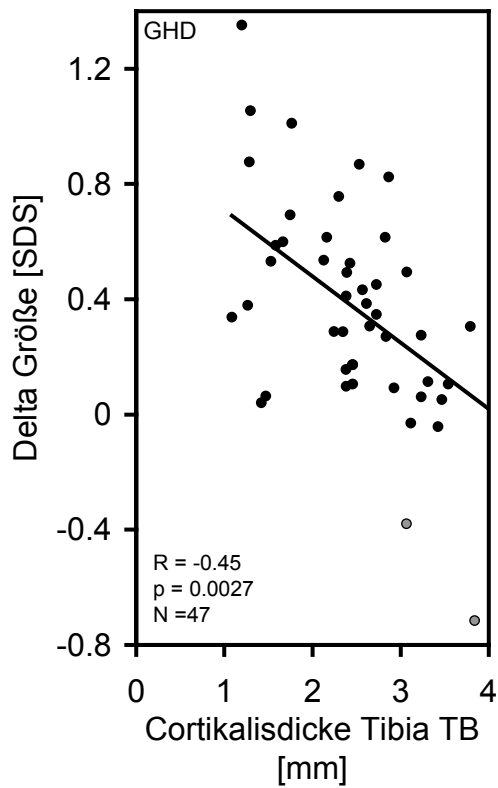


Abb. 27b: Korrelation zwischen Δ SDS Größe und Cortikalisdicke bei NonGHD

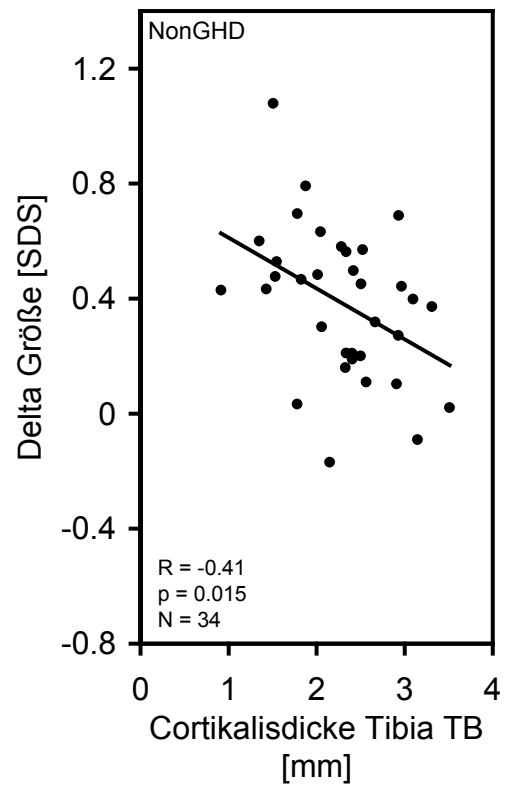


Abb. 28a: Korrelation zwischen Δ SDS Größe und Cortikalisfläche bei GHD

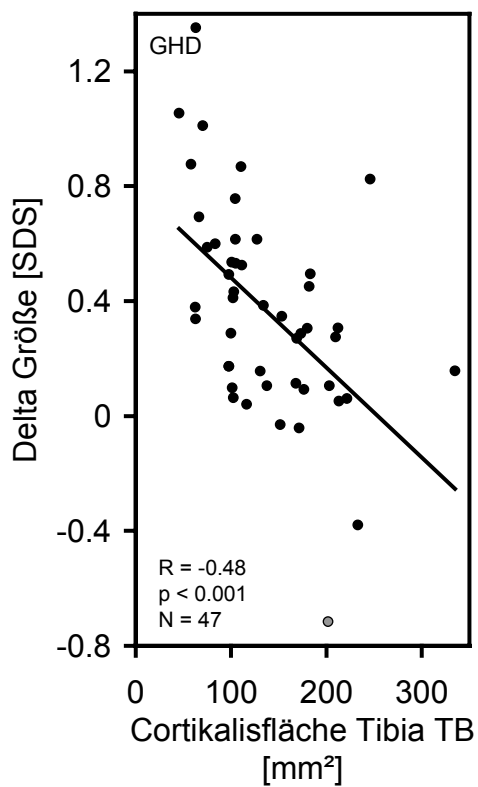


Abb. 28b: Korrelation zwischen Δ SDS Größe und Cortikalisfläche bei NonGHD

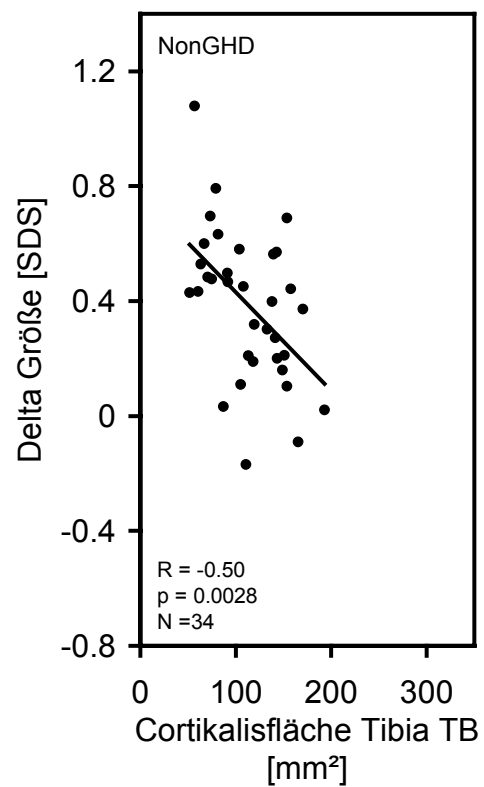
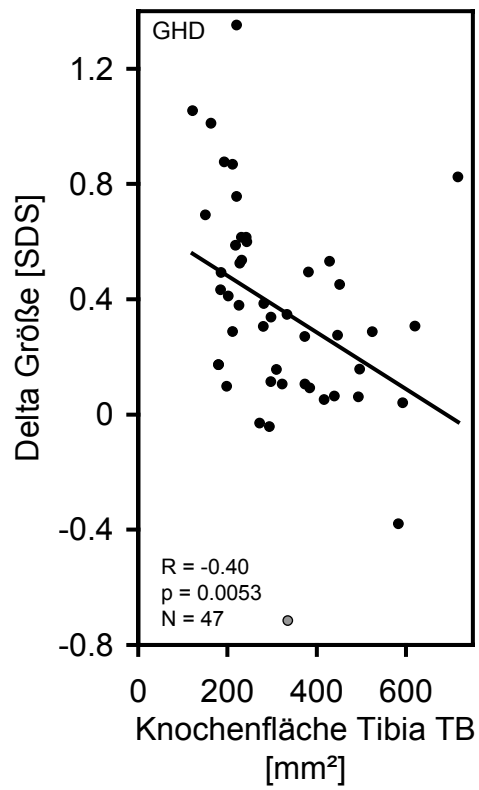
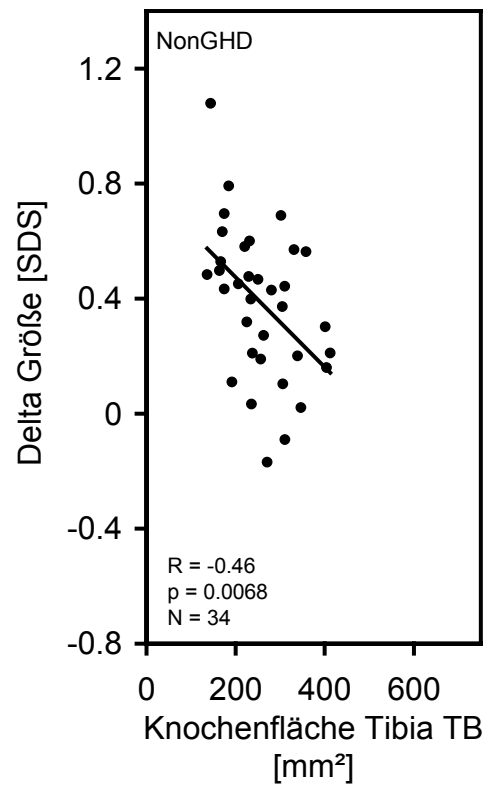


Abb. 29a: Korrelation zwischen Δ SDS Größe und Knochenfläche bei GHD**Abb. 29b: Korrelation zwischen Δ SDS Größe und Knochenfläche bei NonGHD**

3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend führen die oben beschriebenen statistischen Analysen zu folgenden Ergebnissen:

3.3.1 Knochenfläche (Tibia), Markfläche (Tibia), Cortikalisfläche (Tibia und Fibula) und Cortikalisfläche (Tibia)

→ In der Querschnittstudie sind die Ausgangswerte zu Therapiebeginn bei beiden Diagnosegruppen für die Knochenfläche (Tibia), Markfläche (Tibia), Cortikalisfläche (Tibia und Fibula) und Cortikalisfläche (Tibia) nahezu identisch.

→ Alle vier Parameter zeigen in der Querschnittstudie einen signifikanten Anstieg mit zunehmender Therapiedauer sowohl in der GHD-Gruppe als auch in der NonGHD-Gruppe. Die Cortikalisfläche der Tibia steigt auch in der Längsschnittstudie (Gruppe A und B) in beiden Diagnosegruppen signifikant an.

3.3.2 Cortikalisdichte der Tibia und Cortikalisdicke der Tibia

→ Sowohl in der Querschnittstudie als auch in der Längsschnittstudie zeigen sich für die Ausgangswerte beider Parameter zwischen der GHD-Gruppe und der NonGHD-Gruppe keine signifikanten Unterschiede.

→ Die Cortikalisdichte nimmt in der Querschnittstudie bis zum dritten Therapiejahr in beiden Diagnosegruppen signifikant ab und steigt anschließend wieder auf das Niveau der Ausgangswerte an. Die initiale Abnahme ist in den Gruppen A und B der Längsschnittstudie nicht signifikant.

→ In beiden Diagnosegruppen nimmt die Cortikalisdicke in der Querschnittstudie mit der Therapiedauer signifikant zu. Diese Zunahme ist in der NonGHD-Gruppe zu einem früheren Zeitpunkt signifikant. In der Längsschnittstudie steigt die Cortikalisdicke ebenfalls in beiden Diagnosegruppen signifikant an, mit Ausnahme der GHD-Patienten in Gruppe B.

3.3.3 Quotient aus den Cortikalisparametern der Tibia und der Größe

→ Die Quotienten Cortikalisdicke / Größe und Cortikalisfläche / Größe zeigen im Längsschnitt am Therapiebeginn keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Diagnosegruppen. Die Ausgangswerte für den Quotienten Cortikalisfläche / Größe der GHD-Patienten sind signifikant größer in der Gruppe A der Längsschnittstudie und nicht signifikant größer in der Gruppe B der Längsschnittstudie.

→ Der Quotient Cortikalisdicke / Größe nimmt in der Längsschnittstudie bei beiden Diagnosegruppen signifikant ab.

→ Die Quotienten Cortikalisdicke / Größe und Cortikalisfläche / Größe steigen in der Längsschnittstudie bei beiden Diagnosegruppen signifikant an, mit Ausnahme des nicht signifikanten Anstiegs von Cortikalisdicke / Größe der GHD-Patienten in der Gruppe B.

3.3.4 Quotient aus der Cortikalisfläche und der Knochenfläche der Tibia

→ Sowohl in der Querschnittstudie als auch in der Längsschnittstudie zeigen sich für die Ausgangswerte des Quotienten zwischen der GHD-Gruppe und der NonGHD-Gruppe keine signifikanten Unterschiede.

→ Der Quotient steigt initial im ersten Therapiejahr an. Dieser Anstieg ist bei NonGHD-Patienten sowohl im Querschnitt als auch im Längsschnitt signifikant. Bei GHD-Patienten ist der initiale Anstieg nur in Gruppe A des Längsschnitts signifikant. Im Querschnitt zeigt sich ein anschließender Abfall (signifikant bei GHD-Patienten) des Quotienten mit zunehmender Therapiedauer.

3.3.5 Korrelationen der Knochenparameter in Gruppe A

→ Die Wachstumsgeschwindigkeit der ersten 6 Therapiemonate folgt einer negativ linearen Korrelation mit folgenden Knochenparametern der Tibia bei Therapiebeginn:

- Cortikalisdicke der GHD-Patienten
- Cortikalisfläche der GHD- und NonGHD-Patienten
- Knochenfläche der NonGHD-Patienten
- Cortikalisfläche / Knochenfläche der GHD-Patienten

→ Δ SDS Größe der ersten 6 Therapiemonate folgt einer negativ linearen Korrelation mit folgenden Knochenparametern der Tibia bei Therapiebeginn:

- Cortikalisdicke der GHD-Patienten
- Cortikalisdicke der GHD- und NonGHD-Patienten
- Cortikalisfläche der GHD- und NonGHD-Patienten
- Knochenfläche der GHD- und NonGHD-Patienten

4. Diskussion

Im Vergleich zur DEXA kann die Knochenstruktur mit dem pQCT exakter ermittelt werden. Dadurch können genauere Aussagen über die Entwicklung der Knochenmorphologie unter einer Therapie mit Wachstumshormon getroffen werden (siehe 2. Material und Methoden).

Die Meßergebnisse der beiden Diagnosegruppen GHD und NonGHD sind sowohl in der Querschnittstudie als auch in der Längsschnittstudie voneinander getrennt worden, um einen möglichen Unterschied der Knochenstruktur vor und während der Therapie feststellen zu können. Die Meßwerte der verschiedenen Knochenparameter zu Beginn der Therapie sind als Ausgangswerte verwendet worden. Die NonGHD-Gruppe ist nicht in die unterschiedlichen aufgeführten Diagnosen aufgeteilt und nicht jede Diagnosegruppe (UTS, IUGR, ISS und NSD) einzeln mit den GHD-Patienten verglichen worden, da die Anzahl der Patienten einer Diagnosegruppe zu gering gewesen wäre. Somit resultiert eine sehr heterogene Gruppe aus NonGHD-Patienten, was den Vergleich mit den GHD-Patienten wiederum erschwert.

Es sind sowohl Absolutwerte der verschiedenen Knochenparameter gemessen als auch Quotienten aus den Cortikalisparametern und der Patientengröße gebildet worden. Durch diese Quotienten erreicht man eine relative Normierung, mit der die Cortikalisparameter unabhängig von der Patientengröße miteinander vergleichbar werden. Frühere Studien haben gezeigt, daß bei gesunden Kindern und Jugendlichen die Größe, das Gewicht und das chronologische Alter die Cortikalisdicke, -fläche und die Knochenfläche unterschiedlich beeinflussen (6, 21, 34). Auch bei GHD-Kindern und NonGHD-Kindern haben sich vor Therapiebeginn positive Korrelationen der Körperlänge mit der Knochenmineraldichte gefunden (8). Es ist davon auszugehen, daß diese Korrelationen ebenfalls für die übrigen in dieser Studie gemessenen Knochenparameter zutreffen, weshalb die Berechnung weiterer Quotienten aus den Knochenparametern und dem Patientengewicht bzw. dem chronologischen Alter wünschenswert wäre.

Beim Vergleich zwischen den unterschiedlichen Knochenparametern sind Werte, die mit der Patientengröße normiert worden sind, den Absolutwerten vorzuziehen, da, wie

bereits erwähnt, die normierten Werte unabhängig von der Patientengröße miteinander vergleichbar sind. Fehlerhafte Absolutwerte können neben einem ungenauen Meßvorgang auch durch den partiellen Volumeneffekt bedingt sein, der bei kleinen und schmalen Knochen zu niedrigeren Werten führt (siehe Kapitel 2.1.5).

Die Untersuchungen können den Einfluß der Pubertät auf die Knochenstruktur nicht erfassen, da die Meßergebnisse von präpubertären und pubertären Patienten aus methodischen Gründen nicht voneinander getrennt betrachtet worden sind.

4.1 Existieren primäre Unterschiede der Knochenstruktur zwischen den verschiedenen Krankheitsbildern?

In der vorliegenden Studie zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Diagnosegruppen für die Ausgangswerte folgender Parameter: Knochenfläche (Tibia), Markfläche (Tibia), Cortikalisfläche (Tibia und Fibula zusammen), Cortikalisfläche (Tibia), Cortikalisdichte (Tibia), Cortikalisdicke (Tibia). Auch der gebildete Quotient aus der Cortikalisdichte (Tibia) und der Größe und der Quotient aus der Cortikalisdicke (Tibia) und der Größe sind zu Beginn der Therapie nicht signifikant unterschiedlich. Lediglich in der Gruppe A der Längsschnittstudie sind die Ausgangswerte der GHD-Patienten für den Quotienten aus der Cortikalisfläche (Tibia) und der Größe signifikant größer. Die Heterogenität der NonGHD-Gruppe könnte für diesen Unterschied verantwortlich sein.

Daraus ergibt sich, daß in dieser Studie die Ausgangswerte für die Knochenparameter von GHD- und NonGHD-Patienten nicht signifikant unterschiedlich sind (mit Ausnahme des Quotienten aus der Cortikalisfläche der Tibia und der Größe).

Dies steht im Einklang mit einer Studie, in der sich kein signifikanter Unterschied zwischen GHD- und NonGHD-Kindern für die Knochenmineraldichte vor Therapiebeginn gefunden hat (8). Die Messung der Knochenmineraldichte mit der DEXA ist trotz der Nachteile gegenüber dem pQCT das bisher gängige Verfahren, um die Knochenstruktur zu beurteilen. Für die Ausgangswerte der anderen Knochenparameter gibt es in der Literatur bislang keinen Vergleich zwischen den beiden Diagnosegruppen. Die Muskelfläche hat sich als stärkster Prädiktor für die Cortikalisfläche gezeigt (53). Unabhängig von der Diagnosegruppe kann somit bei

kleinwüchsigen Patienten die verminderte Muskelfläche eine - im Vergleich zu gesunden Altersgenossen - reduzierte Cortikalisfläche bedingen (57).

Zahlreiche Studien haben erniedrigte Ausgangswerte der Knochenmineraldichte bei Kindern und Erwachsenen mit GHD im Vergleich zu gesunden Personen gezeigt (2, 26, 31, 49). Auch bei NonGHD-Kindern ist diese Reduktion im Vergleich zu gesunden Kindern nachgewiesen worden (8, 33). Die in den erwähnten Studien angegebene Knochenmineraldichte entspricht weitgehend der in dieser Studie ermittelten Cortikalisdichte. Die aufgeführten Studien sind allerdings mit einer anderen Meßmethode (DEXA) durchgeführt worden, deren Vergleich mit der Meßmethode dieser Studie (pQCT) aufgrund der in Kapitel 2.1.1 erwähnten Unterschiede nicht oder nur bedingt möglich ist (4).

Die Angleichung der mit der DEXA ermittelten Flächendichte an eine korrektere Volumendichte durch Berechnung des Volumens des durchstrahlten Knochens liefert jedoch für die Ausgangswerte Ergebnisse, die unseren sehr ähnlich sind. Anhand dieser Berechnung sind mit der DEXA bei GHD-Kindern reduzierte Ausgangswerte für die Flächen- und Volumendichte gefunden worden (4, 8, 49). Hieraus kann man schließen, daß die durch die DEXA gemessene Knochenmineraldichte vor Beginn der Wachstumshormontherapie mit der Cortikalisdichte der pQCT-Messungen vergleichbar ist. Unveröffentlichte Daten von pQCT-Messungen am Unterarm der hier vorgestellten Patienten zeigen keine signifikante Reduktion der Cortikalisdichte des Radius von GHD- und NonGHD-Patienten im Vergleich zu gesunden Altersgenossen (57). In dieser Studie ist die Cortikalisdicke und -fläche des Radius der beiden Diagnosegruppen signifikant kleiner als bei gesunden Altersgenossen (35).

Zu berücksichtigen ist, daß in den aufgeführten Studien verschiedene Meßorte verwendet worden sind. Oft ist an zwei Stellen des Radius gemessen worden, um eine Aussage über den kortikalen (proximaler Meßort) und den trabekulären (distaler Meßort) Knochen zu erhalten (2, 26, 31, 49). In anderen Studien ist die Knochenmineraldichte des Lendenwirbels bestimmt worden, der sich v.a. aus trabekulärem Knochen zusammensetzt (4, 8, 33). In der hier vorliegenden Studie ist die Tibia an einer Stelle gemessen worden, die sich fast ausschließlich aus kortikalem Knochen zusammensetzt. Da kortikaler und trabekulärer Knochen als eigene Entitäten zu funktionieren scheinen (47), bleibt es unklar, ob unsere Ergebnisse mit DEXA-

Messungen von trabekulärem Knochen vergleichbar sind. Der Knochenumbau in trabekulärem Knochen vollzieht sich schneller als in cortikalem Knochen (8, 18) aufgrund der höheren Sensitivität des trabekulären Knochens auf die Aktivierung durch das Wachstumshormon (27). Die reduzierte Knochenmineraldichte der DEXA-Messungen von cortikalem Knochen (2, 26, 31, 49) läßt vermuten, daß auch bei unseren Patienten beider Diagnosegruppen eine reduzierte Cortikalisdichte im Vergleich zu gesunden Altersgenossen vorliegen kann.

In der Literatur finden sich für diese Reduktion bei GHD-Patienten verschiedene Erklärungen: Zum Teil ist die verminderte Knochenmineraldichte durch eine verzögerte Skelettreifung bedingt (49). Das Defizit an Knochenmineraldichte resultiert aus einem mangelnden Aufbau der Knochenmasse als Konsequenz der GHD, die per se zumindest für einen Teil des Defizits verantwortlich ist (32).

Andererseits scheint die reduzierte Knochenmineraldichte multifaktoriell bedingt zu sein. So kann sie aus einer verminderten biomechanischen Beanspruchung (reduzierte Muskelstärke) resultieren, die den wichtigsten Stimulus für die Aktivierung des Skelettsystems repräsentiert (56). Andere Autoren gehen hauptsächlich von genetischen Faktoren aus (21, 48). Da in der vorliegenden und in der oben aufgeführten Studie (8) kein signifikanter Unterschied der Cortikalisdichte zwischen GHD- und NonGHD-Patienten gefunden worden ist, kann man vermuten, daß der Mangel an Wachstumshormon nicht die alleinige Ursache für die eventuell reduzierte Cortikalisdichte ist, da bei NonGHD-Patienten ein schwerer WH-Mangel ausgeschlossen werden kann. Aufgrund der eventuell multifaktoriell bedingten Reduktion der Knochenmineraldichte erscheint es möglich, daß alle oben aufgeführten Knochenparameter vor einer WH-Therapie im Vergleich zu gesunden Altersgenossen erniedrigt sein können.

4.2 Welche Veränderung zeigt sich in der Knochenstruktur der Tibia bei minderwüchsigen Kindern während einer WH-Therapie?

4.2.1 Die Flächenparameter der Tibia und der Fibula

Unter den Flächenparametern der Tibia und der Fibula werden hier die Knochenfläche der Tibia, die Markfläche der Tibia und die Cortikalisfläche der Tibia und der Fibula zusammen aufgeführt. Sie zeigen in der Querschnittstudie einen Anstieg mit zunehmendem Therapiealter, der in beiden Diagnosegruppen signifikant ist.

In der Literatur finden sich keine Studien, die den Verlauf der erwähnten Flächenparameter bei kleinwüchsigen Kindern unter Wachstumshormontherapie untersuchen. Die hier gezeigten Ergebnisse lassen darauf schließen, daß es zwischen GHD- und NonGHD-Patienten keinen unterschiedlichen Verlauf dieser Knochenparameter gibt. Bei beiden Diagnosegruppen zeigt sich ein signifikanter Anstieg. Falls bei den hier gemessenen Patienten die Ausgangswerte für diese Knochenparameter gegenüber denen von gesunden Kindern reduziert sind, könnte man dies auch als „Aufholwachstum“ des Knochens bezeichnen.

Es ist davon auszugehen, daß die WH-Therapie die Flächenparameter positiv beeinflusst. So hat eine Studie gezeigt, daß in vitro unter WH-Therapie die Knochenbildung gegenüber der Knochenresorption gesteigert ist (28). Weitere in-vitro-Studien weisen darauf hin, daß das WH direkt auf Osteoblasten wirkt und anabole Effekte auf die Knochenformation verursacht (37), die zu einer Zunahme der Flächenparameter führen können. Neben der direkten Stimulation der Effektorzellen des Knochens führt die WH-Behandlung über eine Zunahme an Muskelmasse und Muskelstärke zu einem Knochenwachstum, da die Aktivierung des Knochenstoffwechsels hauptsächlich von der mechanischen Beanspruchung des Knochens abhängt. Veränderungen der Muskelstärke bewirken eine Veränderung der Knochenstärke (53). Jüngste Untersuchungen am Patientenkollektiv der vorliegenden Studie zeigen eine signifikante Zunahme der Muskelfläche am Unterarm unter WH-Therapie (57), die somit eine Zunahme der Flächenparameter des Knochens bedingen können.

Es bleibt ungeklärt, welche Art der Stimulation die WH-Therapie hauptsächlich bewirkt: die direkte Stimulation (auf die Effektorzellen des Knochens) oder die indirekte Stimulation (über die Muskelentwicklung). Im Vergleich zur hormonellen Wirkung auf die Effektorzellen ist die Auswirkung der mechanischen Beanspruchung des Knochens wahrscheinlich maßgebend (14).

4.2.2 Die Cortikalisparameter der Tibia

Als Cortikalisparameter werde ich die Cortikalisfläche, die Cortikalisdicke und die Cortikalisdicke der Tibia diskutieren.

Die Cortikalisfläche und die Cortikalisdicke der Tibia sowie deren Normierung mit der Patientengröße (Quotient aus der Cortikalisfläche und der Größe bzw. Quotient aus der Cortikalisdicke und der Größe) zeigen bei beiden Diagnosegruppen einen signifikanten Anstieg sowohl in der Querschnittstudie als auch in der Gruppe A der Längsschnittstudie. Bei GHD-Patienten ist der Anstieg der Cortikalisdicke (absoluter und normierter Wert) in der Gruppe B der Längsschnittstudie nicht signifikant, was eventuell durch die geringe Anzahl an Patienten in dieser Gruppe bedingt ist.

Für den Verlauf der Cortikalisfläche und der Cortikalisdicke der Tibia bei kleinwüchsigen Kindern unter WH-Therapie finden sich in der Literatur bislang keine Angaben. Die hier gezeigten Ergebnisse lassen vermuten, daß es zwischen GHD- und NonGHD-Patienten keinen unterschiedlichen Verlauf dieser beiden Parameter gibt. Die signifikante Zunahme der Cortikalisfläche und Cortikalisdicke der Tibia läßt sich durch die oben erwähnten Wirkungen des WH auf den Knochen erklären.

Bei gesunden Kindern kommt es während der Kindheit und der Pubertät zu einer überproportionalen Zunahme der Cortikalisdicke und der Cortikalisfläche, die nötig ist, wenn Muskelstärke und biomechanische Beanspruchung gleichermaßen zunehmen (54). Eine WH-Therapie kann somit zu einer verstärkten Aktivierung der physiologischen Wachstumsvorgänge des Knochens führen.

Die Cortikalisdicke der Tibia nimmt in der Querschnittstudie bis zum dritten Therapiejahr in beiden Diagnosegruppen signifikant ab und steigt anschließend wieder auf das Niveau der Ausgangswerte an. Diese initiale Abnahme ist in den Gruppen A

und B der Längsschnittstudie bei beiden Diagnosegruppen für die Absolutwerte der Cortikalisdichte nicht signifikant. Im Gegensatz dazu fällt der Quotient aus Cortikalisdichte und Größe (normierter Wert) initial in beiden Diagnosegruppen signifikant ab. Somit läßt sich sowohl im Querschnitt als auch im Längsschnitt bei beiden Diagnosegruppen ein initialer Abfall der Cortikalisdichte nachweisen.

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit zahlreichen Studien mit GHD-Patienten, in denen sich die durch DEXA gemessene BMD des proximalen Radius (cortikaler Anteil) oder des trabekulären Lendenwirbels initial (3-9 Monate nach Therapiebeginn) unter WH-Therapie erniedrigt hat (11, 22, 25, 31, 42, 63). In anderen DEXA-Studien hat sich zunächst keine Veränderung der BMD des Radius nach 6 Therapiemonaten gezeigt (3, 8). Keine initiale Veränderung der BMD des proximalen Radius aber ein initialer Anstieg der BMD des trabekulären Lendenwirbels hat man in einer Studie gefunden, in der man den proximalen Radius mit der DEXA und den Lendenwirbel mit dem pQCT untersucht hat (38). Allerdings ist in diesen drei Studien die BMD des Radius anschließend signifikant angestiegen, weshalb man zwar nicht von einer initialen Reduktion aber von einer initialen Verzögerung des Anstieges sprechen kann. Auch bei NonGHD-Patienten ist dieser initiale Abfall der BMD nachgewiesen worden: Bei Turner-Mädchen hat sich eine Reduktion der BMD des Lendenwirbels nach 3 Monaten WH-Therapie gezeigt (5). Wie bereits erwähnt, ist es bislang ungeklärt, inwieweit man die DEXA-Werte mit pQCT-Werten in Bezug auf die unterschiedlichen Meßmethoden und Meßorte miteinander vergleichen kann.

Auf die Frage, wieso es unter WH-Therapie initial zu einem Abfall der Cortikalisdichte der Tibia bzw. zu keinem signifikanten Anstieg kommt, finden sich in der Literatur folgende Hypothesen: Der durch eine WH-Behandlung aktivierte Knochenumbau ist ein 2-Phasen-Prozeß, in dem die Resorption des Knochens immer der Formation des Knochens vorangeht (31, 42). Es kommt zur reversiblen Zunahme des „Remodeling“-Raumes, d.h. der Anteil am Knochen nimmt zu, der durch die Resorption zwar beseitigt aber noch nicht durch die anschließende Formation wieder aufgebaut wurde. Es resultiert eine reduzierte Knochendichte und es kommt sogar zu einer Abnahme des Knochenalters (22). Auch Boot et al. (1997) schließen aus dem initialen Abfall der BMD, daß die Expansion des Knochens schneller vorangeht als der Zuwachs an Knochenmineralien (8). Bei gesunden Kindern ist nachgewiesen worden, daß das

Wachstum des Knochens mit der Expansion der Cortikalis beginnt und von der sekundären Kalzifikation mit einer Zunahme der Cortikalisdichte gefolgt wird (15). Wenn eine WH-Therapie gestartet wird, steigt die Knochenformation (Zunahme der Cortikalisdichte) relativ zur Knochenresorption an den Stellen des Knochens an, die bereits aktiviert waren. Aber an den noch nicht aktivierten Stellen steigt erst die Knochenresorption relativ zur Knochenformation an, mit dem Resultat, daß die BMD konstant bleibt oder leicht abfällt (31). Als Ursache für dieses Ungleichgewicht mit einer Dominanz der Knochenresorption wird vermutet, daß eine relativ hohe hGH-Dosis im ersten Therapiejahr die Osteoklasten stärker als die Osteoblasten aktiviert (42). Die Tatsache, daß bei den Patienten der vorliegenden Studie die initiale Reduktion der Cortikalisdichte in beiden Diagnosegruppen stattfindet, läßt darauf schließen, daß eine WH-Behandlung den Knochenumbau sowohl bei GHD- als auch bei NonGHD-Patienten aktiviert; d.h. unabhängig von der Grunderkrankung.

Nach dem initialen Abfall steigt in der hier vorliegenden Studie die Cortikalisdichte bei beiden Diagnosegruppen anschließend wieder auf das Niveau der Ausgangswerte an. Dieses Ergebnis wird durch Studien bestätigt, die bei erwachsenen GHD-Patienten unter WH-Therapie einen Wiederanstieg der BMD des Radius beobachteten, der nach 1-2 Therapiejahren signifikant gewesen ist (31, 38). Im Rahmen dieses signifikanten Wiederanstieges sind bei Erwachsenen auch Werte für die BMD von Radius und Lendenwirbel gemessen worden, die über den Ausgangswerten liegen (11, 63). Das Ergebnis der letzten beiden Studien steht im Einklang mit zahlreichen Studien, die bei Erwachsenen und Kindern mit GHD einen signifikanten Anstieg der BMD an unterschiedlichen Meßorten mit zunehmender Therapiedauer gefunden haben (2, 8, 29, 49). Auch bei Kindern mit ISS ist dieser Anstieg am Lendenwirbel beobachtet worden (33). Ein initialer Abfall der BMD ist in diesen Studien eventuell aufgrund der großen Zeitintervalle zwischen den Messungen und wegen Meßfehlern der DEXA nicht erkannt worden. Somit zeigen Patienten unter WH-Therapie trotz einem initialen Abfall einen späteren Anstieg der Cortikalisdichte.

Die Literatur liefert folgende Begründung für den verzögerten Anstieg der Cortikalisdichte: Nachdem an bislang inaktiven Stellen des Knochens der Knochenumbau durch vorangegangene Resorption aktiviert worden ist, beginnt nun die

Knochenformation. Der Knochenumbau geht in einen neuen steady-state über, in dem die Formationsrate die Resorptionsrate übertrifft. Die Anzahl der Stellen, an denen der Knochenumbau im neuen steady-state stattfindet, ist größer als vor Therapiebeginn. Als Resultat dessen steigt die BMD an (7, 31). Das Zeitintervall bis zum Erreichen des neuen steady-state kann die Ursache für den verzögerten Anstieg der Cortikalisdichte sein.

Die Tatsache, daß eine WH-Langzeittherapie die Cortikalisdichte positiv beeinflusst, läßt sich durch die bereits erwähnten Wirkungen des WH auf das Knochenwachstum erklären (direkte und indirekte Stimulation). Desweiteren wird der Anstieg der Cortikalisdichte dadurch begründet, daß das Wachstumshormon vor allem auf den langen Röhrenknochen wirkt. Dieser hat einen sehr hohen cortikalen Anteil und zeigt vor Therapiebeginn ein größeres Defizit an Cortikalisdichte, d.h. es kommt unter WH-Therapie zu einem stärkeren Aufholwachstum von cortikalem Knochen im Vergleich zum trabekulären Knochen (63). In diesem Zusammenhang ist die Tatsache zu berücksichtigen, daß bei Patienten mit einer Akromegalie (zentrale Überproduktion des Wachstumshormons) eine Erhöhung der BMD am cortikalen Radius aufgezeigt worden ist, bei weniger klaren Veränderungen am trabekulären Lendenwirbel (12).

Unbestritten ist, daß eine WH-Therapie das Knochenwachstum bei kleinwüchsigen Kindern mit GHD und NonGHD positiv beeinflusst. Die WH-Therapie begünstigt das Erreichen der Peak-bone-mass (PBM) während der Kindheit und Pubertät, welche eine entscheidende Determinante für die individuelle Knochendichte im späteren Leben ist (21, 50).

4.2.3 Der Quotient aus der Cortikalisfläche und der Knochenfläche der Tibia

Der Quotient aus der Cortikalisfläche der Tibia und der gesamten Knochenfläche der Tibia ergibt den Anteil der Cortikalisfläche an der Gesamtknochenfläche.

Zu Beginn der WH-Therapie zeigen die Werte für diesen Quotienten zwischen den beiden Diagnosegruppen GHD und NonGHD keinen signifikanten Unterschied, was den jeweiligen Ergebnissen der beiden Parameter entspricht.

In den ersten 6 Therapiemonaten steigt dieser Quotient in beiden Diagnosegruppen sowohl im Querschnitt als auch im Längsschnitt an. Im Querschnitt kommt es zu einem

anschließenden Abfall des Quotienten, der aber nur bei GHD-Patienten signifikant ist. In der Literatur finden sich für den Quotienten aus der Cortikalisfläche und der Knochenfläche der Tibia bislang keine Angaben. Der initiale Anstieg läßt sich aber durch die direkte und indirekte Wirkungen des Wachstumshormons erklären, die zur überproportionalen Expansion der Cortikalis in den langen Röhrenknochen führen (8). Mit der anschließenden Kalzifikation der Cortikalis und Zunahme der Cortikalisdichte endet diese Expansion (15).

Den Ausgangswerten ähnlich, können im Verlauf aller aufgeführten Knochenparameter keine relevanten Unterschiede zwischen GHD- und NonGHD-Patienten gefunden werden.

4.3 Bedeutung der Knochenstruktur und deren Veränderung als prädiktiver Wert für das Wachstum unter WH-Therapie

Um die Beziehung zwischen der Wachstumsgeschwindigkeit (WG) bzw. der Δ SDS Größe (Größengewinn in den ersten 6 Therapiemonaten) und den verschiedenen Parametern des Knochens darzustellen, ist die Wachstumsgeschwindigkeit bzw. die Δ SDS Größe in den ersten 6 Monaten der WH-Therapie sowohl mit den Knochenparametern der Tibia bei Therapiebeginn als auch mit deren Veränderung in den ersten 6 Therapiemonaten korreliert worden.

Für die Veränderung der verschiedenen Knochenparameter der Tibia in der ersten 6 Therapiemonaten ergeben sich keine signifikante Korrelationen mit der Wachstumsgeschwindigkeit und der Δ SDS Größe. Daraus läßt sich schließen, daß die initiale Veränderung der Knochenstruktur unter WH-Therapie keinen prädiktiven Wert für das Wachstum hat. In der Literatur gibt es hierfür keine vergleichbaren Studien. Im Gegensatz dazu haben sich in einigen Studien die initialen Veränderungen von biochemischen Markern für den Knochenstoffwechsel (P1CP, DPD, aP, C-telopeptide) als Prädiktoren für die Wachstumsgeschwindigkeit (10, 52) und für den Anstieg der Knochendichte gezeigt (16, 40). Dies läßt vermuten, daß ein erhöhtes Ansprechen des Knochenumsatzes (Resorption und Formation) in den ersten Therapiemonaten zu einer

höheren Wachstumsgeschwindigkeit führt. Die in der vorliegenden Studie gezeigten morphologischen Veränderungen der Knochenstruktur (z.B. die initiale Reduktion der Cortikalisdicke und der Anstieg der Cortikalisfläche) entsprechen zwar dieser Vermutung, eine signifikante Korrelation mit der Wachstumsgeschwindigkeit bzw. dem Größengewinn konnte aber leider nicht gezeigt werden.

Unter den Knochenparametern zu Beginn der Therapie zeigt sich, daß die Cortikalisfläche der Tibia bei beiden Diagnosegruppen der steilsten negativ linearen Korrelation mit der Wachstumsgeschwindigkeit und der Δ SDS Größe folgt. Daraus kann man schließen, daß die Cortikalisfläche der Tibia der einflußreichste Prädiktor für das Ansprechen auf die WH-Therapie sein könnte. Auch die Cortikalisdicke und die Knochenfläche der Tibia folgen einer negativ linearen Korrelation mit der WG und der SDS Größe, die für beide Diagnosegruppen jedoch nur mit der Δ SDS Größe signifikant ist. Die Beziehung zwischen der Cortikalisdicke der Tibia und der Δ SDS Größe ist nur bei GHD-Patienten signifikant. Dieser Unterschied zwischen GHD- und NonGHD-Patienten verwundert, da bei Therapiebeginn für diesen Knochenparameter nahezu identische mittlere Ausgangswerte gemessen worden sind. Das bei GHD-Patienten initial stärker ausgeprägtes Längenwachstum könnte für diesen Unterschied verantwortlich gemacht werden.

In der Literatur finden sich für diese Korrelationen bislang keine Angaben. Es ist jedoch gezeigt worden, daß die Retardierung des Knochenalters vor einer WH-Therapie positiv mit der Wachstumsgeschwindigkeit im ersten Therapiejahr korreliert (39, 52, 64). Diese Korrelation verdeutlicht die Tatsache, daß eine Verzögerung des Knochenalters ein Zeichen für die lang anhaltende Wachstumsstörung ist. Wenn somit die Ossifikation besonders verzögert ist, kann ein schnelleres Aufholwachstum erwartet werden (52).

In der Annahme, daß die eventuelle Reduktion der in der vorliegenden Studie untersuchten Knochenparameter einer Retardierung des Knochenalters entspreche, könnte eine Übereinstimmung unserer Ergebnisse mit den oben zitierten Studien gefolgert werden.

Da die Messungen der Knochenparameter mit dem pQCT sehr wahrscheinlich genauere Meßwerte ergeben als die vergleichende Bestimmung des Knochenalters, kann in pQCT-Messungen eine Möglichkeit gesehen werden, die eventuelle Verzögerung der Knochenentwicklung exakter zu quantifizieren. Mathematische Modelle zur

Größenentwicklung unter WH-Therapie, die neben zahlreichen auxiologischen und laborchemischen Parametern auch die Knochenstruktur und deren Entwicklung mit einbeziehen, könnten dadurch eventuell noch genauere Vorhersagen treffen.

4.4 Schlußfolgerungen

→ Zwischen den verschiedenen Krankheitsbildern existieren vor Therapiebeginn keine primären Unterschiede in der Knochenstruktur der Tibia. Somit könnte der Mangel an WH nicht die alleinige Ursache für eine eventuelle Reduktion der Knochenparameter der Tibia sein.

→ Bei beiden Diagnosegruppen führt eine WH-Therapie in gleicher Weise zur verstärkten Aktivierung des Knochenumbaus als physiologischen Wachstumsvorgang. GHD- und NonGHD-Patienten profitieren bezüglich der gemessenen Knochenparameter also gleichermaßen von einer Therapie mit Wachstumshormon.

→ Unter einer WH-Therapie kommt es bei Patienten beider Diagnosegruppen initial durch eine Zunahme des Remodeling-Raumes (morphologisches Korrelat der Aktivierung des Knochenstoffwechsels) zu einer Abnahme der Cortikalisdicke der Tibia. Der anschließende Wiederanstieg ist durch die sekundäre Kalzifikation der Cortikalis erklärbar.

→ Die initiale Veränderung der Knochenstruktur unter WH-Therapie hat keinen prädiktiven Wert für das Ansprechen auf die Therapie.

→ Die Cortikalisfläche der Tibia bei Therapiebeginn ist der einflußreichste Prädiktor für das Ansprechen auf die WH-Therapie in beiden Diagnosegruppen. Die Cortikalisdicke und die Knochenfläche der Tibia bei Therapiebeginn haben ebenfalls einen prädiktiven Wert für das Ansprechen auf die Therapie mit WH. Je ausgeprägter die eventuelle Reduktion dieser Knochenparameter bei Therapiebeginn ist, desto besser scheint das Längenwachstum initial auf die WH-Therapie anzusprechen.

→ Die pQCT-Messungen des Unterschenkels könnten einen weiteren Baustein in mathematischen Modellen zur Vorhersage der Größenzunahme unter WH-Therapie darstellen.

5. Zusammenfassung

Als Prädiktoren für das Wachstum unter WH-Therapie werden auxiologische und laborchemische Parameter eingesetzt. Diese prospektive Studie evaluiert die Knochenstruktur der Tibia vor und während einer Therapie mit WH, um daraus eine Vorhersage über das Ansprechen auf WH treffen zu können.

Verschiedene Knochenparameter der Tibia sind mit einem pQCT- Gerät (XCT 2000, Stratec Pforzheim) an 368 kleinwüchsigen Patienten gemessen worden. Das gesamte Patientenkollektiv ist anhand der Ursache für den Kleinwuchs in zwei Gruppen aufgeteilt worden. Die Patienten mit Wachstumshormonmangel (GHD) sind von Patienten ohne nachgewiesenen WH-Mangel (NonGHD) getrennt worden. Die Entwicklung der Knochenparameter ist bei allen Patienten querschnittlich nach ihrer Therapielänge (kurz- bis mittelfristige Veränderung) und bei 87 Patienten longitudinal nach den ersten 6 und 12 Therapiemonaten (initiale Veränderung) beobachtet worden.

Hierbei zeigen sich im Vergleich der beiden Diagnosegruppen sowohl vor als auch während der WH-Therapie keine signifikanten Unterschiede der Knochenstruktur der Tibia. Die eventuell reduzierten Knochenparameter der Tibia bei kleinwüchsigen Kindern und Jugendlichen vor einer WH-Therapie sind somit nicht einzig auf einen WH-Mangel zurückzuführen, sondern scheinen multifaktoriell bedingt zu sein. Unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache des Kleinwuchses kommt es als Zeichen der Aktivierung des Knochenstoffwechsels unter einer WH-Therapie zu folgenden morphologischen Veränderungen der Tibia: Zunahme der Flächenparameter und der Cortikalisdicke sowie initiale Abnahme der Cortikalisdichte mit anschließendem Wiederanstieg.

Die Cortikalisfläche, Cortikalisdicke und Knochenfläche der Tibia bei Therapiebeginn erweisen sich als Prädiktoren für das Ansprechen auf die WH-Therapie in beiden Diagnosegruppen. Die initiale Veränderung der Knochenstruktur unter WH-Therapie hat allerdings keinen prädiktiven Wert. Somit kann die Knochenstruktur bei Therapiebeginn als Prädiktor für das Wachstum im ersten Jahr der WH-Therapie dienen.

6. Literaturverzeichnis

- 1 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
- 2 Amato, G., Izzo, G., La Montagna, G., Bellastella A. (1996)
Low dose recombinant human growth hormone normalizes bone metabolism and cortical bone density and improves trabecular bone density in growth hormone deficient adults without causing adverse effects
Clin.Endocrinol.(Oxf). 45: 27-32
- 3 Amato, G., Carella, C., Fazio, S., La Montagna, G., Cittadini, A., Sabatini, D., Marciano-Mone, C., Saccá, L., Bellastella A. (1993)
Body Composition, Bone Metabolism, and Heart Structure and Function in Growth Hormone (GH) Deficient Adults before and after GH Replacement Therapy at Low Doses
J.Clin.Endocrinol.Metab. 77: 1671-1676
- 4 Baroncelli, G.I., Bertelloni, S., Ceccarelli, C., Saggese, G. (1998)
Measurement of Volumetric Bone Mineral Density Accurately Determines Degree of Lumbar Undermineralization in Children with Growth Hormone Deficiency
J.Clin.Endocrinol.Metab. 83: 3150-3154
- 5 Bergmann, P., Valsamis, J., Van-Perborgh, J., De-Schepper, J., Van-Vliet, G. (1990)
Comparative study of the changes in insulin-like growth-factor-I, procollagen III, N-terminal extension peptide, bone Gla-protein, and bone mineral content in children with Turner's syndrome treated with recombinant growth hormone
J.Clin.Endocrinol.Metab. 71: 1461-1467
- 6 Binkley, T.L., Specker, B.L. (2000)
pQCT-measurement of bone parameters in young children – Validation of technique
Journal of Clincial Densitometry 3: 9-14
- 7 Binnerts, A., Swart, R.G., Wilson, P.J.H., Hoogerbrugge, N., Pols, H.A.P., Birkenhager, J.C., Lamberts, S.W.J. (1992)
The effect of growth hormone administration in growth hormone deficient adults on bone, protein, carbohydrate and lipid homeostasis, as well as on body composition
Clin.Endocrinol.(Oxf). 37: 79-87

-
- 8 Boot, A.M., Engels, M.A.M.J., Boerma G.J.M., Krenning, E.P., De Muinck Keizer-Schrama, S.M.P.F. (1997)
Changes in Bone Mineral Density, Body Composition, and Lipid Metabolism during Growth Hormone (GH) Treatment in Children with GH Deficiency
J.Clin.Endocrinol.Metab. 82: 2423-2428
 - 9 Chatelain, P., De Zegher, F. (1999)
Growth Hormone Treatment in Children with Intrauterine Growth Retardation and Silver-Russell Syndrome
in: Ranke, M.B., Wilton, P.: Growth Hormone Therapy in KIGS –10 Years' Experience
1. Aufl., Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Leipzig
 - 10 Crofton, P.M., Stirling, H.F., Kelnar, C.J. (1995)
Bone alkaline phosphatase and height velocity in short normal children undergoing growth-promoting treatments: longitudinal study
Clin.Chem. 41: 672-678
 - 11 Degerblad, M., Elgindy, N., Hall, K., Sjoberg, H.E., Thoren, M (1992)
Potent effect of recombinant growth hormone on bone mineral density and body composition in adults with panhypopituitarism
Acta.Endocrinol.(Copenh) 126: 387-393
 - 12 Diamond T, Nery, L., Posen, S. (1989)
Spinal and peripheral bone mineral densities in acromegaly: the effects of excess growth hormone and hypogonadism
Ann.Int.Med 111: 567-573
 - 13 Frost, H.M., Schönau, E. (2000)4
The „Muscle-Bone Unit“ in Children and Adolescents: A 2000 Overview
Journal of pediatric endocrinology and metabolism 13: 571-590
 - 14 Frost, H.M. (1996)
Bone development during childhood. A tutorial (some insights of a new paradigm), 3-39
in: Schönau, E.: Paediatric Osteology: New Developments in Diagnostics and Therapy
Elsevier Science BV, Amsterdam
 - 15 Fujita, T., Fujii, Y., Goto, B. (1999)
Measurement of Forearm Bone in Children by Peripheral Computed Tomography
Calcif.Tissue.Int. 64: 34-39

-
- 16 Garnero, P., Shih, W.J., Gineyts, E., Karpf, D.B., Delmas, P.D. (1994)
Assessment of 8 markers of bone turnover in elderly osteoporotic women treated with alendronate (ALN)
Posterreprint The XIIth International Conference on Calcium Regulating Hormones. Melbourne, Australia
 - 17 GH Research Society (2000)
Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society
J.Clin.Endocrinol.Metab. 85: 3990-3993
 - 18 Glastre, C., Braillon, P., David, L., Cochat, P., Meunier, P.J., Delmas, P.D. (1990)
Measurement of Bone Mineral Content of the Lumbar Spine by Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Normal Children: Correlations with Growth Parameters
J.Clin.Endocrinol.Metab. 70: 1330-1333
 - 19 Gowin, W., Felsenberg, D. (1996)
Methods in osteodensitometry, 73-81
in: Schönau, E.: Paediatric Osteology: New Developments in Diagnostics and Therapy
Elsevier Science BV, Amsterdam
 - 20 Grosse, K.P. (1995)
Genetik, 167-186
in: Sitzmann, F.C.: Pädiatrie
1. Aufl., Hippokrates Verlag, Stuttgart
 - 21 Gunnes, M. (1994)
Bone mineral density in the cortical and trabecular distal forearm in healthy children and adolescents
Acta.Paediatr. 83: 463-467
 - 22 Hansen, T.B., Brixen, K., Vahl, N., Jørgensen, J.O.L., Christiansen, J.S., Mosekilde, L., Hagen, C. (1996)
Effects of 12 Months of Growth Hormone (GH) Treatment on Calcitropic Hormones, Calcium Homeostasis, and Bone Metabolism in Adults with Acquired GH Deficiency: A Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study
J.Clin.Endocrinol.Metab 81: 3352-3359
 - 23 Harms, V (1998)
Biomathematik, Statistik und Dokumentation
7. Aufl., Harms-Verlag, Kiel
 - 24 Hilfefunktionen in Microsoft® Excel, Version '97,
Microsoft® Corporation, 1985-1997

-
- 25 Holmes, S.J., Shalet, S.M. (1996)
Adult Growth Hormone Deficiency and Bone Mass
Horm.Res. 45 (suppl. 1): 69-71
- 26 Holmes, S.J., Economou, G., Whitehouse, R.W., Adams, J.E., Shalet, S.M. (1994)
Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency
J.Clin.Endocrinol.Metab 78: 669-674
- 27 Hyer, S.L., Rodin, D.A., Tobias, J.H., Leiper, A., Nussey, S.S. (1992)
Growth hormone deficiency during puberty reduces adult bone mineral density
Archives of Disease in Childhood 67: 1472-1474
- 28 Inzucchi, S.E., Robbins, R.J. (1994)
Effects of growth hormone on human bone biology
J.Clin.Endocrinol.Metab 79: 691-694
- 29 Johannsson, G., Rosén, T., Bosaeus, I., Sjöström, L., Bengtsson, B-A. (1996)
Two Years of Growth Hormone (GH) Treatment Increases Bone Mineral Content and Density in Hypopituitary Patients with Adult-Onset GH Deficiency
J.Clin.Endocrinol.Metab 81: 2865-2873
- 30 Junqueira L.C., Carneiro J. (1996)
Knochen und Knochenverbindungen, 190-217
in: Junqueira L.C., Carneiro J.: Histologie
4. Aufl., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
- 31 Kann, P., Piepkorn, B., Schehler, B., Andreas, J., Lotz, J., Prellwitz, W., Beyer, J. (1998)
Effect of long-term treatment with GH on bone metabolism, bone mineral density and bone elasticity in GH-deficient adults
Clin.Endocrinol.(Oxf). 48: 561-568
- 32 Kaufman, J.M., Taelman, P., Vermeulen, A., Vandeweghe, M. (1992)
Bone Mineral Status in Growth-Hormone-Deficient Males with Isolated and Multiple Pituitary Deficiencies of Childhood Onset
J.Clin.Endocrinol.Metab. 74: 118-123
- 33 Lanes, R., Gunczler, P., Weisinger, J.R. (1999)
Decreased trabecular bone mineral density in children with idiopathic short stature: Normalization of bone density and increased bone turnover after 1 year of growth hormone treatment
J.Pediatr. 135: 177-181
- 34 Lotborn, M., Bratteby, L.E., Samuelson, G., Ljunghall, S., Sjöstrom, L. (1999)
Whole-body bone mineral measurements in 15-year-old Swedish adolescents
Osteoporosis-international 9: 106-114

-
- 35 Neu, C.M., Manz, F., Rauch, F., Merkel, A., Schönau, E. (2001)
Bone densities and bone size at the distal radius in healthy children and adolescents: a study using peripheral quantitative computed tomography
Bone 28: 227-232
- 36 Niklasson, A., Ericson, A., Fryer, J.G., Karlberg, J., Lawrence, C., Karlberg, P. (1991)
An update of Swedish reference standards for weight, length and head circumference at birth for given gestational age (1977-1988)
Acta.Paediatr.Scand. 80: 756-762
- 37 Nishiyama, K., Sugimoto, T., Kaji, H., Kanatani, M., Kobayashi, T., Chihara, K. (1996)
Stimulatory effect of Growth Hormone on Bone Resorption and Osteoclasts Differentiation.
Endocrinology 137: 35-41
- 38 O'Halloran, D.J., Tsatsoulis, A., Whitehouse, R.W., Holmes, S.J., Adams, J.E., Shalet, S.M. (1993)
Increased Bone Density after Recombinant Human Growth Hormone (GH) Therapy in Adults with Isolated GH Deficiency
J.Clin.Endocrinol.Metab. 76: 1344-1348
- 39 Preece, M.A., Tanner, J.M., Whitehouse, R.M., Cameron, N. (1976)
Dose dependence of growth response to human growth hormone in growth hormone deficiency
J.Clin.Endocrinol.Metab. 42: 477-483
- 40 Prestwood, K.M., De Souza, M.J., Nulsen, J.C., Fall, P.M., Raisz, L.G. (1994)
Type I procollagen peptide correlates with bone mass response to hormone replacement therapy
Posterpreprint American Society for Bone and Mineral Research Annual Meeting. Kansas City, Missouri
- 41 Psychyrembel (1998)
Klinisches Wörterbuch
258. Auflage Walter de Gruyter-Verlag, Berlin, New York
- 42 Rahim, A., Holmes, S.J., Adams, J.E., Shalet, S.M. (1998)
Long-term change in the bone mineral density of adults with adult onset growth hormone (GH) deficiency in response to short or long-term GH replacement therapy
Clin.Endocrinol.(Oxf). 48: 463-469

-
- 43 Ranke, M.B., Lindberg, A., Chatelain, P., Wilton, P., Cutfield, W., Albertsson-Wikland, K., Price, D.A. (1999)
Derivation and Validation of a Mathematical Model for Predicting the Response to Exogenous Recombinant Human Growth Hormone (GH) in Prepubertal Children with Idiopathic GH Deficiency
J.Clin.Endocrinol.Metab. 84: 1174-1183
- 44 Ranke, M.B. (1996)
Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature
Horm.Res. 45 (suppl. 2): 64-66
- 45 Ranke, M.B., Stubbe P., Majewski, F., Bierich, J.R. (1988)
Spontaneous growth in Turner syndrome
Acta.Paediatr.Scand. 343 (suppl.): 22-30
- 46 Rao, E., Weiss, B., Fukami, M., Rump, A., Niesler, B., Mertz, A., Muroya, K., Binder, G., Kirsch, S., Winkelmann, M., Nordsiek, G., Heinrich, U., Breuning M.H., Ranke, M.B., Rosenthal, A., Ogata T., Rappold, A. (1997)
Pseudoautosomal deletion encompassing a novel homeobox gene: cause of growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome
Nat.Genet. 16: 54-63
- 47 Riggs, B.L., Wahner, H.W., Dunn, W.L., Mazess, R.B., Offord, K.P., Melton III, L.J. (1981)
Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging
Journal of Clinical Investigation 67: 328-335
- 48 Rubin, K., Schirduan, V., Gendreau, P., Sarfazi, M., Mendola, R., Daisky, G. (1993)
Predictors of axial and peripheral bone mineral density in healthy children and adolescents, with special attention to the role of puberty
J.Pediatr. 123: 863- 870
- 49 Saggese, G., Baroncelli, G.I., Bertelloni, S., Barsanti, S. (1996)
The Effect of Long-Term Growth-Hormone (GH) Treatment on Bone Mineral Density in Children with GH Deficiency. Role of GH in the Attainment of Peak Bone Mass
J.Clin.Endocrinol.Metab. 81: 3077-3083
- 50 Saggese, G., Baroncelli, G.I., Barsanti, S. (1996)
Bone mineral density during growth hormone therapy, 109-113
in: Schönau, E.: Paediatric Osteology: New Developments in Diagnostics and Therapy
Elsevier Science BV, Amsterdam

-
- 51 Sas, T.C.J., Keizer, S.S., Stijen, T., Jansen, M., Otten, B.J., Hoorweg, N.J., Vulsmas, T., Massa, G.G., Rouwe, C.W., Reeser, H.M., Gerver, W.J., Gosen, J.J., Rongen, W.C., Drop, S.L.S. (1999)
Normalization of height in girls with Turner syndrome after long term treatment: Results of a randomized dose-response trial
J.Clin.Endocrinol.Metab. 84: 4607-4612
- 52 Schönau, E., Westermann, F., Rauch, F., Stabrey, A., Wassmer, G., Keller, E., Brämwig, J., Blum, W.F. (2001)
A new and accurate prediction model for growth response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency
Eur.J.Endocrinol. 144: 13-20
- 53 Schönau, E., Neu, C.M., Mokov, E., Wassmer, G., Manz, F. (2000)
Influence of puberty on muscle area and cortical bone area of the forearm in boys and girls
J.Clin.Endocrinol.Metab. 85: 1095-1098
- 54 Schönau, E. (1998)
Problems of bone analysis in childhood and adolescence
Pediatr.Nephrol. 12: 420-429
- 55 Schönau, E., Werhahn, E., Schiedermaier, U., Mokow, W., Schiessl, H., Scheidhauer, K., Michalk, D. (1996)
Influence of Muscle Strength on Bone Strength during Childhood and Adolescence
Horm.Res. 45 (suppl 1): 63-66
- 56 Schönau, E., Werhahn, E., Schiedermaier, U., Mokow, W., Scheidhauer, K., Rietschel, E., Haverkamp, F., Schiessl, H., Michalk, D. (1996)
Bone and muscle development during childhood in health and disease, 147-158
in: Schönau, E.: Paediatric Osteology: New Developments in Diagnostics and Therapy
Elsevier Science BV, Amsterdam
- 57 Schweizer, R., Mangelsdorf, K., Ihle, J., Ranke, M.B. (2001)
Lean Body Mass (LBM), Fat Mass (FM) and Basal Energy Expenditure (BEE) are Indicators of Response to GH in Children
Pediatr.Res. 49 (suppl.): Poster P1-447
- 58 Spiliotis, B.E., August, G.P., Hung, W., Sonis, W., Mendelson, W., Bercu, B.B. (1984)
Growth hormone neurosecretory dysfunction. A treatable cause of short stature
JAMA 251: 2223-2251

-
- 59 Stolecke, H.F. (1997)
Physiologie des Längenwachstums, Pathophysiologie und Klinik des gestörten Längenwachstums, 289-357
in: Stolecke, H.F.: Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters
3. Aufl., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
- 60 STRATEC Medizintechnik GmbH (1998)
XCT 2000 Bedienungsanleitung, Softwareversion 5.40
- 61 Tanner, J.M., Whitehouse, R.H., Takaishi, M., (1966)
Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children, 1965
Arch.Dis.Child. 41: 613-635
- 62 Tanner, J.M., Whitehouse, R.H. (1976)
Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty
Arch.Dis.Child. 71: 170-179
- 63 Vandeweghe, M., Taelman, P., Kaufman, J.M. (1993)
Short and long-term effects of growth hormone treatment on bone turnover and bone mineral content in adult growth hormone-deficient males
Clin.Endocrinol.(Oxf). 39: 409-415
- 64 Wit, J.M., Van't Hof, M.A., Van Den Brande, J.L. (1988)
The effect of human growth hormone therapy on skinfold thickness in growth hormone deficient children
Eur.J.Pediatr. 147: 588-592
- 65 Zabransky, S. (1995)
Krankheiten der innersekretorischen Drüsen und Wachstumsstörungen, 239-269
in: Sitzmann, F.C.: Pädiatrie
1. Aufl., Hippokrates Verlag, Stuttgart

Abkürzungen

BMI	Body Mass Index
BMD	Bone Mineral Density
DEXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry
(F)	Fibula
GHD	Growth Hormone Deficiency
Gr.	Größe
hGH	humane Growth Hormone
IUGR	Intrauterine Growth Retardation
ISS	Idiopathic Short Stature
Max	Maximalwert
Min	Minimalwert
MW	Mittelwert
N	Stichprobenanzahl
NonGHD	kleinwüchsige Patienten ohne GHD
NSD	Neurosekretorische Dysfunktion
oGHD	organischer GHD
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
pQCT	periphere quantitative Computertomographie
R	Korrelationskoeffizient
SD	Standardabweichung
SDS	Standard Deviation Score
Sv	Sievert
(T)	Tibia
TB	Therapiebeginn
UTS	Ullrich Turner Syndrom
WG	Wachstumsgeschwindigkeit
WH	Wachstumshormon
Δ	Delta

Danksagung

Sehr herzlich danken möchte ich

Herrn Prof. Dr. M. B. Ranke für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit,

Herrn Dr. Schweizer für die selbstverständliche und unermüdliche Bereitschaft bei der Betreuung und Diskussion hinsichtlich aller Fragen und Problemen. Durch sein umfassendes Engagement hat er wesentlichen Anteil am Gelingen dieser Arbeit,

den Mitarbeitern der endokrinologischen Abteilung der Kinderklinik Tübingen, v.a. Sr. Margarete, für die stete Hilfsbereitschaft und ausgesprochen angenehme Arbeitsatmosphäre,

meinem Vater Dieter Schwab für die Fehlerkorrektur,

und allen Patienten und deren Eltern, die an dieser Studie teilgenommen haben.

Lebenslauf

Thomas Schwab

25.03.1975	geboren in Singen
Eltern	Ursula Schwab, Bankkauffrau Dieter Schwab, Oberstudienrat
1982 - 1986	Grundschule, Stockach
1986 - 1994	Besuch des Nellenburg-Gymnasiums in Stockach
1994	Abitur
Aug.1994 - Okt.1995	Zivildienst bei der Freiburger Turnerschaft 1844 in Freiburg als Zivildienstleistender im sozialen Bereich des Sports
Seit April 1996	Medizinstudium an der Universität Tübingen
März 1998	Ärztliche Vorprüfung
Aug. 1998	Famulatur im Kreiskrankenhaus Blaubeuren im Bereich Innere Medizin
Okt. 1998	Geburt meines Sohnes Robin
März 1999	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Sept. 1999	Famulatur in einer Gemeinschaftspraxis im Bereich Schmerztherapie, Anästhesie und Allgemeinmedizin
Aug. und Sept. 2000	Famulatur in der Kinderklinik der Universität Tübingen im Bereich der Allgemeinpädiatrie
März 2001	Famulatur in der Psychiatrischen Klinik der Universität Tübingen im Bereich der Alltagspsychiatrie
März 2002	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 2002 - März 2003	Praktisches Jahr an der Universitätsklinik Tübingen mit dem Wahlfach Pädiatrie
Mai 2003	Geburt meines zweiten Sohnes Joscha
Mai 2003	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung