

AUS DER UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR KINDERHEILKUNDE UND  
JUGENDMEDIZIN TÜBINGEN

Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. D. Niethammer

Sektion Pädiatrische Endokrinologie

Leiter: Professor Dr. M. Ranke

**Langzeitergebnisse der Oxandrolon-Therapie  
bei idiopathischem Kleinwuchs**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Stefanus Schweizer  
aus Freudenstadt

2004

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. H. Wollmann

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Ranke

Verzeichnis der Tabellen.....	4
Verzeichnis der Abbildungen.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1 EINLEITUNG .....	8
2 MATERIAL UND METHODEN.....	11
2.1 PATIENTEN .....	11
2.2 DATENERHEBUNGEN .....	11
2.2.1 Schwangerschaft und Geburt.....	12
2.2.2 Elterndaten und Zielgröße .....	12
2.2.3 Wachstum .....	12
2.2.4 Knochenalter.....	13
2.2.5 Pubertätsentwicklung .....	13
2.2.6 Nachuntersuchungen .....	14
2.2.7 Endgröße.....	14
2.2.8 Größenvoraussage nach Bayley und Pinneau.....	15
2.2.9 Endgröße – Zielgröße – Prognose.....	15
2.2.10 Laboruntersuchungen.....	15
2.3 KONSTITUTIONELLE ENTWICKLUNGSVERZÖGERUNG / DEFINITION SUBGRUPPE KEV ....	16
2.4 OXANDROLONTHERAPIE .....	17
2.4.1 Indikation.....	17
2.4.2 Medikament .....	17
2.4.3 Dosierung.....	17
2.5 STATISTIK.....	18
2.5.1 Anzahl.....	18
2.5.2 Mittelwert.....	18
2.5.3 Standardabweichung .....	18
2.5.4 Standard-Deviation-Score (SDS).....	18
2.5.5 Range .....	18
2.5.6 Korrelationskoeffizient von Bravais/Pearson .....	19
2.5.7 Student´s T-Test.....	19

3	ERGEBNISSE .....	20
3.1	GESAMTGRUPPE .....	20
3.1.1	<i>Schwangerschaft und Geburt</i> .....	20
3.1.2	<i>Elterndaten und Zielgröße</i> .....	20
3.1.3	<i>Wachstum</i> .....	21
3.1.4	<i>Knochenalter</i> .....	23
3.1.5	<i>Pubertätsentwicklung</i> .....	24
3.1.6	<i>Endgröße – Zielgröße – Prognose</i> .....	25
3.1.7	<i>Geburtsdaten – Endgröße</i> .....	26
3.1.8	<i>Therapiedaten – Endgröße</i> .....	26
3.1.9	<i>Laborparameter</i> .....	27
3.2	SUBGRUPPE KEV .....	31
3.2.1	<i>Schwangerschaft und Geburt</i> .....	31
3.2.2	<i>Elterndaten und Zielgröße</i> .....	31
3.2.3	<i>Wachstum</i> .....	32
3.2.4	<i>Knochenalter</i> .....	33
3.2.5	<i>Pubertätsentwicklung</i> .....	34
3.2.6	<i>Endgröße – Zielgröße - Prognose</i> .....	34
3.2.7	<i>Therapiedaten – Endgröße</i> .....	35
3.2.8	<i>Geburtsdaten – Endgröße</i> .....	35
3.2.9	<i>Laborparameter</i> .....	36
3.3	OXANDROLON NEBENWIRKUNGEN .....	36
4	DISKUSSION .....	37
4.1	METHODEN .....	37
4.2	ÜBERSICHT STUDIEN ZUR OXANDROLONTHERAPIE .....	39
4.3	SCHWANGERSCHAFT UND GEBURT .....	42
4.4	ELTERNDATEN UND ZIELGRÖBE .....	42
4.5	WACHSTUM .....	42
4.6	KNOCHENALTER .....	44
4.7	PUBERTÄTSENTWICKLUNG .....	46
4.8	ENDGRÖBE – ZIELGRÖBE - PROGNOSE .....	48
4.9	GEBURTSDATEN - ENDGRÖBE .....	52
4.10	THERAPIEDATEN - ENDGRÖBE .....	52
4.11	LABORPARAMETER .....	52
4.12	OXANDROLON NEBENWIRKUNGEN .....	54

4.13	SUBGRUPPE KEV .....	54
4.14	THERAPIEEMPFEHLUNGEN .....	55
5	ZUSAMMENFASSUNG .....	61
6	ANHANG .....	63
6.1	ABBILDUNGEN .....	64
6.2	ANLEITUNG ZUR SELBSTMESSUNG .....	84
6.3	LITERATURVERZEICHNIS .....	85
	Lebenslauf.....	91

## Verzeichnis der Tabellen

Tab.1:	Geburtsdaten (Gesamtgruppe)	20
Tab.2:	Elterndaten und Zielgröße (Gesamtgruppe)	21
Tab.3:	Wachstumsgeschwindigkeit im Therapieverlauf (Gesamtgruppe)	22
Tab.4:	Körper-Masse-Index im Therapieverlauf (Gesamtgruppe)	22
Tab.5:	Differenz Chronologisches Alter/ Knochenalter vor und nach Therapie (Gesamtgruppe)	23
Tab. 6:	Übersicht Pubertätsentwicklung (Gesamtgruppe)	24
Tab.7:	Übersicht Endgröße – Zielgröße - Prognose (Gesamtgruppe)	26
Tab.8:	IGF-I vor und während Therapie (Gesamtgruppe)	29
Tab.9:	IGF-I im Therapieverlauf (Gesamtgruppe)	29
Tab.10:	IGFBP3 im Therapieverlauf (Gesamtgruppe)	29
Tab.11:	IGF-II im Therapieverlauf (Gesamtgruppe)	29
Tab.12:	Alkalische Phosphatase vor und während der Therapie (Gesamtgruppe)	30
Tab.13:	Alkalische Phosphatase im Therapieverlauf (Gesamtgruppe)	30
Tab.14:	Geburtsdaten (Subgruppe KEV)	31
Tab.15:	Elterndaten und Zielgröße (Subgruppe KEV)	31
Tab.16:	Wachstumsgeschwindigkeit im Therapieverlauf (Subgruppe KEV)	32
Tab.17:	Körper-Masse-Index im Therapieverlauf (Subgruppe KEV)	33
Tab.18:	Differenz Chronologisches Alter / Knochenalter vor und nach Therapie (Subgruppe KEV)	33
Tab.19:	Übersicht Pubertätsentwicklung (Subgruppe KEV)	34
Tab.20:	Übersicht Endgröße – Zielgröße - Prognose (Subgruppe KEV)	35
Tab.21:	Wachstumsfaktoren im Therapieverlauf (Subgruppe KEV)	36
Tab.22:	Langzeitstudien zur Oxandrolontherapie	40
Tab.23:	Kurzzeitstudien zur Oxandrolontherapie	41
Tab.24:	Wachstumsgeschwindigkeit in der Literatur	43
Tab.25:	Endgröße – Zielgröße - Prognose bei Jungen mit Konstitutioneller Entwicklungsverzögerung mit Oxandrolontherapie	50
Tab.26:	Endgröße – Zielgröße - Prognose bei unbehandelten Jungen mit Konstitutioneller Entwicklungsverzögerung	51

## Verzeichnis der Abbildungen

Abb.1:	Wachstumsgeschwindigkeit im Therapieverlauf (Gesamtgruppe)	64
Abb.2:	Körper-Masse-Index mit Perzentilenkurven / Alter (Gesamtgruppe)	64
Abb.3:	Körper-Masse-Index zu Beginn der Therapie mit Perzentilenkurven (Gesamtgruppe)	65
Abb.4:	Körper-Masse-Index am Ende der Therapie mit Perzentilenkurven (Gesamtgruppe)	65
Abb.5:	Körper-Masse-Index nach der Therapie mit Perzentilenkurven (Gesamtgruppe)	66
Abb.6:	Knochenalter: Vergleich von ursprünglichem Befund und Nachbefund (Gesamtgruppe)	66
Abb.7:	Knochenalter: Vergleich von Nachbefund und der (ohne Kenntnis der Patientendaten) durchgeführten Kontrolle (Gesamtgruppe)	67
Abb.8:	Differenz Chronologisches Alter/Knochenalter / Therapiebeginn (Gesamtgruppe)	67
Abb.9:	Übersicht Pubertätsentwicklung (Gesamtgruppe)	68
Abb.10:	Therapiedauer / Alter bei Erreichen von Genitalstadium G 2 (Gesamtgruppe)	68
Abb.11:	Therapiebeginn / Alter bei Erreichen von Genitalstadium G 2 (Gesamtgruppe)	69
Abb.12:	Differenz Endgröße/Zielgröße / Alter bei Erreichen von Genitalstadium G 2 (Gesamtgruppe)	69
Abb.13:	Testosteron / Chronologisches Alter (Gesamtgruppe)	70
Abb.14:	DHEA-S / Chronologisches Alter mit Normwerten (Gesamtgruppe)	70
Abb.15:	DHEA-S / Knochenalter mit Normwerten (Gesamtgruppe)	71
Abb.16:	Übersicht Endgröße-Zielgröße-Prognose bei den einzelnen Patienten (Gesamtgruppe)	71
Abb.17:	Zielgröße / Endgröße (Gesamtgruppe)	72
Abb.18:	Prognose nach Bayley und Pinneau / Endgröße (Gesamtgruppe)	72

Abb.19:	Alter bei Prognosestellung/ Differenz Endgröße/Prognose (Gesamtgruppe)	73
Abb.20:	Geburtslänge / Differenz Endgröße/Zielgröße (Gesamtgruppe)	73
Abb.21:	Geburtsgewicht / Differenz Endgröße/Zielgröße (Gesamtgruppe)	74
Abb.22:	Gestationsalter / Differenz Endgröße/Zielgröße (Gesamtgruppe)	74
Abb.23:	Alter bei Therapiebeginn / Differenz Endgröße/Zielgröße (Gesamtgruppe)	75
Abb.24:	Therapiedauer / Differenz Endgröße/Zielgröße (Gesamtgruppe)	75
Abb.25:	IGF-I / Chronologisches Alter mit Perzentilenkurven (Gesamtgruppe)	76
Abb.26:	IGF-I / Knochenalter mit Perzentilenkurven (Gesamtgruppe)	76
Abb.27:	IGF-I / Zeit in Relation zum Therapiebeginn (Gesamtgruppe)	77
Abb.28:	IGFBP3 / Chronologisches Alter mit Perzentilenkurven (Gesamtgruppe)	77
Abb.29:	IGFBP3 / Zeit in Relation zum Therapiebeginn (Gesamtgruppe)	78
Abb.30:	TSH / Chronologisches Alter mit Normwerten (Gesamtgruppe)	78
Abb.31:	T4 / Chronologische Alter mit Normwerten (Gesamtgruppe)	79
Abb.32:	Alkalische Phosphatase / Zeit in Relation zum Therapiebeginn (Gesamtgruppe)	79
Abb.33:	Therapiedauer / Alter bei Erreichen von Genitalstadium G 2 (Subgruppe KEV)	80
Abb.34:	Alter bei Behandlungsbeginn / Alter bei Erreichen von Genitalstadium G 2 (Subgruppe KEV)	80
Abb.35:	Differenz Endgröße/Zielgröße / Alter bei Erreichen von Genitalstadium G 2 (Subgruppe KEV)	81
Abb.36:	Zielgröße / Endgröße (Subgruppe KEV)	81
Abb.37:	Prognose nach Bayley und Pinneau / Endgröße (Subgruppe KEV)	82
Abb.38:	Therapiedauer / Differenz Endgröße/Zielgröße (Subgruppe KEV)	82
Abb.39:	Alter bei Therapiebeginn / Differenz Endgröße/Zielgröße (Subgruppe KEV)	83



Abkürzungen:

AP	Alkalische Phosphatase
BP	Größenprognose nach Bayley und Pinneau(3)
CA	Chronologisches Alter
Diff. CA/KA	Differenz von Chronologischem und Knochenalter
Diff. Endgröße/Zielgröße	Differenz von End- und Zielgröße
EG	Endgröße
fT4	freies Thyroxin
G	Genitalstadium nach Tanner 1962(62)
HV	Hodenvolumen
IGF	Insulin-like growth factor
IGFBP	Insulin-like growth factor binding protein
KA	Knochenalter
KEV	Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
KG	Körpergewicht
KMI	Körper-Masse-Index
mg/kg/d	Milligramm/Kilogramm Körpergewicht/Tag
Ox	Oxandrolon
PH	Pubic Hair, Pubes-Stadium nach Tanner 1962(62)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SDS	Standard-Deviation-Score
T4	Thyroxin
TSH	Thyroid stimulating hormone (Thyreotropin).
WH	Wachstumshormon
WG	Wachstumsgeschwindigkeit
ZG	Zielgröße

## 1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Langzeitergebnissen der Oxandrolonbehandlung bei idiopathischem Kleinwuchs.

Kleinwüchsige Kinder, insbesondere Jungen, werden relativ häufig von ihren Eltern beim pädiatrischen Endokrinologen vorgestellt. Zur Abklärung der Ursachen erfolgen eine ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung sowie ergänzend laborchemische und evtl. radiologische Untersuchungen. Körperliche und psychische Erkrankungen, die zu Kleinwuchs führen können, müssen erkannt und, sofern möglich, behandelt werden. Sehr oft findet sich keinerlei Anhaltspunkt für eine Erkrankung, so dass die Ausschlussdiagnose „Idiopathischer Kleinwuchs“ gestellt wird, was eine Kombination aus familiärem Kleinwuchs und Konstitutioneller Entwicklungsverzögerung bezeichnet. Diese Variante der körperlichen Entwicklung kommt gehäuft familiär vor, oft waren auch die Eltern dieser Kinder entwicklungsverzögert. Die Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV) im engeren Sinne ist eine streng definierte Untergruppe von Idiopathischem Kleinwuchs und wurde erstmals von Wilkins(69) beschrieben. Kinder mit idiopathischem Kleinwuchs haben in der Regel eine im Vergleich zur Normalpopulation durchschnittliche Geburtslänge, wachsen jedoch langsamer (Bierich 1992(5)). Dies verursacht meistens erst Probleme, wenn die Größe der Kinder im Vergleich zur gleichaltrigen Bezugsgruppe stark vermindert ist. Vor allem im Adoleszentenalter steigt der Leidensdruck, wenn bei den anderen Kindern der pubertäre Wachstumsspurt einsetzt, und der Kleinwuchs in Kombination mit der Entwicklungsverzögerung noch eklatanter zu Tage tritt. Dass Jungen öfters als Mädchen vorgestellt werden, liegt wahrscheinlich an der besseren sozialen Akzeptanz kleinwüchsiger Mädchen.

Durch den Kleinwuchs bzw. die Entwicklungsverzögerung entstehen häufig psychosoziale Probleme mit Krankheitswert. Ist der Leidensdruck der Patienten sehr hoch und mit psychologischer Unterstützung, bzw. im Einzelfall auch mit einer psychologischen Therapie, nicht wesentlich zu mindern, kann die Indikation zur medikamentösen Therapie gestellt werden. Bei der Konstitutionellen Entwicklungsverzögerung wird vor der Pubertät bzw. am Pubertätsbeginn eine Therapie mit niedrig dosiertem Anabolika, insbesondere mit Oxandrolon, empfohlen

(Sinnecker(54), Stolecke(61), Kiess(35). Oxandrolon ist ein Testosteronderivat mit überwiegend anaboler Wirkung und wurde erstmals von Pappo und Jung(45) synthetisiert. Es wird seit über 35 Jahren in der Behandlung von Idiopathischem Kleinwuchs bzw. der Konstitutionellen Entwicklungsverzögerung eingesetzt (Blizzard et al.(10).

Alternativ kann auch die - allerdings sehr teure - Wachstumshormon-Therapie eingesetzt werden (Stolecke(61), Herrmann et al.(27)), über die Wirksamkeit im Hinblick auf eine Verbesserung der Endgröße liegen allerdings keine kontrollierten Daten vor. Steht die verzögerte Pubertät im Vordergrund, wird bei Jungen im Pubertätsalter eine Kurzzeit-Therapie mit parenteralem Testosteron empfohlen (vgl. Sinnecker(54), Blizzard et al.(10), Bierich 1992(5), Stanhope und Preece(59), Herrmann et al.(27), Kiess(35), Ochsenkühn und Nieschlag(43), Stolecke(61).

In der vorliegenden Studie wurden die Langzeitergebnisse der Oxandrolonbehandlung von 51 Jungen untersucht, die in den Jahren 1984 bis 1996 in der Tübinger Universitätskinderklinik wegen idiopathischem Kleinwuchs bzw. Konstitutioneller Entwicklungsverzögerung behandelt wurden. Untersucht wurden die Auswirkungen der Therapie auf Wachstumsgeschwindigkeit, Akzeleration des Knochenalters und Laborparameter (insbesondere auf IGF-I und IGFBP3). Von besonderem Interesse waren mögliche Nebenwirkungen während und nach der Therapie und die langfristigen Auswirkungen, d.h. der weitere Wachstumsverlauf und die erreichte Endgröße.

In der Literatur finden sich nur wenige Studien mit Langzeitergebnissen zur Oxandrolontherapie (Bassi et al.(2), Joss et al.(34), Tse et al.(65), Schroor et al.(53)), die Mehrzahl der Studien befasste sich mit den kurzfristigen Auswirkungen (Hochberg und Korman(30), Jackson et al.(33), Marti-Henneberg et al.(40), Moore et al.(41), Papadimitriou et al.(44), Stanhope und Brook(57), Stanhope et al.(58). Vereinzelt gab es Hinweise für schwerwiegende Nebenwirkungen der Oxandrolontherapie (Doeker et al.(19), Moore et al.(41). Viele Autoren verneinten jedoch Nebenwirkungen (Bassi et al.(2), Hochberg und Korman(30), Tse et al.(65), Jackson et al.(33), Papadimitriou et al.(44), Stanhope und Brook(57).

Die vorliegende Arbeit will zur Klärung folgender Fragen beitragen:

Gibt es Hinweise auf schwerwiegende Nebenwirkungen der Oxandrolontherapie?

Hat sich die Therapie auf die erreichte Endgröße ausgewirkt (verglichen mit der genetischen Zielgröße bzw. Prognose der Endgröße nach Bayley und Pinneau(3)?

Welche Schlussfolgerungen für die Therapieempfehlungen sind daraus zu ziehen?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patienten**

Beschrieben werden 51 Jungen, die in den Jahren 1984 bis 1996 in Tübingen wegen idiopathischem Kleinwuchs bzw. Konstitutioneller Entwicklungsverzögerung im engeren Sinne (vgl. Kap. 2.3) mit Oxandrolon behandelt wurden. Der Oberbegriff idiopathischer Kleinwuchs bezeichnet eine Kombination aus familiärem Kleinwuchs und Konstitutioneller Entwicklungsverzögerung nach Ausschluss anderer Ursachen. Ausgeschlossen wurden insbesondere ein Wachstumshormonmangel, aber auch Fehlbildungen, intestinale Malabsorption, Störungen der Schilddrüsenfunktion, andere chronische Krankheiten und, soweit möglich, psychosozialer Kleinwuchs.

Neben der ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung erfolgten umfangreiche laborchemische Untersuchungen. Der Wachstumshormonmangel wurde vor allem durch die Bestimmung von IGF-I und IGFBP3, in einigen Fällen aber auch durch Wachstumshormon-Profile oder durch den Arginin-Test ausgeschlossen. Der Ausschluss einer Schilddrüsenfunktionsstörung erfolgte durch Bestimmung von T4, freiem T4 und TSH. Nach Hinweisen für andere Krankheiten wurde durch die Bestimmung des klinisch-chemischen Labors gesucht, eine Zöliakie konnte mit Bestimmung der spezifischen Gliadin-Antikörper ausgeschlossen werden.

Die Jungen waren bei Therapiebeginn im Mittel  $10,89 \pm 1,96$  Jahre alt (7,06 - 14,81 Jahre), die Therapie dauerte  $13,65 \pm 5,67$  Monate (5 - 34 Monate).

Die Patienten wurden schriftlich um eine Nachuntersuchung gebeten, davon konnten 35 in der Kinderklinik Tübingen nachuntersucht werden. 3 Patienten waren unbekannt verzogen. War eine Nachuntersuchung nicht möglich, wurde eine Anleitung zur Selbstmessung zugesandt (vgl. Anhang 6.2). Dabei gab es 9 Rückläufe und 4 Anfragen blieben unbeantwortet.

### **2.2 Datenerhebungen**

Die Daten wurden bis auf die Nachuntersuchung retrospektiv aus den Patientenakten erhoben. Die Röntgenbilder zur Knochenalterbestimmung wurden nachbefundet. Die

Untersuchungen erfolgten allesamt in der endokrinologischen Sprechstunde von pädiatrischen Endokrinologen, die Wachstumshormon-Profile wurden stationär durchgeführt.

### **2.2.1 Schwangerschaft und Geburt**

Geburtsgewicht, Geburtslänge, Kopfumfang, Apgar-Index, Verlauf von Schwangerschaft und Geburt (Spontangeburt, Sectio, Besonderheiten während Schwangerschaft und Geburt) wurden, wenn möglich, vom Mutterpass übernommen, ansonsten erfragt.

Bei den zur regulären Zeit geborenen Kindern (38.-42. Woche) wurde die Geburtslänge und das Geburtsgewicht nach den Standards von Prader et al.(46) in den Standard-Deviation-Score (SDS) umgerechnet.

### **2.2.2 Elterndaten und Zielgröße**

Die Körperhöhe der Eltern wurde, wenn möglich, in der Sprechstunde gemessen, ansonsten beruhen die Werte auf Angaben der jeweiligen Partner. Erfragt wurde auch das Menarchealter der Mutter. Die Elterndaten konnten bei 49 Patienten angegeben werden.

Die Zielgröße der Jungen wurde nach der Methode von Tanner 1978(63) durch Dividieren der Summe der Elternhöhen durch zwei plus 6,5 cm errechnet. Die Umrechnung der Zielgröße in SDS erfolgte nach Prader et al.(46). Bei 2 Kindern (Adoptivkinder, Patient 39 und 51) konnte die Zielgröße nicht errechnet werden.

### **2.2.3 Wachstum**

Die Messung von Körperhöhe und Sitzhöhe (am Stadiometer), Kopfumfang, Spannweite und Körpergewicht wurde von erfahrenem Fachpersonal vorgenommen. Die Spannweite wurde gemessen, um disproportionierten Kleinwuchs auszuschließen. Das Körpergewicht wurde in den Körper-Masse-Index (KMI) umgerechnet ( $\text{Körpergewicht}/\text{Länge}^2[\text{kg}/\text{m}^2]$ ), die Perzentilenkurven wurden aus Daten deutscher

Kinder von Hesse et al.(28) berechnet. Die Körperhöhe wurde in Standard-Deviation-Score (SDS) nach den Standards von Prader et al.(46) mit einem speziell programmierten Rechner (Growth Calculator) umgerechnet.

Der Zeitraum zur Berechnung der Wachstumsgeschwindigkeit betrug in der Regel 6 bis 18 Monate. Ausnahmen bilden die Patienten 4, 12 und 42, die den Zeitraum mit 27 Monaten überschreiten (alle präpubertär), um einen Wert vor Therapie zu erhalten. Die Wachstumsgeschwindigkeit wurde mit jeweils einem Wert vor, während und nach der Therapie angegeben. Als Wert wurde jeweils der dem Zeitpunkt des Therapiebeginns bzw. 6 Monate nach Therapiebeginn bzw. 6 Monate nach Therapieende nächstliegende genommen. Neben der Zeit in Relation zum Therapiebeginn (Monate) wurde auch das jeweilige Lebensalter dokumentiert. Um den Zusammenhang zwischen Wachstumsgeschwindigkeit und Lebensalter zu untersuchen, wurden die Parameter korreliert.

#### **2.2.4 Knochenalter**

Das Knochenalter wurde anhand einer Röntgenaufnahme der linken Hand nach Greulich und Pyle(25) bestimmt. Die Röntgenaufnahmen wurden für diese Studie von einem erfahrenen Untersucher komplett nachbefundet.

Das Knochenalter zu Beginn der Therapie wurde für die Berechnung der Größenvoraussage nach Bayley und Pinneau(3) zugrunde gelegt. Um einen systematischen Fehler auszuschließen, erfolgte eine zusätzliche Befundung dieser Röntgenbilder von einem anderen Untersucher ohne Kenntnis der Patientendaten.

#### **2.2.5 Pubertätsentwicklung**

Pubes und Genitalstatus wurde nach Tanner 1962(62) eingeteilt, das Hodenvolumen wurde mit Hilfe des Prader-Orchidometers bestimmt. Das Hodenvolumen wurde als Summe der beiden Einzelvolumina erfasst; dabei wurde ein Hodenvolumen von >8 ml als pubertär definiert.

Zur Beurteilung des Pubertätsstadiums wurden auch die Laborparameter Testosteron und DHEA-S herangezogen, wobei ein Testosteron >20 ng/dl als pubertär definiert

wurde. Angegeben wurde das Patientenalter, an welchem der Testosteronwert erstmals im genannten Bereich lag. Die DHEA-S-Normwerte beziehen sich auf Normwerte von Reiter et al.(50). DHEA-S wurde sowohl auf das Alter als auch auf das Knochenalter bezogen. Um den Einfluss der Therapie auf das DHEA-S zu untersuchen, wurden die Werte vor, während und nach Therapie verglichen, zusätzlich wurden die Werte in Relation zum Therapiebeginn dargestellt (0 Monate entspricht dem Therapiebeginn).

LH und FSH wurden zwar bestimmt, haben aber als Basalwerte aufgrund ihrer zirkadianen Sekretion in Bezug auf den Pubertätsbeginn eine sehr geringe Aussagekraft. Sie werden nur der Vollständigkeit halber erwähnt und nicht diskutiert.

Um einen Überblick über die Pubertätsentwicklung zu bekommen, wurde das Alter bei der erstmaligen Diagnose des jeweiligen Parameters angegeben. Im Einzelnen sind dies die Pubes- und Genitalstadien 2, ein Hodenvolumen >8 ml (Summe beider Hoden) und ein Testosteron >20 ng/dl. Es ist davon auszugehen, dass die Parameter relativ zeitnah erfasst wurden, weil sich die Patienten um den Pubertätsbeginn oft vorstellten.

### **2.2.6 Nachuntersuchungen**

Die Nachuntersuchungen wurden komplett von einem erfahrenen pädiatrischen Endokrinologen durchgeführt. Neben Größe, Gewicht, Sitzhöhe, Spannweite und einer Allgemeinanamnese (aufgetretene Krankheiten seit der letzten Vorstellung etc.), wurde das Pubertätsstadium nach Tanner 1962(62) sowie das Hodenvolumen bestimmt. Wenn die Patienten bzw. bei Minderjährigkeit deren gesetzliche Vertreter einverstanden waren, wurde ein Röntgenbild der linken Hand angefertigt und das Knochenalter nach Greulich und Pyle(25) bestimmt. Auf Laboruntersuchungen wurde wegen fehlender klinischer Konsequenz verzichtet.

### **2.2.7 Endgröße**

Als Endgröße wurde ein Knochenalter  $\geq 17$  Jahre (n=23), ein Wachstum <1 cm innerhalb eines Jahres (n=1), ein Alter >20 Jahre (n=3) und die Angabe "nicht mehr gewachsen" bei der Selbstmessung (n=5) definiert.



### **2.2.8 Größenvoraussage nach Bayley und Pinneau**

Die Größenvoraussage nach Bayley und Pinneau(3) wurde anhand der ohne Kenntnis der Patientendaten nachbefundeten Röntgenbilder bei Therapiebeginn berechnet.

### **2.2.9 Endgröße – Zielgröße – Prognose**

Die absoluten Werte von Endgröße, Zielgröße und Prognose wurden in den Standard-Deviation-Score (SDS) umgerechnet. Zielgröße und Prognose wurden mit der Endgröße korreliert, außerdem wurde ein Student T-Test durchgeführt, um zu überprüfen, ob sich die Daten signifikant unterscheiden. Um die Abhängigkeit der Prognose vom Alter bei der Bestimmung der Prognose zu prüfen, wurde die Differenz von Endgröße und Prognose mit dem Alter korreliert.

Der Einfluss der Geburtsdaten, d.h. Geburtsgewicht, Geburtslänge und Gestationsalter, auf die Endgröße wurde untersucht, indem die Daten mit der Differenz von End- und Zielgröße korreliert wurden. Die Differenz von Endgröße und Zielgröße wurde gebildet, um die Daten entsprechend dem genetischen Ziel zu korrigieren.

Ebenso wurden das Alter bei Therapiebeginn und die Gesamttherapiedauer mit der Differenz von End- und Zielgröße korreliert.

### **2.2.10 Laboruntersuchungen**

Die Wachstumsfaktoren IGF-I und -II sowie IGFBP3 wurden mittels Radioimmunoassays bestimmt (Blum und Breier(12)). Die absoluten Werte wurden in den Standard-Deviation-Score (SDS) umgerechnet, um sie besser vergleichen zu können. Die IGF-II Werte wurden der Vollständigkeit halber dargestellt, aber aufgrund ihrer geringen Aussagekraft nicht diskutiert.

Die absoluten Werte von IGF-I und IGFBP3 bezogen auf das Alter wurden in Perzentilenkurven eingetragen, die sich auf Normaldaten von Blum 1996(11) beziehen. Die Daten wurden auch auf die Therapie bezogen, d.h. es werden die Werte vor, während und nach der Therapie gesondert betrachtet.

Die Schilddrüsenparameter TSH, T4 und fT4 wurden auf das Alter bezogen in Perzentilenkurven nach den Herstellernormwerten von Elmlinger et al.(21) eingetragen

(Immuline der Firma DPC). Die stark erhöhten TSH-Werte wurden mit den zuvor und danach gemessenen Werten verglichen und zu T4 bzw. fT4 in Bezug gesetzt. Es wurde jeweils die Anzahl der gemessenen Werte, Mittelwerte, Standardabweichungen und Range angegeben.

Die Sexualhormone flossen in die Pubertätsbeurteilung mit ein (vgl. Kap. 2.2.5).

Die Alkalische Phosphatase (AP) wurde standardmäßig im Rahmen der Routine-Diagnostik bestimmt. Sie spiegelt vor allem die Aktivität des Knochenwachstums wieder und ist deshalb von besonderer Bedeutung. Die Werte wurden sowohl absolut auf das Alter sowie auf den Therapiebeginn bezogen. Daneben wurden die Daten vor, während und nach der Behandlung gesondert dargestellt.

### **2.3 Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung / Definition**

#### **Subgruppe KEV**

Die Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV) wurde erstmals von Wilkins(69) beschrieben. Die Diagnosekriterien sind ein gegenüber dem chronologischen Alter um mindestens 15 Monate retardiertes Knochenalter, eine signifikante Erniedrigung der Größe bei Therapiebeginn gegenüber der Zielgröße (Größen-SDS minus Zielgrößen-SDS größer  $-1,28$ ; das entspricht der 90%-Konfidenz-Grenze) sowie der Ausschluss von Wachstumshormon-Mangel (d.h. IGF-I- und IGFBP3-SDS größer  $-2$ ).

Natürlich war auch eine unauffällige Anamnese und Allgemeinuntersuchung, der Ausschluss von Fehlbildungen, intestinaler Malabsorption, Schilddrüsenfunktionsstörungen und anderer chronische Krankheiten gefordert. Der psychosoziale Kleinwuchs wurde anamnestisch möglichst abgegrenzt. Ein intrauteriner Kleinwuchs wurde ausgeschlossen.

Von der Gesamtgruppe erfüllten 11 Patienten die oben genannten strengen Diagnosekriterien und hatten gleichzeitig die Endgröße erreicht. Diese wurden unter der Subgruppe KEV zusätzlich dargestellt (Kapitel 3.2, die zugehörigen Abbildungen finden sich in Kapitel 6.1).

## **2.4 Oxandrolontherapie**

### **2.4.1 Indikation**

Nach Ausschluss anderer Krankheiten wurde das Medikament aufgrund eines idiopathischen Kleinwuchses bzw. einer Konstitutionellen Entwicklungsverzögerung bei gleichzeitig deutlicher psychosozialer Belastung verabreicht. Dies entspricht aktuellen Empfehlungen (Sinnecker(54), Stolecke(61), Kiess(35)), alternativ wird eine Therapie mit Testosteron empfohlen.

### **2.4.2 Medikament**

Oxandrolon ist ein synthetisches anaboles Steroid, chemisch  $17\beta$ -hydroxy- $17\alpha$ -methyl-2-oxa- $5\alpha$ -androstan-3-on. Erstmals wurde es von Pappo und Jung(45) 1961 synthetisiert. Es ist ein Testosteron-Derivat mit einem anabolen und androgenen Effekt. Fox et al.(22) wiesen eine sechsmal höhere anabolische Potenz als Methyltestosteron nach. Im Gegensatz dazu beträgt die androgene Potenz im Tierversuch lediglich  $\frac{1}{4}$  im Vergleich zum Methyltestosteron (Lennon und Saunders(37)). Oxandrolon wird bei oraler Aufnahme schnell resorbiert und renal eliminiert. Die biologische Halbwertszeit liegt bei 9 Stunden.

Neben der Behandlung der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung wird das Medikament auch beim Turner-Syndrom zur Wachstumsförderung eingesetzt. Bei Verbrennungen und ähnlichen schweren Erkrankungen wird Oxandrolon als Anabolikum verabreicht. Einen Überblick über den Einsatz von Oxandrolon gibt der Übersichtsartikel von Blizzard et al.(10). Oxandrolon ist in Deutschland nicht erhältlich und wird über die internationale Apotheke bezogen.

### **2.4.3 Dosierung**

Die verabreichte Medikamentendosis wurde in Milligramm/Kilogramm Körpergewicht/Tag [mg/kg/d] berechnet. Wurde 2,5 mg und 1,25 mg im täglichen Wechsel gegeben, wurde eine tägliche Dosis von 1,88 mg (Patienten 7, 9, 11, 17, 19, 22, 32) bzw. bei 1,25 mg und 0,63 mg im Wechsel eine Dosis von 0,94 mg (Patient 39) und

bei 1,25 mg jeden 2. Tag eine tägliche Dosis von 0,63 mg (Patienten 6, 8, 49) angenommen. Im Mittel wurden 1,38 mg/Tag (0,63 – 2,5 mg) verabreicht.

Auf das Körpergewicht bezogen betrug der Mittelwert des verabreichten Medikaments 0,049 mg/kg/d (0,028 – 0,077 mg/kg/d). Dies entspricht einer sehr niedrigen Dosis. Allgemein werden Dosen von 0,1 mg/kg/d empfohlen (vgl. z.B. Blizzard et al.(10), Kiess(35)), vereinzelt auch 0,05 mg/kg/Tag (Stolecke(61)).

## **2.5 Statistik**

### **2.5.1 Anzahl**

N ist die Anzahl aller in einem definierten Zeitraum unter einem bestimmten Kriterium erfassten Daten. Wenn die Parameter nicht bei allen Patienten erfasst werden konnten, ist die Anzahl in diesen Fällen immer angegeben.

### **2.5.2 Mittelwert**

X ist der arithmetische Mittelwert. Es gilt:  $\bar{x} = \sum x/N$

### **2.5.3 Standardabweichung**

Die Standardabweichung (Standard Deviation oder SD) ist die Quadratwurzel der Varianz:  $SD = [\sum (x_i - \bar{x})^2 / (N-1)]^{1/2}$

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

Der Standard-Deviation-Score ist die Abweichung des Istwertes vom Mittelwert der Normalpopulation in Vielfachen der zugehörigen Standardabweichung (SD):

$$SDS = (\text{Istwert} - \text{Mittelwert}[\text{Norm}]) / SD[\text{Norm}]$$

### **2.5.5 Range**

Als Streuungsmaß gibt die Spannweite (Range) den niedrigsten und den höchsten Wert

an.

### **2.5.6. Korrelationskoeffizient von Bravais/Pearson**

Der Korrelationskoeffizient nach Bravais und Pearson gibt die lineare Beziehung zwischen zwei Variablen x und y an.

### **2.5.7. Student's T-Test**

Die Prüfung der Signifikanz wird mit dem einseitigen Student's T-Test durchgeführt. Dabei gilt  $p < 0,01$  als statistisch signifikant.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Gesamtgruppe

##### 3.1.1 Schwangerschaft und Geburt

Das Gestationsalter betrug im Mittel  $39,7 \pm 1,43$  Wochen (34 – 42 Wochen; n=39), die Geburtslänge  $49,85 \pm 2,02$  cm (SDS  $-0,37$ ; 45 bis 54,5 cm; n=44) und das Geburtsgewicht  $3188 \pm 476$  g (SDS  $-0,38$ ; 1910 – 4350 g; n=49). Der Kopfumfang maß im Mittel  $34,58 \pm 1,4$  cm (32,5 – 37,5 cm; n=19).

Bei 2 Patienten wurde von einer EPH-Gestose in der Schwangerschaft berichtet (Patient 8 und 17), die übrigen evaluierbaren Schwangerschaften waren unauffällig (n=35). Zur Art der Geburt wurden 31 Angaben gemacht, es gab 24 Spontangeburt und 7 Sectiones (Patienten 17, 18, 19, 21, 29, 43, 50). Als Grund für die Sectio wurde ein Missverhältnis (n=4) bzw. eine perinatale Asphyxie (n=1; Pat. 17) genannt. Die Apgar-Werte (n=15) betragen nach 0 Minuten durchschnittlich 8,1; nach 5 Minuten 9,5 und nach 10 Minuten 9,7.

Tab. 1: Geburtsdaten (Gesamtgruppe)

SDS: Standard-Deviation-Score

	Gestationsalter	Geburtslänge		Geburtsgewicht		Kopfumfang	Apgar		
	[Wochen]	[cm]	SDS	[g]	SDS	[cm]	0	5	10
<b>Anzahl</b>	39	44	44	49	49	19	15	15	15
<b>Mittelwert</b>	<b>39,72</b>	<b>49,85</b>	<b>-0,37</b>	<b>3188</b>	<b>-0,38</b>	<b>34,58</b>	<b>8,1</b>	<b>9,5</b>	<b>9,7</b>
<b>SD</b>	1,43	2,02	0,90	476	0,95	1,4			
<b>Minimum</b>	34	45	-2,52	1910	-2,93	32,5	1	6	7
<b>Maximum</b>	42	54,5	1,70	4350	1,94	37,5	10	10	10

##### 3.1.2 Elterndaten und Zielgröße

Die Größe des Vaters betrug im Mittel  $171,93 \pm 5,62$  cm (158 – 184 cm). Die Angaben über den Zeitpunkt der Pubertät des Vaters waren insgesamt unzuverlässig, entweder war der Zeitpunkt nicht mehr erinnerlich (n=28) oder nur beschreibend (frühe Pubertät

(n=0), normale Pubertät (n=7); späte Pubertät (n=13). Die Mütter waren im Mittel  $159,41 \pm 5,82$  cm (145 – 171 cm) groß. Das Menarchealter betrug  $13,22 \pm 1,36$  Jahren (11 – 16 Jahre; n=41).

Die aus den Elterngrößen errechnete Zielgröße (n=49) betrug im Mittel  $172,17 \pm 4,53$  cm (158 – 181,5 cm) bzw. in SDS  $-0,85$  (-2,89 bis 0,50). Die Zielgröße wurde für die Patientengruppe mit ermittelter Endgröße gesondert berechnet (n=32;  $171,70 \pm 4,30$  cm; SDS  $-0,92$ ; 158 – 180 cm).

Tab. 2: Elterndaten und Zielgröße (Gesamtgruppe)

SDS: Standard-Deviation-Score

	Größe	Größe	Menarche	Zielgröße (alle Patienten)		Zielgröße (nur Patienten mit ermittelter Endgröße)	
	Vater	Mutter	Mutter				
	[cm]	[cm]	[Jahre]	[cm]	SDS	[cm]	SDS
<b>Anzahl</b>	49	49	41	49	49	32	32
<b>Mittelwert</b>	<b>171,93</b>	<b>159,41</b>	<b>13,22</b>	<b>172,17</b>	<b>-0,85</b>	<b>171,70</b>	<b>-0,92</b>
<b>SD</b>	5,62	5,82	1,36	4,53	0,65	4,30	0,62
<b>Minimum</b>	158	145	11	158	-2,89	158	-2,89
<b>Maximum</b>	184	171	16	181,5	0,50	180	0,28

### 3.1.3 Wachstum

Die Wachstumsgeschwindigkeit (WG) vor Therapie, durchschnittlich 1 Monat vor Beginn, betrug im Mittel  $4,50 \pm 0,84$  cm/Jahr (2,81 – 7,12 cm/Jahr; n=33). Die Patienten waren zu diesem Zeitpunkt 10,41 Jahre alt (6,86 – 13,33 Jahre). Die WG zeigte keine eindeutige Korrelation mit dem Alter der Patienten ( $r=-0,47$ ). Während der Therapie stieg die WG auf  $7,47 \pm 1,35$  cm/Jahr an (5,35 – 12,66 cm Jahr; n=49). Sie wurde 7,71 Monate nach Therapiebeginn ermittelt, im Alter von 11,38 Jahren (7,80 – 14,53 Jahre). Die WG korreliert ebenfalls nicht eindeutig mit dem Alter ( $r=0,21$ ). Die Steigerung der WG vor und während der Therapie ist signifikant ( $p=3,201 \cdot 10^{-20}$ ). Die WG nach der Therapie muss differenziert betrachtet werden. Sie betrug, 20,35 Monate nach Therapiebeginn, im Durchschnitt  $6,90 \pm 2,09$  cm/Jahr (3,63 – 11,49 cm/Jahr; n=32) und wurde im Alter von 12,28 Jahren (8,35 – 15,50 Jahre) erhoben. Die WG korreliert nun mit dem Alter ( $r=0,63$ ). Die Prüfung der WG während und nach Therapie

mit dem Student T-Test ergab keine Signifikanz ( $p=0,091$ ). Im Therapieverlauf wurde die WG in Abb.1 und Tab.3 dargestellt.

Tab. 3: Wachstumsgeschwindigkeit (WG) im Therapieverlauf (Gesamtgruppe)

Zeit Beginn: Zeit [Monate] in Relation zum Behandlungsbeginn

	Vor Therapie			Während Therapie			Nach Therapie		
	Alter	Zeit Beginn	WG	Alter	Zeit Beginn	WG	Alter	Zeit Beginn	WG
	[Jahre]	[Mon]	[cm/J]	[Jahre]	[Mon]	[cm/J]	[Jahre]	[Mon]	[cm/J]
<b>Anzahl</b>	33	33	<b>33</b>	49	49	<b>49</b>	32	32	<b>32</b>
<b>Mittelwert</b>	10,41	-1,06	<b>4,50</b>	11,38	7,71	<b>7,47</b>	12,28	20,35	<b>6,90</b>
<b>SD</b>	1,79	2,07	<b>0,84</b>	1,82	2,32	<b>1,35</b>	1,96	5,45	<b>2,09</b>
<b>Minimum</b>	6,86	-6,61	<b>2,81</b>	7,80	5,33	<b>5,35</b>	8,35	11,70	<b>3,63</b>
<b>Maximum</b>	13,33	0	<b>7,12</b>	14,53	17,82	<b>12,66</b>	15,50	40,04	<b>11,49</b>

Tab.4: Körper-Masse-Index (KMI) im Therapieverlauf (Gesamtgruppe)

Zeit Beginn: Zeit [Monate] in Relation zum Behandlungsbeginn

	Beginn der Therapie			Ende der Therapie			Nach Therapie		
	Alter	Zeit Beginn	KMI	Alter	Zeit Beginn	KMI	Alter	Zeit Beginn	KMI
	[Jahre]	[Mon]	[kg/m <sup>2</sup> ]	[Jahre]	[Mon]	[kg/m <sup>2</sup> ]	[Jahre]	[Mon]	[kg/m <sup>2</sup> ]
<b>Anzahl</b>	49	49	<b>49</b>	51	51	<b>51</b>	38	38	<b>38</b>
<b>Mittelwert</b>	10,91	-0,85	<b>15,97</b>	11,93	12,57	<b>16,60</b>	12,54	21,94	<b>16,88</b>
<b>SD</b>	1,97	1,91	<b>1,67</b>	1,92	4,49	<b>1,75</b>	2,02	7,05	<b>1,97</b>
<b>Minimum</b>	6,86	-6,84	<b>13,48</b>	7,80	4,64	<b>14,06</b>	8,35	11,70	<b>13,38</b>
<b>Maximum</b>	14,34	0	<b>19,56</b>	15,26	23,31	<b>20,66</b>	16,27	41,62	<b>20,95</b>

Bei der Betrachtung der Gewichtsentwicklung der Patienten, dargestellt als Körper-Masse-Index (KMI) in kg/m<sup>2</sup>, fiel auf, dass die Mehrzahl der Werte im Bereich zwischen 3. und 50. Perzentile lagen (vgl. Abb.2). Auffallende Veränderungen während der Therapie waren nicht zu beobachten. Zu Beginn der Therapie lag der KMI durchschnittlich bei 15,97 kg/m<sup>2</sup> (Patientenalter zu diesem Zeitpunkt im Durchschnitt 10,91 Jahre), während der Therapie bei 16,60 kg/m<sup>2</sup> (11,93 Jahre) und nach der Therapie bei 16,88 kg/m<sup>2</sup> (12,54 Jahre). Diese Durchschnittswerte lagen zu allen



Zeitpunkten zwischen der 25. und 50. Perzentile. Zur Veranschaulichung wurden die Daten am Therapiebeginn, am Therapieende und nach der Therapie getrennt in Diagrammen mit Perzentilenkurven dargestellt (Abb.3-5; Tab.4).

### 3.1.4 Knochenalter

Wie die im Anhang dargestellten Diagramme (Abb.6-7) veranschaulichen, korrelieren die Ergebnisse der ursprünglichen Befundung des Knochenalters (KA) und der Nachbefundung sehr gut ( $r=0,97$ ), gleiches lässt sich von den nochmals von einem anderen Untersucher (ohne die Kenntnis der Patientendaten) nachbefundeten KA-Angaben sagen (Korrelation mit den Nachbefundungen:  $r=0,95$ ).

Vergleicht man nun die Differenz von chronologischem und Knochenalter vor der Therapie mit den Werten nach der Therapie zeigt sich ein deutlicher Unterschied. Wie zu erwarten, war das Knochenalter am Therapiebeginn retardiert, im Mittel  $2,39 \pm 0,76$  Jahre (die Patienten waren zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich 10,73 Jahre alt, die Befunde im Mittel 1,86 Monate vor Therapiebeginn erhoben). Am Ende bzw. nach Ende der Behandlung war das Knochenalter nur noch  $1,71 \pm 0,92$  Jahre retardiert, also 0,68 Jahre weniger (die Daten wurden 12,96 Monate nach Therapiebeginn bei einem Durchschnittsalter von 11,96 Jahren erhoben). Der Unterschied der Differenz von chronologischem und Knochenalter vor und nach der Therapie ist signifikant ( $p=4,677 \cdot 10^{-5}$ ) (vgl. Tab.5 und Abb.8).

Tab.5: Differenz Chronologisches / Knochenalter (Diff. CA/KA) vor und nach Therapie (Gesamtgruppe)

Zeit Beginn: Zeit [Monate] in Relation zum Behandlungsbeginn

	Vor Therapie			Nach Therapie		
	Alter [Jahre]	Zeit Beginn [Monate]	Diff. CA/KA [Jahre]	Alter [Jahre]	Zeit Beginn [Monate]	Diff. CA/KA [Jahre]
<b>Mittelwert</b>	10,73	-1,86	<b>2,39</b>	11,96	12,96	<b>1,71</b>
<b>SD</b>	2,06	3,60	<b>0,76</b>	1,87	5,35	<b>0,92</b>
<b>Minimum</b>	6,50	-15,58	<b>0,59</b>	7,80	4,18	<b>-0,25</b>
<b>Maximum</b>	14,34	4,14	<b>4,41</b>	15,26	28,57	<b>3,47</b>

### 3.1.5 Pubertätsentwicklung

Die Pubertätsentwicklung ist insofern von Bedeutung, weil zum einen eine Entwicklungsverzögerung bei idiopathischem Kleinwuchs und insbesondere bei der Konstitutionellen Entwicklungsverzögerung postuliert werden muss, andererseits war zu untersuchen, ob die Behandlung mit Oxandrolon, die Therapiedauer oder das Alter bei Therapiebeginn einen Einfluss auf die Pubertätsentwicklung hatte.

Das Pubertätsstadium Pubic Hair (PH) 2 wurde mit durchschnittlich  $13,06 \pm 1,10$  Jahren (10,38 – 14,99 Jahre; n=28), das Genitalstadium (G) 2 mit  $12,50 \pm 1,51$  Jahren (7,80 – 15,26 Jahre; n=36) erreicht. Ein Gesamthodenvolumen  $>8$  ml wurde erstmals mit  $13,28 \pm 1,24$  Jahren (10,38 – 16,49 Jahre; n=33) und ein HV  $\geq 16$  ml mit 14,11 Jahren (n=24) erfasst. Ein Testosteron von  $>20$  ng/dl wurde erstmals mit  $12,87 \pm 1,18$  Jahren (11,02 – 15,26 Jahre; n=26) bestimmt, die Testosteronwerte wurden in Abb.13 gegen das chronologische Alter aufgetragen. Einen Überblick über die Pubertätsentwicklung geben Tab.6 und Abb.9.

Tab. 6: Übersicht Pubertätsentwicklung (Gesamtgruppe)

PH: Pubic Hair bzw. G: Genitalstadium nach Tanner 1962(62)

	Alter [Jahre] bei der erstmaligen Diagnose				Alter [Jahre] bei Therapiebeginn	Therapiedauer [Monate]
	PH 2	G 2	Hodenvolumen $>8$ ml	Testosteron $>20$ [ng/dl]		
<b>Anzahl</b>	28	36	33	26	51	51
<b>Mittelwert</b>	<b>13,06</b>	<b>12,50</b>	<b>13,28</b>	<b>12,87</b>	<b>10,89</b>	<b>13,65</b>
<b>SD</b>	1,10	1,51	1,24	1,18	1,96	5,67
<b>Minimum</b>	10,38	7,80	10,38	11,02	7,06	5
<b>Maximum</b>	14,99	15,26	16,49	15,26	14,81	34

Bei den DHEA-S-Werten fiel auf, dass im Bezug auf das Lebensalter einige Werte unterhalb der Norm lagen, im Bezug auf das Knochenalter lagen die Werte bis auf wenige Ausnahmen jedoch im Normbereich (vgl. Abb.14-15). Dies kann mit der Entwicklungsverzögerung erklärt werden. Insgesamt wurden 129 Einzelwerte erhoben (25 bis 3416 ng/dl). Die DHEA-S-Werte vor der Therapie (erhoben mit 10,27 Jahren) lagen bei  $491 \pm 355$  ng/dl (25 - 1294 ng/dl; n=25) und während der Therapie (mit 10,94 Jahren, also 0,67 Jahre später) bei  $767 \pm 701$  ng/dl (71 - 3416 ng/dl; n=25). Dieser

Anstieg ist nicht signifikant ( $p=0,044$ ). Der Normbereich in dieser Altersgruppe liegt zwischen 250 und 2000 ng/dl. Nach der Therapie wurden aus dieser Gruppe lediglich 5 Werte erhoben (im Alter von 12,35 Jahren), im Durchschnitt 887 ng/dl.

Insgesamt betrachtet erreichten die Jungen die Pubertät im Mittel mit ca. 13 Jahren (vgl. Tab.6, Abb.9). In Relation dazu wurde die Oxandrolonbehandlung mit  $10,89 \pm 1,96$  Jahren begonnen, die durchschnittliche Therapiedauer betrug  $13,65 \pm 5,67$  Monate. Der Parameter Genitalstadium G 2 wurde am häufigsten erfasst und für die Korrelation mit dem Therapiebeginn und der Therapiedauer verwendet, um eine möglichst große Anzahl der Patienten einzubeziehen. Korreliert man das Alter bei Therapiebeginn mit dem Alter, in welchem erstmals das Genitalstadium G 2 (Alter G2) erreicht wurde, ergibt sich ein eindeutiger Zusammenhang mit  $r=0,90$  (vgl. Abb.11). Die Gesamttherapiedauer korreliert nicht mit dem Alter G2, wie Abbildung 10 zeigt ( $r=-0,06$ ). Nimmt man nun die Differenz von Endgröße/Zielgröße als Parameter und korreliert ihn mit dem Alter G 2 ergibt sich kein Zusammenhang ( $r=0,12$ ; vgl. Abb.12).

### **3.1.6 Endgröße – Zielgröße – Prognose**

Die Endgröße betrug im Mittel  $164,57 \pm 4,61$  cm (SDS  $-1,94$ ; 151,50 – 172,5 cm;  $n=32$ ). Die Zielgröße lag bei  $172,18 \pm 4,54$  cm (SDS  $-0,85$ ; 158 – 181,5 cm;  $n=49$ ). Die mittlere Prognose nach Bayley und Pinneau(3), kurz vor Therapiebeginn im Alter von  $10,73 \pm 2,06$  (6,5-14,34 Jahre) ermittelt, betrug  $168,47 \pm 5,40$  cm (SDS  $-1,38$ ; 156,58 – 181,3 cm;  $n=31$ ) (vgl. Tab.7; Abb. 16 zeigt die 3 Parameter der einzelnen Patienten im Vergleich).

Betrachtet man nun die Differenz der Zielgröße bzw. der Prognose (bei Patienten mit ermittelter Endgröße) zu der Endgröße, so lagen beide Voraussagen signifikant unter der erreichten Endgröße.

Die Endgröße lag durchschnittlich 7,14 cm (SDS  $-1,03$ ;  $-12,5$  bis  $+3$  cm) unterhalb der Zielgröße ( $p=1,121 \cdot 10^{-8}$ ; signifikant). Die Zielgröße korreliert mit der Endgröße ( $r=0,74$ ; vgl. Abb.17).

Die mit der Endgröße verglichene Prognose lag im Mittel nur 3,85 cm (SDS  $-0,56$ ) unter der Prognose ( $p=0,0020$ ; signifikant), zeigte aber eine deutlich breitere Streuung

(-19,53 cm bis +10,57 cm). Der Korrelationskoeffizient ist mit  $r=0,15$  entsprechend niedrig (Abb.18). Die Genauigkeit der Prognose war nur bedingt vom Alter der Prognosestellung abhängig: die Korrelation des Alters bei Prognosestellung und der Differenz Endgröße/Prognose betrug  $r=0,33$  (Abb.19).

Tab.7: Übersicht Endgröße – Zielgröße - Prognose (Gesamtgruppe)

	Endgröße		Zielgröße		Prognose nach Bayley und Pinneau		Differenz Endgröße/ Zielgröße		Differenz Endgröße/ Prognose	
	[cm]	SDS	[cm]	SDS	[cm]	SDS	[cm]	SDS	[cm]	SDS
<b>Anzahl</b>	32	32	49	49	31	31	32	32	31	31
<b>Mittelwert</b>	<b>164,57</b>	<b>-1,94</b>	<b>172,18</b>	<b>-0,85</b>	<b>168,47</b>	<b>-1,38</b>	<b>-7,14</b>	<b>-1,03</b>	<b>-3,85</b>	<b>-0,56</b>
<b>SD</b>	4,61	0,67	4,54	0,65	5,40	0,78	3,22	0,46	6,58	0,95
<b>Minimum</b>	151,50	-3,83	158,00	-2,89	156,58	-3,10	-12,50	-1,80	-19,53	-2,82
<b>Maximum</b>	172,50	-0,80	181,50	0,50	181,34	0,48	3,00	0,43	10,57	1,53

### 3.1.7 Geburtsdaten – Endgröße

Wie die Diagramme im Anhang zeigen (Abb.20-22), korreliert die abhängig von der genetischen Zielgröße erreichte Endgröße (Differenz Endgröße/Zielgröße) nicht mit den Geburtsdaten. Sowohl Geburtslänge ( $r=-0,05$ ) und –gewicht ( $r=0,08$ ), als auch das Gestationsalter ( $r = -0,03$ ) hatten keinen Einfluss auf die Differenz Endgröße/Zielgröße. Nimmt man nun die absolute Endgröße (in SDS) und korreliert sie mit Geburtslänge, Geburtsgewicht und Gestationsalter ergibt sich ebenfalls kein eindeutiger Zusammenhang (Korrelation: Geburtslänge/Endgröße:  $r=-0,14$ ; Geburtsgewicht/Endgröße:  $r=0,15$ ; Gestationsalter/Endgröße:  $r=0,29$ ).

### 3.1.8 Therapiedaten – Endgröße

Korreliert man die Therapiedaten mit der Differenz von Endgröße/Zielgröße, zeigt sich, dass das Alter bei Therapiebeginn ( $r=0,13$ ) bzw. die Therapiedauer ( $r=0,05$ ) keinen eindeutigen Einfluss auf die Differenz von End- und Zielgröße hatten (vgl. Abb.23-24).

### 3.1.9 Laborparameter

#### 3.1.9.1. Wachstumsfaktoren

Vergleicht man die Wachstumsfaktoren aller Patienten vor der Behandlung, während der Behandlung und am Therapieende (Durchschnittsalter 10,94; 11,35 und 12,00 Jahre), ergibt sich folgendes Bild: IGF-I-SDS lag bei Therapiebeginn bei  $-1,31$ , während der Therapie, also 0,41 Jahre später, bei  $-0,74$  und am Therapieende (0,64 Jahre später) bei  $-0,43$ . Das heißt, IGF-I-SDS stieg während der Therapie kontinuierlich an, insgesamt um  $+0,89$ . Diese Veränderung von den Werten zu Beginn und während der Therapie ( $p=0,0078$ ) bzw. am Ende der Therapie ( $p=0,0004$ ) ist signifikant.

Die IGFBP3-SDS-Werte lagen am Anfang der Therapie bei  $+0,21$ , während der Behandlung bei  $+0,31$  und am Ende bei  $+0,48$ . Insgesamt ist das IGFBP3-SDS also um  $+0,27$  angestiegen, was aber nicht signifikant ist (Therapiebeginn/-ende:  $p=0,0744$ ; nicht signifikant).

Um oben gesagtes zu veranschaulichen wurden die absoluten IGF-I-Werte gegen das chronologische Alter (Abb.25) bzw. das Knochenalter (Abb.26) jeweils mit Perzentilenkurven aufgetragen. Daneben wurde IGF-I-SDS relativ zum Therapiebeginn dargestellt (Abb.27). Die absoluten IGFBP3-Werte wurden ebenfalls mit Perzentilenkurven gegen das Chronologische Alter aufgetragen (Abb.28) und IGFBP3-SDS relativ zum Therapiebeginn (Abb.29).

Um nicht nur einen Überblick über den Verlauf der Wachstumsfaktoren während der Therapie, sondern auch nach der Therapie zu bekommen, wurde jeweils 1 Wert vor, während und nach der Therapie untersucht. Die IGF-I-SDS vor und während der Therapie konnten bei 43 Patienten verglichen werden, sie lagen vorher bei durchschnittlich  $-1,32$  und während der Therapie bei  $-0,57$ , was einer signifikanten Steigerung entspricht ( $p=0,0001$ ) (vgl. Tab.8). Die Werte zu allen 3 Zeitpunkten konnten lediglich bei 14 Patienten ermittelt werden. Vor der Therapie lagen die IGF-I-SDS-Werte bei  $-1,55$  und stiegen während der Therapie auf  $-0,27$  an ( $p=4,16 \cdot 10^{-4}$ ; signifikant). Nach der Therapie fielen sie wieder auf  $-0,45$  ab ( $p=0,299$ ; nicht signifikant) (vgl. Tab.9).

Tab.8: IGF-I vor und während Therapie (Gesamtgruppe)

43 Patienten	vor Therapie		während Therapie	
	Alter [Jahre]	IGF-I-SDS	Alter [Jahre]	IGF-I-SDS
Mittelwert $\pm$ SD	10,82 $\pm$ 1,88	-1,32 $\pm$ 0,87	11,42 $\pm$ 1,86	-0,57 $\pm$ 0,95
Range	6,86 bis 14,34	-3,03 bis 0,50	7,80 bis 15,26	-2,29 bis 2,04

Tab.9: IGF-I im Therapieverlauf (Gesamtgruppe)

14 Patienten	vor Therapie		während Therapie		nach Therapie	
	Alter [Jahre]	IGF-I-SDS	Alter [Jahre]	IGF-I-SDS	Alter [Jahre]	IGF-I-SDS
Mittelwert	10,88	-1,55	11,43	-0,27	12,94	-0,45
SD	1,98	0,75	2,12	0,69	2,14	0,99
Minimum	8,32	-3,03	8,74	-1,14	10,06	-1,85
Maximum	14,34	-0,32	15,26	1,37	17,37	1,19

Die IGFBP3-SDS-Werte der 13 beobachteten Patienten lagen vor der Therapie bei +0,17 und stiegen während der Therapie nur geringfügig auf +0,22 an (nicht signifikant;  $p=0,1297$ ). Nach der Therapie war im Gegensatz zu den IGF-I-Werten ein Zuwachs zu beobachten, die Werte lagen nach der Therapie bei +0,57, dies ist ebenfalls nicht signifikant ( $p=0,1852$ ) (vgl. Tab.10).

Tab.10: IGFBP3 im Therapieverlauf (Gesamtgruppe)

n=13	vor Therapie		während Therapie		Nach Therapie	
	Alter [Jahre]	IGFBP3-SDS	Alter [Jahre]	IGFBP3-SDS	Alter [Jahre]	IGFBP3-SDS
Mittelwert	10,96	0,17	11,52	0,22	13,02	0,57
SD	2,04	0,72	2,18	0,87	2,21	1,05
Minimum	8,32	-0,67	8,74	-1,36	10,06	-1,02
Maximum	14,34	1,7	15,26	1,47	17,37	2,66

Die IGF-II Werte waren sehr inhomogen (vgl. Tab.11).

Tab.11: IGF-II im Therapieverlauf (Gesamtgruppe)

IGF-II SDS	Therapiebeginn	während Therapie	Therapieende
Anzahl	35	31	23
Mittelwert $\pm$ SD	-0,71 $\pm$ 1,65	-0,97 $\pm$ 1,32	-0,63 $\pm$ 1,13
Range	-4,85 bis 1,95	-4,8 bis 1,38	-3,09 bis 0,94

### **3.1.9.2 Schilddrüsenhormone**

Die meisten der 158 TSH-Werte lagen im Normbereich, im Mittel bei  $2,35 \mu\text{U/ml}$  ( $0,6-33,8 \mu\text{U/ml}$ ) (vgl. Abb.30). Im Vergleich zu den Herstellernormen waren 12 % der Werte erhöht, die meisten minimal. 3 Ausreißer waren zu beobachten, so überschritt Patient 22 den TSH-Normwert mit  $33,8 \mu\text{U/ml}$ , zeitgleich lagen T4 ( $8,0 \mu\text{g/dl}$ ) und fT4 ( $2,1 \text{ ng/dl}$ ) innerhalb der Norm, ebenso die Nachmessungen von TSH ( $2,2$  bzw.  $2,5 \mu\text{U/ml}$ ). Bei Patient 34 überschritt der TSH-Wert mit  $19,2 \mu\text{U/ml}$  die Norm (zeitgleich lag T4 ( $7,7 \mu\text{g/dl}$ ) und fT4 ( $2,6 \text{ ng/dl}$ ) innerhalb der Norm, die TSH-Nachmessungen lagen deutlich niedriger ( $4,5$  bzw.  $3,8 \mu\text{U/ml}$ ). Bei Patient 36 lag der TSH-Wert mit  $7,4 \mu\text{U/ml}$  über der Norm (T4 zeitgleich mit  $7,2 \mu\text{g/dl}$  innerhalb der Norm), die zuvor gemessenen TSH-Werte lagen mit  $4,6$  bzw.  $4 \mu\text{U/ml}$  minimal über der Norm bzw. mit  $2,3 \mu\text{U/ml}$  innerhalb der Norm.

Die 167 mal gemessenen T4-Werte lagen im Durchschnitt bei  $8,29 \pm 1,55 \mu\text{g/dl}$  ( $4,10$  bis  $14,80 \mu\text{g/dl}$ ) (vgl. Abb.31), dabei lagen 38 % der Werte unter den Herstellernormwerten, es gab jedoch keine Ausreißer. Die fT4-Werte betragen im Mittel  $1,63 \pm 0,42 \text{ ng/dl}$  ( $0,8$  bis  $2,6 \text{ ng/dl}$ ;  $n=28$ ) und lagen bis auf 4 minimale Abweichungen innerhalb des Normbereichs.

Bei allen Patienten konnte auf Basis der Schilddrüsenparameter und der völlig unauffälligen Klinik eine Hypothyreose ausgeschlossen werden.

### **3.1.9.3 Alkalische Phosphatase**

Die Alkalische Phosphatase (AP) wurde insgesamt 227-mal bestimmt. Setzt man die Werte in Bezug zum Therapiebeginn ergab sich eine Steigerung (vgl. Abb.32). Beim Vergleich der Werte vor und während der Therapie ( $n=46$ ; vgl. Tab.12) lagen sie vor der Therapie bei  $307 \pm 80 \text{ U/l}$  und stiegen während der Therapie auf  $406 \pm 99 \text{ U/l}$  an ( $p=6,090 \cdot 10^{-7}$ ; signifikant).

Bei 11 Patienten konnte man den Verlauf auch über die Behandlung hinaus verfolgen (vgl. Tab.13). Initial lag die AP bei  $337 \pm 116 \text{ U/l}$  (Alter 10,67 Jahre) und stieg während der Therapie auf  $408 \pm 119 \text{ U/l}$  an (Alter 11,27 Jahre). Nach der Therapie (Alter 12,48

Jahre, 1,2 Jahre später) lag die AP fast konstant bei  $410 \pm 151$  U/l ( $p=0,408$ ; keine signifikante Änderung während und nach der Therapie).

Tab.12: Alkalische Phosphatase (AP) vor und während der Therapie (Gesamtgruppe)

n=46	Vor Therapie		während Therapie	
	Alter [Jahre]	AP [U/l]	Alter [Jahre]	AP [U/l]
<b>Mittelwert / SD</b>	11,04 ± 1,89	<b>307 ± 80</b>	11,65 ± 1,85	<b>406 ± 99</b>
<b>Range</b>	6,86 bis 14,34	<b>196 bis 634</b>	7,80 bis 15,26	<b>244 bis 689</b>

Tab.13: Alkalische Phosphatase (AP) im Therapieverlauf (Gesamtgruppe)

n=11	vor Therapie		während Therapie		nach Therapie	
	Alter [Jahre]	AP [U/l]	Alter [Jahre]	AP [U/l]	Alter [Jahre]	AP [U/l]
<b>Mittelwert</b>	10,67	<b>337</b>	11,27	<b>408</b>	12,48	<b>411</b>
<b>SD</b>	1,68	<b>116</b>	1,69	<b>119</b>	1,86	<b>151</b>
<b>Minimum</b>	8,41	<b>203</b>	8,87	<b>244</b>	10,06	<b>225</b>
<b>Maximum</b>	13,12	<b>634</b>	13,72	<b>689</b>	15,83	<b>810</b>



## 3.2 Subgruppe KEV

### 3.2.1 Schwangerschaft und Geburt

Das Gestationsalter lag im Mittel bei  $40,11 \pm 0,78$  Wochen (39 bis 42 Wochen; n=9), die Geburtslänge bei  $50,63 \pm 2,62$  cm (SDS  $-0,02$ ; 46 – 54 cm; n=8). Die Patienten waren bei der Geburt durchschnittlich  $3245 \pm 485$  g schwer (SDS  $-0,27$ ; 2660-4350 g; n=11). Der Kopfumfang betrug im Mittel 34,25 (n=4). Eine Übersicht gibt Tabelle 14. Die Apgar-Werte konnten nur bei 2 Kindern ermittelt werden (8/8/10 und 10/10/10).

Tab.14: Geburtsdaten (Subgruppe KEV)

	Gestationsalter	Geburtslänge		Geburtsgewicht		Kopfumfang
	[Wochen]	[cm]	SDS	[g]	SDS	[cm]
<b>Anzahl</b>	9	8	8	11	11	4
<b>Mittelwert</b>	<b>40,11</b>	<b>50,63</b>	<b>-0,02</b>	<b>3245</b>	<b>-0,27</b>	<b>34,25</b>
<b>SD</b>	0,78	2,62	1,16	485	0,97	
<b>Minimum</b>	39	46	-2,08	2660	-1,44	32,5
<b>Maximum</b>	42	54	1,48	4350	1,94	37,0

### 3.2.2 Elterndaten und Zielgröße

Die Höhe der Eltern konnte in allen 11 Fällen ermittelt werden. Die Größe des Vaters betrug im Mittel  $172,66 \pm 4,62$  cm (168 – 184 cm), die der Mutter  $160,17 \pm 3,36$  cm (153,5 – 166,5 cm). Das Menarchealter der Mutter lag bei  $13,11 \pm 1,14$  Jahre (11,5 – 15 Jahre; n=9). Die aus den Elterngrößen errechnete Zielgröße betrug durchschnittlich  $172,92 \pm 3,29$  cm (169,15 bis 180 cm) bzw. SDS  $-0,74$  (-1,29 bis 0,28).

Tab.15: Elterndaten und Zielgröße (Subgruppe KEV)

	Größe Vater	Größe Mutter	Menarche	Zielgröße	Zielgröße-
	[cm]	[cm]	Mutter [J]	[cm]	SDS
<b>Anzahl</b>	11	11	9	11	11
<b>Mittelwert/SD</b>	$172,66 \pm 4,62$	$160,17 \pm 3,36$	$13,11 \pm 1,14$	$172,92 \pm 3,29$	$-0,74 \pm 0,48$
<b>Range</b>	168 bis 184	153,5 bis 166,5	11,5 bis 15	169,15 bis 180	-1,28 bis 0,28

### 3.2.3 Wachstum

Bei der Analyse der Wachstumsgeschwindigkeit (WG) im Therapieverlauf war ähnliches wie in der Gesamtgruppe zu beobachten (vgl. Tab.16), die WG stieg während der Therapie an, war nach Therapie jedoch altersabhängig. Vor der Therapie betrug die WG im Mittel  $4,07 \pm 0,53$  cm/Jahr (3,26 – 4,79 cm/Jahr; n=7) und stieg während der Therapie auf  $7,15 \pm 0,90$  cm/Jahr an (5,39 – 8,20 cm/Jahr; n=11). Nach der Therapie lag die WG bei  $7,48 \pm 2,44$  cm/Jahr (4,12 – 11,49 cm/Jahr; n=7). Wie bei der Gesamtgruppe ist die Änderung der WG vor und während der Therapie signifikant ( $p=4,802 \cdot 10^{-8}$ ), jedoch nicht während und nach der Therapie ( $p=0,373$ ). Eine Korrelation der Parameter mit dem Alter war angesichts der geringen Anzahl nicht sinnvoll.

Die Aussagen zum Körper-Masse-Index der Gesamtgruppe gelten auch für die Subgruppe KEV. Die einzelnen Durchschnittswerte lagen zu Beginn der Therapie bei  $16,19$  kg/m<sup>2</sup> (Alter 11,63 Jahre), während der Therapie bei  $16,77$  kg/m<sup>2</sup> (12,80 Jahre) und nach der Therapie bei  $17,31$  kg/m<sup>2</sup> (13,25 Jahre). Die Durchschnittswerte des KMI lagen im Bereich zwischen 25. und 50. Perzentile (vgl. Tab.17).

Tab.16: Wachstumsgeschwindigkeit (WG) im Therapieverlauf (Subgruppe KEV)

Zeit Beginn: Zeit [Monate] in Relation zum Behandlungsbeginn

[Mon] = Monate; [J] = Jahre

	Vor Therapie			während Therapie			Nach Therapie		
	Alter	Zeit Beginn	WG	Alter	Zeit Beginn	WG	Alter	Zeit Beginn	WG
	[J]	[Mon]	[cm/J]	[J]	[Mon]	[cm/J]	[J]	[Mon]	[cm/J]
<b>Anzahl</b>	7	7	7	11	11	<b>11</b>	7	7	7
<b>Mittelwert</b>	11,80	-0,04	<b>4,07</b>	12,23	7,07	<b>7,15</b>	13,05	19,69	<b>7,48</b>
<b>SD</b>	1,05	0,10	<b>0,53</b>	1,37	1,24	<b>0,90</b>	1,41	1,95	<b>2,44</b>
<b>Minimum</b>	10,02	-0,26	<b>3,26</b>	9,92	5,75	<b>5,39</b>	11,02	17,98	<b>4,12</b>
<b>Maximum</b>	13,15	0	<b>4,79</b>	14,53	9,63	<b>8,20</b>	15,08	22,98	<b>11,49</b>

Tab.17: Körper-Masse-Index (KMI) im Therapieverlauf (Subgruppe KEV)

Zeit Beginn: Zeit [Monate] in Relation zum Behandlungsbeginn

[Mon] = Monate; [J] = Jahre

	Vor Therapie			während Therapie			Nach Therapie		
	Alter	Zeit Beginn	KMI	Alter	Zeit Beginn	KMI	Alter	Zeit Beginn	KMI
	[J]	[Mon]	[kg/m <sup>2</sup> ]	[J]	[Mon]	[kg/m <sup>2</sup> ]	[J]	[Mon]	[kg/m <sup>2</sup> ]
<b>Anzahl</b>	11	11	<b>11</b>	11	11	<b>11</b>	9	9	<b>9</b>
<b>Mittelwert</b>	11,63	-0,02	<b>16,19</b>	12,80	13,99	<b>16,77</b>	13,25	22,63	<b>17,31</b>
<b>SD</b>	1,31	0,08	<b>1,64</b>	1,30	3,28	<b>1,98</b>	1,29	6,15	<b>2,00</b>
<b>Minimum</b>	9,41	-0,26	<b>14,26</b>	10,44	8,55	<b>14,58</b>	11,02	17,98	<b>14,56</b>
<b>Maximum</b>	13,82	0	<b>19,45</b>	14,53	18,87	<b>20,66</b>	15,08	34,78	<b>20,86</b>

### 3.2.4 Knochenalter

Das Knochenalter (KA) bei Therapiebeginn war gegenüber dem chronologischen Alter (CA) um  $2,43 \pm 0,67$  Jahre retardiert (0,3 Monate vor Therapiebeginn mit durchschnittlich 11,6 Jahren). Am Therapieende war das KA gegenüber dem CA nur noch um  $1,52 \pm 0,65$  Jahre retardiert, also 0,91 Jahre weniger (13,3 Monate nach Therapiebeginn, Alter 12,75 Jahre). Dies ist ebenso wie in der Gesamtgruppe statistisch signifikant ( $p=0,0020$ ) (vgl. Tab.18).

Tab.18: Differenz Chronologisches Alter / Knochenalter (Diff. CA/KA) vor und nach Therapie (Subgruppe KEV)

Zeit Beginn: Zeit [Monate] in Relation zum Behandlungsbeginn

	Vor Therapie			Nach Therapie		
	Alter	Zeit Beginn	Diff. CA/KA	Alter	Zeit Beginn	Diff. CA/KA
	[Jahre]	[Monate]	[Jahre]	[Jahre]	[Monate]	[Jahre]
<b>Mittelwert</b>	11,61	-0,27	<b>2,43</b>	12,75	13,33	<b>1,52</b>
<b>SD</b>	0,97	0,89	<b>0,67</b>	1,30	2,93	<b>0,65</b>
<b>Minimum</b>	9,41	-2,96	<b>1,32</b>	10,44	8,55	<b>0,40</b>
<b>Maximum</b>	13,82	0,00	<b>3,31</b>	14,53	18,41	<b>2,52</b>

### 3.2.5 Pubertätsentwicklung

Die Pubertätsentwicklung der Subgruppe KEV wich nur unwesentlich von der Gesamtgruppe ab, eine komplette Übersicht gibt Tabelle 19. Die initialen Pubertätsstadien wurden im Mittel etwa mit 13 Jahren erreicht (Pubic Hair (PH) 2 mit 13,00 Jahren (n=9), Genitalstadium G 2 mit 12,73 Jahren (n=10), ein Gesamthodenvolumen >8 ml mit 12,82 Jahren (n=8) und ein Testosteron >20 ng/dl mit 12,64 Jahren (n=6).

Wurde nun das Alter bei Therapiebeginn (Mittelwert 11,64 ± 1,31 Jahre) bzw. die Therapiedauer (Mittelwert 13,73 ± 3,29 Monate) mit dem Alter korreliert, an welchem erstmals das Genitalstadium G2 erreicht wurde (Alter G2), zeigte sich eine Korrelation des Pubertätsbeginns mit dem Therapiebeginn: r=0,96 (vgl. Abb.34). Die Therapiedauer korrelierte nicht mit dem Pubertätsbeginn: r=0,09 (vgl. Abb.33).

Wurde die Differenz von End- und Zielgröße mit dem Alter G2 verglichen, zeigte sich eine schwache, aber im Vergleich zur Gesamtgruppe deutliche Korrelation mit r=0,60 (vgl. Abb.35).

Tab.19: Übersicht Pubertätsentwicklung (Subgruppe KEV)

PH: Pubic Hair; G: Genitalstadium nach Tanner 1962(62)

	Alter [Jahre] bei der erstmaligen Diagnose				Alter [Jahre] bei Therapiebeginn	Therapiedauer [Mon]
	PH 2	G 2	Hodenvolumen >8 ml	Testosteron >20 ng/dl		
<b>Anzahl</b>	9	10	8	6	11	11
<b>Mittelwert</b>	<b>13,00</b>	<b>12,73</b>	<b>12,82</b>	<b>12,64</b>	<b>11,64</b>	<b>13,73</b>
<b>SD</b>	0,99	1,19	1,06	1,23	1,31	3,29
<b>Minimum</b>	11,61	11,02	11,61	11,02	9,41	9
<b>Maximum</b>	14,53	14,53	15,08	14,47	13,82	18

### 3.2.6 Endgröße – Zielgröße - Prognose

Die folgenden Parameter wurden bei allen 11 Patienten der Subgruppe KEV erhoben (Tab.20). Die Endgröße betrug im Mittel 164,07 ± 3,99 cm (SDS -2,02; 160 – 171,3 cm).

Im Vergleich dazu lag die Zielgröße bei 172,91 cm (SDS -0,74 SD; 169,1 – 180,0 cm), also 8,84 cm oder -1,28 SD über der erreichten Endgröße, was signifikant ist ( $p=8,759 \cdot 10^{-6}$ ). Die Zielgröße korrelierte mit der Endgröße:  $r=0,82$  (vgl. Abb.36).

Die mittlere Prognose nach Bayley und Pinneau (kurz vor Therapiebeginn im Alter von  $11,61 \pm 0,97$  Jahren gestellt) betrug  $166,51 \pm 5,50$  cm (SDS -1,66; 156,6 – 174,9 cm). Die Endgröße lag also im Durchschnitt nur 2,44 cm bzw. in SDS ausgedrückt -0,35 unter der Prognose, was keiner signifikanten Abweichung entspricht ( $p=0,125$ ). Die Prognose korrelierte mit der Endgröße deutlich geringer ( $r=0,57$ ; vgl. Abb.37) als die Zielgröße mit der Endgröße ( $r=0,82$ ).

Tab.20: Übersicht Endgröße – Zielgröße - Prognose (Subgruppe KEV)

	Endgröße		Zielgröße		Prognose Bayley/ Pinneau (3)		Differenz Endgröße/ Zielgröße		Differenz Endgröße/ Prognose	
	[cm]	SDS	[cm]	SDS	[cm]	SDS	[cm]	SDS	[cm]	SDS
<b>Mittelwert</b>	<b>164,07</b>	<b>-2,02</b>	<b>172,91</b>	<b>-0,74</b>	<b>166,51</b>	<b>-1,66</b>	<b>-8,84</b>	<b>-1,28</b>	<b>-2,44</b>	<b>-0,35</b>
<b>SD</b>	3,99	0,58	3,30	0,48	5,50	0,79	2,31	0,33	4,62	0,67
<b>Minimum</b>	160,00	-2,60	169,10	-1,29	156,58	-3,10	-12,00	-1,73	-13,43	-1,94
<b>Maximum</b>	171,30	-0,97	180,00	0,28	174,93	-0,45	-4,60	-0,66	3,42	0,49

### 3.2.7 Therapiedaten – Endgröße

Bezieht man die Therapiedauer auf die Differenz von End- und Zielgröße ergab sich kein eindeutiger Zusammenhang ( $r=0,36$ ), ebenso hinsichtlich des Alters bei Therapiebeginn und der Differenz Endgröße/Zielgröße ( $r=0,39$ ) (vgl. Abb.38-39).

### 3.2.8 Geburtsdaten – Endgröße

Die Geburtsdaten, auf die Differenz von End- und Zielgröße bezogen, wiesen keine oder eine nur sehr geringe Korrelation auf (Gestationsalter  $r=-0,17$ ; Geburtslänge  $r=0,28$ ; Geburtsgewicht  $r=0,16$ ).

### 3.2.9 Laborparameter

Die Wachstumsfaktoren zeigen einen der Gesamtgruppe ähnlichen Verlauf und sind in Tabelle 21 dargestellt.

Tab.21: Wachstumsfaktoren im Therapieverlauf (Subgruppe KEV)

Therapie	IGF-I-SDS			IGF-II-SDS			IGFBP3-SDS		
	Beginn	Während Therapie	Ende	Beginn	Während Therapie	Ende	Beginn	Während Therapie	Ende
Anzahl	7	10	11	8	9	7	10	10	11
Mittelwert	-1,25	-0,68	-0,10	-0,57	-0,76	-0,11	0,55	0,96	1,22
SD	0,51	0,76	1,09	0,94	1,24	0,84	0,49	0,79	0,47
Minimum	-1,97	-2,29	-2,85	-2,09	-2,74	-1,42	-0,35	-0,26	0,69
Maximum	-0,39	0,13	1,02	0,37	0,86	0,87	1,22	1,85	2,09

### 3.3 Oxandrolon Nebenwirkungen

Der Pubertätsbeginn korrelierte eng mit dem Therapiebeginn (vgl. Kap. 3.1.5 und 3.2.5). Ist dieser pubertätsinduzierende Effekt bei Jugendlichen durchaus erwünscht, gilt er bei den jüngeren Kindern als unerwünschte Arzneimittelwirkung. Als mögliche Nebenwirkung ist also die Pubertätsinduktion zu diskutieren.

Die überproportionale Beschleunigung des Knochenalters im Vergleich zum chronologischen Alter während der Therapie (vgl. Kapitel 3.1.4 und 3.2.4) ist als pubertätsinduzierender Faktor zu werten und somit bei den jüngeren Kindern ebenfalls eine mögliche schwerwiegende Nebenwirkung.

## 4 Diskussion

### 4.1 Methoden

Die Daten der vorliegenden Studie wurden bis auf die Nachuntersuchungen retrospektiv aus den Patientenakten erhoben. Daraus resultierte, dass die Daten nicht überprüfbar waren und die verschiedenen klinischen und laborchemischen Parameter in den Akten nicht immer lückenlos dokumentiert waren. Das unterschiedliche Therapieregime war auch von Nachteil. Prinzipiell ist eine prospektive doppelblinde und placebokontrollierte Studie der retrospektiven Datensammlung immer überlegen.

In letzter Zeit gab es Hinweise für schwerwiegende Nebenwirkungen der Oxandrolontherapie. So berichteten Doeker et al.(19) von einem Jungen, bei dem wahrscheinlich eine frühe Pubertät durch Oxandrolon induziert wurde. Ob ähnliches auch bei den Tübinger Patienten zu beobachten war, insbesondere auch die Frage, ob dies gravierende Auswirkungen auf die Endgröße hatte, soll zuerst anhand der vorliegenden retrospektiven Studie geklärt werden, bevor eine größere Zahl von Patienten in prospektiven Studien therapiert wird.

Untersucht werden sollte, ob die Oxandrolontherapie einen negativen, keinen oder positiven Einfluss auf die Endgröße hatte oder ob die geringe Endgröße durch den idiopathischen Kleinwuchs bedingt war.

Bei den 51 behandelten Jungen mit idiopathischem Kleinwuchs konnten andere Erkrankungen ausgeschlossen werden. Insbesondere ein Wachstumshormonmangel konnte mit der Untersuchung der Wachstumsfaktoren zuverlässig ausgeschlossen werden. Trotz der unterschiedlichen Therapieparameter bezüglich Therapiebeginn und Therapiedauer wurden die Patienten zu einer Gesamtgruppe zusammengefasst, um eine möglichst breite Datenbasis zu erhalten. Zusätzlich wurde eine Subgruppe mit Patienten, die die strengen Kriterien einer Konstitutionellen Entwicklungsverzögerung (KEV) erfüllten, gebildet, auch deswegen, weil viele Studien Patienten mit KEV beschrieben.

Die Daten zur Schwangerschaft und Geburt konnten nicht immer dem Mutterpass entnommen werden, was die Angaben teilweise unsicher machte. Problematisch war auch die Erfragung der Elterngrößen, da meistens nur ein Elternteil, vor allem die

Mutter, mit in der Sprechstunde war und somit gemessen werden konnte. Die Berechnung der Zielgröße entspricht der gängigen Methode nach Tanner 1978(63).

Die Erhebung der Wachstumsdaten in der endokrinologischen Sprechstunde erfolgte professionell und zuverlässig. Die Knochenalterbestimmung nach Greulich und Pyle(25) entspricht dem gängigen Standard. Es ist bekannt, dass das Knochenalter mit dieser Methode systematisch um ca. 6 Monate überschätzt wird. Um einen systematischen Fehler auszuschließen, wurden alle Röntgenbilder nachbefundet. Weil das Knochenalter bei Behandlungsbeginn als Grundlage der Endgrößenprognose nach Bayley und Pinneau(3) diente, wurden diese Bilder zusätzlich von einem anderen Untersucher ohne Kenntnis der Patientendaten befundet.

Im Hinblick auf die Pubertätsentwicklung ließen sich nicht alle Parameter durchgehend erfassen, der Vergleich der einzelnen Parameter minimierte den Fehler einer falschen Beurteilung des Pubertätsbeginns jedoch, auch ließ die Vielzahl der einzelnen Angaben eine zeitnahe Erfassung des Pubertätsbeginns zu. Die in der Sprechstunde beobachtete Entwicklung des Genitale und der Schambehaarung wurden durch die laborchemischen Bestimmungen von Testosteron (und ergänzend DHEA-S) bestätigt.

Die Größenprognose nach Bayley und Pinneau(3) ist eine unter pädiatrischen Endokrinologen weit verbreitete Methode. Der Problematik des unterschiedlichen Lebensalters bei der Prognose der Endgröße nach Bayley und Pinneau wurde dergestalt Rechnung getragen, dass dieser Einfluss mit der Korrelation des Alters bei Prognosestellung mit der Differenz von Endgröße/Prognose transparent gemacht wurde. Von den zur Nachuntersuchung eingeladenen Patienten kamen 35 von 51. Den übrigen, nicht unbekannt verzogenen, wurde eine Anleitung zur Selbstmessung zugesandt, was aufgrund der Unüberprüfbarkeit der Daten problematisch war. In Studien (Heaney und Ryan(52), Stewart(60)) wurde allerdings eine gute Übereinstimmung zwischen Selbstmessung und der tatsächlichen Größe gefunden. 4 Patienten antworteten nicht, wobei die Gründe offen blieben.

Die Bestimmung der Endgröße war bezüglich der Aussage eines Knochenalters  $\geq 17$  Jahre (n=23) bzw. eines Wachstums kleiner 1 cm/Jahr (n=1) zuverlässig, weniger bei einem Alter  $>20$  Jahre (n=3) oder der Angabe "nicht mehr gewachsen" bei der Selbstmessung (n=5). Auch in diesem Fall handelte es sich um die Minderheit.



Die Indikationsstellung der Oxandrolontherapie bei idiopathischem Kleinwuchs aufgrund psychosozialer Probleme ist Usus (vgl. Kap. 4.14 Therapieempfehlungen und die Studien von Bassi et al.(2), Joss et al.(34) und Hochberg und Korman(30). Eine durchschnittliche Oxandrolon-Dosis von 0,049 mg/kg/d gilt als niedrige Dosis. Beispielsweise bezeichneten Bassi et al.(2), eine Dosis von 0,125 mg/kg/d, Joss et al.(34) 0,12 mg/kg/d als Low-Dose-Therapie, in den aktuellen Lehrbüchern wird eine Dosis von 0,1 mg/kg/Tag, (Kiess(35)) bzw. 0,05 mg/kg/Tag (Stolecke(61)) empfohlen.

Die statistischen Methoden sind Standard-Methoden und wurden in der Mehrzahl der Studien zu diesem Thema angewandt.

Die Methode der Laboranalyse entsprach den damals gängigen Standards, insbesondere bezüglich der Wachstumsfaktoren sei auf die in Kapitel 2.2.10 angegebene Literatur verwiesen.

#### **4.2 Übersicht Studien zur Oxandrolontherapie**

Wenige Studien beschrieben die Endgröße der behandelten Patienten. Die Mehrzahl der Arbeiten analysierten die kurzfristigen Auswirkungen der Oxandrolontherapie, insbesondere die Auswirkungen auf die Wachstumsgeschwindigkeit, Entwicklung des Knochenalters und auf die Pubertät. Sehr oft wurden auch die Veränderungen der Endgrößenprognose vor und nach Therapie beschrieben, im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit interessierte jedoch nur der Vergleich von Prognose, Zielgröße und Endgröße. Die im Folgenden beschriebenen Patienten waren allesamt Jungen, außer 1 Mädchen in der Studie von Jackson et al.(33). Die Indikation zur Oxandrolontherapie wurde nach Ausschluss anderer Erkrankungen aufgrund massiver psychosozialer Probleme gestellt. Tabelle 22 zeigt die Grundbehandlungsdaten der Langzeitstudien mit ermittelter Endgröße, Tabelle 23 die der sonstigen Studien zur Oxandrolontherapie.

Tab.22: Langzeitstudien zur Oxandrolontherapie

KEV: Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung

PP: präpubertäre Patienten

P: pubertäre Patienten

Studie	Anzahl Patienten	Therapiebeginn [Jahre] Mittelwert (Range)	Therapiedauer [Monate] Mittelwert (Range)	Durchschn. Oxandrolon-Dosis	Behandlungsindikation / Bemerkungen
Bassi et al.(2)	11	12,8	(6-12)	0,125 mg/kg/d	KEV / retrospektive Studie, 11 Kontrollpatienten
Joss et al.(34)	A: 16 B: 11	A: 11,5 B: 10,8	A: 12 B: 12	A: 0,12 B: 0,22 mg/kg/d	KEV / prospektive Studie, präpubertäre Patienten, 13 Kontrollpatienten
Tse et al.(65)	40	14,8 (10,8-16,8)	(3-12)	1,25 / 2,5 mg/Tag im Wechsel	KEV / problematische Endgrößendefinition (*)
Schroor et al.(53)	PP : 4 P: 14	PP: 14,6 P: 14,0	(30-57)	2,5 mg/Tag	KEV / retrospektive Studie; 9 Kontrollpatienten (Alter: 15,1 Jahre)

(\*) Endgröße definiert als Wachstumsgeschwindigkeit <0,5 cm/Jahr oder wenn nicht evaluierbar oder Größe 3 Jahre nach Therapie (kein Angabe der jeweiligen Anzahl)

Tab.23: Kurzzeitstudien zur Oxandrolontherapie

KEV: Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung

Studie	Anzahl Patienten	Therapiebeginn [Jahre] Mittelwert (Range)	Therapiedauer [Monate] Mittelwert (Range)	Oxandrolon-Dosis	Behandlungsindikation / Bemerkungen
Hochberg und Korman(30)	19	(6,6-15,3)	12,5	0,1 mg/kg/d	Kleinwuchs
Jackson et al.(33)	8 Jungen, 1 Mädchen	10,75 (8,5-14,8)	13 (7-19)	0,25 mg/kg/d	KEV / präpubertäre Patienten, 2 Behandlungsperioden
Marti-Henneberg et al.(40)	9	(11,2-13,3)	(6-33)	0,1 mg/kg/d	Konstitutioneller Kleinwuchs / (*), 8 Kontrollpatienten
Moore et al.(41)	130	(4-17)	Bis 48	bis 0,25 mg/kg/d	unkomplizierter Kleinwuchs (**)
Papadimitriou et al.(44)	46	11,9 (9,0-14,0)	10,8 (2,4-43,2)	0,05 (0,03 -0,18) mg/kg/d	KEV / Therapie bis Hodenvolumen 4 ml oder „zufriedenstellende Größenzunahme“
Stanhope und Brook(57)	24	14,8	(3-6)	2,5 mg / Tag	KEV / Pubertäre Patienten; Therapieziel: Wachstumsspurtriggern
Stanhope et al.(58).	19	14,4	3	0,072 mg/kg/d	KEV / pubertäre Patienten; (***)

(\*) Therapie bis zum Erreichen des Wachstumsspurts

(\*\*) Oberbegriff für Konstitutionellen Kleinwuchs und/oder verzögerte Entwicklung; Die Daten werden nach Altersgruppen bezogen auf das chronologische und Knochenalter ausgewertet.

(\*\*\*) doppelblinde, placebokontrollierte Studie, 10 Patienten wurden zuerst behandelt, nach 3 Monaten wurden die 9 Kontroll-Patienten ebenfalls mit Oxandrolon behandelt

### **4.3 Schwangerschaft und Geburt**

Insgesamt waren die erhobenen Daten zu Schwangerschaft und Geburt unauffällig. Ein mittleres Gestationsalter von 39,7 Wochen ist normal. Die Geburtslänge und das Geburtsgewicht lagen allerdings etwas unter der Norm mit SDS  $-0,37$  bzw.  $-0,38$ . Dies steht im Gegensatz zu den Literaturangaben, dass Kinder mit Konstitutioneller Entwicklungsverzögerung eine "normale" Geburtslänge und ein "normales" Geburtsgewicht haben (Bierich1992(5). LaFranchi et al.(36) verweisen lediglich auf eine "normale" Geburtslänge ohne nähere Definition. Die von Ranke et al. 1982(49) untersuchten Jungen mit KEV hatten eine Geburtslänge von  $50,4 \pm 3,3$  cm (n=65) und ein Geburtsgewicht von  $3211 \pm 515$  g (n=74). Dies entspricht ziemlich genau den Werten der Subgruppe KEV, die Geburtsdaten der Gesamtgruppe lagen etwas darunter. Man muss die Möglichkeit erwähnen, dass die Standards für unsere Population nicht genau zutreffen und daher die kleinen Differenzen kommen (die Standards basieren auf Daten Schweizer Kinder nach Prader et al.(46).

Bei den Tübinger Patienten waren die Schwangerschaftskomplikationen (2 EPH-Gestosen) bzw. die Geburtskomplikationen (1 perinatale Asphyxie bei Plazentainsuffizienz) nicht gehäuft.

### **4.4 Elterndaten und Zielgröße**

Die Zielgröße lag, wie bei Patienten mit der Komponente eines familiären Kleinwuchs zu erwarten, unter dem Bevölkerungsdurchschnitt bei SDS  $-0,85$ . Die mittlere Elterngröße lag bei 165,7 cm. Im Vergleich dazu waren die Eltern der von Marti-Henneberg et al.(40) behandelten französischen Patienten im Mittel 162,1 cm groß.

### **4.5 Wachstum**

Die in Kapitel 3.1.3 und 3.2.3 beschriebene Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit (WG) unter Oxandrolontherapie wird fast ausnahmslos auch in der Literatur beschrieben. Die WG vor der Therapie, die unabhängig vom Alter auf ähnlichem Niveau war, stieg unter der im Vergleich zu anderen Behandlungsregimes relativ niedrigen Oxandrolondosis (vgl. Dosisangaben in Tab. 22 und 23) signifikant an, was

wiederum die in der Literatur gemachten Angaben belegt, dass die Steigerung der Wachstumsgeschwindigkeit nicht dosisabhängig ist (z.B. vergleichende Studie von Joss et al.(34). Die folgende Tabelle 24 gibt einen Überblick über die Entwicklung der WG unter Oxandrolontherapie in der Literatur. „Tübinger Patienten“ bezeichnet die Gesamtgruppe der in dieser Studie untersuchten Patienten.

Tab.24: Wachstumsgeschwindigkeit (WG) in der Literatur

SD: Standardabweichung

K: unbehandelte Kontrollgruppe; PK: Placebo-Kontrollgruppe;

LD: Low-Dose-Therapie; HD: High-Dose-Therapie; Dosisangaben vgl. Tab. 22 und 23

Studie	WG vor Therapie [cm/Jahr] Mittelwert ± SD (Range)	WG während Therapie [cm/Jahr] Mittelwert ± SD (Range)	WG nach Therapie [cm/Jahr] Mittelwert ± SD (Range)
Tübinger Patienten	4,50 ± 0,84	7,47 ± 1,35	6,90 ± 2,09
Bassi et al.(2)	4,2 ± 0,4 K: 4,5 ± 0,5	9,0 ± 0,8 K: 4,5 ± 0,5	
Hochberg und Korman(30)	4,46 ± 0,57	8,74 ± 1,31	6,14 ± 1,81
Jackson et al.(33)	4,3 ± 1,4	7,4	
Joss et al.(34)	LD: 4,0 ± 0,8 HD: 4,3 ± 0,7 K: 4,2 ± 0,6	LD 8,6 ± 0,9 HD: 8,9 ± 0,9 K: 4,2	LD: 7,6 ± 1,5 HD: 6,2 ± 1,7
Marti-Henneberg et al.(40)	4,0 ± 0,8 K:4,4 ± 0,8	6,0 ± 1,0 K: 5,0 ± 1,6	
Papadimitriou et al.(44)	4,0 ± 1,0	7,5 ± 1,2	7,6 ± 2,2 (bei fortgeschrittener Pubertät)
Stanhope und Brook(57)	3,7 (0,8-5,5)	8,1 (5,9-13,1)	7,4 (4,3-10,9)
Stanhope et al.(58)	4,5 PK: 5,1	9,6 PK: 5,2	8,6 PK: 8,6 (nach Umstellung auf Oxandolon)

Bei der großen Gruppe der Patienten (n=130) von Moore et al.(41) ließ sich die WG durch die Therapie insgesamt steigern. Bei genauerer Analyse zeigte sich, dass 8%, v.a. aus der Gruppe der 13-17-Jährigen, nicht auf die Therapie ansprachen. Die WG stieg in dieser Altersgruppe im Vergleich zu den 4-9-Jährigen bzw. 10-12-Jährigen weniger stark an.

Interessant sind die Ergebnisse von Marti-Henneberg et al.(40). Die WG stieg sowohl bei den behandelten als auch bei den unbehandelten Patienten an (vgl. Tab.24), der Unterschied der beiden Gruppen bezogen auf das chronologische Alter war nicht signifikant. Zu diskutieren ist, ob die Jungen gleichzeitig in den pubertären Wachstumsspurt kamen.

Bei den Tübinger Patienten zeigte sich nach der Therapie, wie zu erwarten, ein differenziertes Bild. Die WG ist altersabhängig, d.h. bei den jüngeren Patienten sank die WG wieder, die der älteren blieb auf hohem Niveau, weil sich der pubertäre Wachstumsspurt anschloss (ähnliches beobachteten auch Stanhope und Brook(57) und Papadimitriou et al.(44).

Die Therapie hatte keinen Einfluss auf den Körper-Masse-Index (KMI), die Durchschnittswerte bewegten sich zwischen der 25. und 50. Perzentile. Dies entsprach auch der verminderten Größe. In der Literatur finden sich keine Angaben zum KMI bei behandelten Patienten.

#### **4.6 Knochenalter**

Die bei den Tübinger Patienten beobachtete Akzeleration des Knochenalters (KA) im Vergleich zum Chronologischen Alter (CA) (Differenz CA/KA vor der Therapie 2,39 Jahre, nach der Therapie 1,71) wird in der Literatur teilweise bestätigt. Teilweise wurde auch die Beobachtung gemacht, dass die Therapie keinen Einfluss auf die Differenz von CA und KA hat.

Bei den von Bassi et al.(2) behandelten Patienten sank die Differenz von CA/KA signifikant während der Therapie (vor Therapiebeginn 2,2 Jahre, nach Therapie 1,2 Jahre). Im Gegensatz dazu zeigten die unbehandelten Jungen nur einen geringen, nicht signifikanten Rückgang von 2,5 auf 2,2 Jahre im selben Zeitraum.

Joss et al.(34) gaben die SDS-Werte des KA an, die vor Therapie bei  $-1,7$  (Low-Dose-Gruppe; Dosisangaben vgl. Tab.22) bzw. bei  $-1,6$  (High-Dose-Gruppe) lagen, am Ende der Therapie jedoch deutlich darüber ( $-1,0$  bzw.  $-0,8$ ). Dieser Trend war auch nach Therapie weiter festzustellen (nach weiteren 6 Monaten  $-0,6$  bzw.  $-0,4$ ). Die SDS-Werte der Kontrollgruppe schwankten nur unwesentlich ( $-1,5$  bei Beobachtungsbeginn,  $-1,4$  nach 12 Monaten). Bei Hochberg und Korman(30) wurde die Retardierung des KA nicht angegeben, allerdings wurde berichtet, dass die jährliche KA-Akzeleration (vor der Therapie  $0,98$  Jahre/Kalenderjahr) während der Therapie zunahm ( $1,90$  Jahre/Kalenderjahr). Jackson et al.(33) berichteten über eine im Therapiezeitraum signifikante Zunahme des KA um durchschnittlich 45 Monate in 26 Kalendermonaten, bei einem initial um  $3,25$  Jahre retardierten Knochenalter.

Moore et al.(41), die den Quotienten aus Höhenalter und Knochenalter berechneten, beschrieben bei 37 Patienten eine Zunahme und bei 22 Patienten eine Abnahme dieses Quotienten. Bei 2 Patienten führte die massive Zunahme des KA (ohne dass diese quantifiziert wurde) zum Therapieabbruch und wurde ausdrücklich als Nebenwirkung bezeichnet. Die überproportionale Zunahme des KA bei den anderen Patienten wurde unterschiedlich erklärt, aber nicht als Nebenwirkung beschrieben (Erklärung: bereits vor der Therapie beobachtbarer Trend ( $n=5$ ) / einsetzende Pubertät ( $n=5$ ) / späte Phase der Pubertät ( $n=4$ ) / KA-Akzeleration in der Therapiepause ( $n=2$ ) / bereits vor der Therapie erhöhtes KA im Vergleich zum Höhenalter ( $n=4$ ) / vorübergehender Effekt ( $n=1$ ).

Gegenteiliges berichteten Stanhope und Brook(57): die Akzeleration des KA der behandelten Patienten war nicht signifikant. Der Quotient aus Höhen- und Knochenalter änderte sich bei den Patienten von Papadimitriou et al.(44) während der Therapie nicht signifikant, ebenso wie bei Schroor et al.(53). Die Patienten von Marti-Henneberg et al.(40) wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe keine signifikante Zunahme des KA auf, allerdings war sie bei 2 behandelten Kindern auffällig, ohne dass dies einen signifikanten Einfluss auf die Gesamtgruppe hatte.

Die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien bezüglich der KA-Akzeleration sind nicht eindeutig zu erklären, es lässt sich insbesondere nicht erkennen, dass ein bestimmtes Therapieregime (Therapiealter oder -dauer, Oxandrolondosis) zur Akzeleration des KA führte. Die Autoren, die über differenzierte Ergebnisse berichteten (Moore et al.(41),

Marti-Henneberg et al.(40)), legten keine genauen Daten zum Therapieregime der einzelnen Patienten vor. Festzustellen bleibt, dass eine überproportionale Akzeleration des KA im Vergleich zum CA auftreten kann und in Einzelfällen als schwerwiegende Nebenwirkung zu betrachten ist. Ist die Akzeleration des KA nur geringfügig und korrespondiert sie mit dem erreichten Zugewinn an Höhe ist sie als normale Wirkung zu betrachten.

#### **4.7 Pubertätsentwicklung**

Wie in Kapitel 3.1.5 gezeigt wurde, erreichten die Tübinger Patienten die Pubertät mit ca. 13 Jahren. Die einzelnen zur Pubertätsentwicklung erhobenen Parameter korrespondierten gut miteinander. Auffällig war die enge Korrelation des Therapiebeginns mit der Pubertätsentwicklung ( $r=0,90$  bei der Gesamtgruppe,  $r=0,96$  bei der Subgruppe KEV). Es kann sich um eine Koinzidenz handeln, da der Kleinwuchs dieser Kinder besonders deutlich kurz vor der Pubertät ist, wenn andere Kinder eventuell schon rasch wachsen. Die in der vorliegenden Studie gemachten Beobachtungen lassen jedoch auch die Hypothese zu, dass die Pubertät durch die Oxandrolontherapie induziert wurde. Die Pubertätsinduktion ist im Adoleszentenalter erwünscht, bei jüngeren und noch sehr kleinen Kindern jedoch als schwerwiegende Nebenwirkung zu betrachten und steht im Gegensatz zur Aussage, dass Oxandrolon eine geringe androgene Potenz hat (vgl. Kap. 2.4.2). In der Literatur finden sich vereinzelt Hinweise auf eine mögliche frühe Pubertätsinduktion durch Oxandrolon. Neben der von Doeker et al.(19) vermuteten Induktion der Pubertät bei einem mit Oxandrolon behandelten Jungen (Therapiebeginn 6,25 Jahre), berichteten auch Moore et al.(41) bereits 1976 vom Pubertätsbeginn eines 7-jährigen Jungen (Peniswachstum und Auftreten von Schambehaarung, ohne dass jedoch der weitere Verlauf beschrieben wurde).

Bei den Tübinger Patienten hatte die Therapiedauer keinen signifikanten Einfluss auf den Pubertätsbeginn (Korrelation Gesamtgruppe  $r=0,06$ , Subgruppe KEV  $r=0,09$ ). Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der frühen Pubertät und der Differenz von Endgröße und Zielgröße ließ sich in der Gesamtgruppe ebenfalls nicht feststellen. In der



Subgruppe KEV korrelierte der Pubertätsbeginn allerdings mit der Differenz von Endgröße/Zielgröße ( $r=0,60$ ). Aufgrund der geringen Anzahl der beobachteten Patienten lassen sich daraus keine eindeutigen Schlüsse ziehen, allerdings kann auch durchaus ein Zusammenhang zwischen der vermutlich früh induzierten Pubertät und der (um die Zielgröße korrigierten) Endgröße bestehen. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang auch, dass nicht alle Patienten die Endgröße erreicht hatten (insbesondere steht diese noch bei Patient 45 aus, der nach einer frühzeitigen Behandlung mit Oxandrolon das Pubertätsstadium G2 mit 7,8 Jahren erreicht hatte).

In der Literatur fanden sich unterschiedliche Angaben zum Einfluss der Oxandrolontherapie auf die Pubertätsentwicklung. Bei den von Joss et al.(34) therapierten Patienten ( $n=27$ ; Alter bei Therapiebeginn 11,5 bzw. 10,8 Jahre, alle präpubertär) erreichten 16 Patienten im Laufe der Therapie die Pubertät, definiert als ein Einzelhodenvolumen  $>5$  ml ( $n=5$ ), Pubertätsstadium PH2 ( $n=6$ ) oder PH3 ( $n=5$ ). Ein Peniswachstum wurde nicht beobachtet. Es wurde nicht berichtet, ob die Oxandrolondosis eine Rolle spielte. Die unbehandelten Kontrollpatienten blieben im Gegensatz dazu bei einem initialen Alter von 11,7 Jahren in den folgenden 12-18 Monaten präpubertär. Alle von Tse et al.(65) beschriebenen Patienten waren bei Therapiebeginn pubertär (G2:  $n=37$ ; G3:  $n=3$ ). Die Progression von Stadium G 2 bis G 4 wurde durch die Therapie im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant beschleunigt. Hochberg und Korman(30) berichteten, dass die Penis-Länge innerhalb eines Jahres (Therapiebeginn 11,3 Jahre) signifikant um 2,82 cm zunahm, die Testes-Länge um 0,77 cm. Die Entwicklung der Scham-Behaarung bei den jüngeren Patienten wurde nicht beschleunigt, ebenso wenig wurde der pubertäre Wachstumsspur induziert. Die Pubertätsentwicklung wurde bei Moore et al.(41) nicht explizit beschrieben, allerdings wurde als Nebenwirkung die Pubertätsentwicklung (Penisverlängerung und Schambehaarung) eines 7-jährigen Jungen beobachtet, auch wurde allgemein von vermehrten Erektionen, Vergrößerung des Penis und vermehrter Schambehaarung bei einigen Patienten berichtet, ohne dass dies quantifiziert wurde.

Im Gegensatz dazu erreichten sowohl die therapierten als auch die Kontrollpatienten von Bassi et al.(2) die Pubertät mit 13,1 Jahren (Therapiebeginn 12,8 Jahre). Bei Marti-

Henneberg et al.(40) wurden die Pubertätsstadien nach Tanner von behandelten und unbehandelten Patienten im gleichen Alter erreicht (P2 mit 13,5 Jahren, P3 mit 14 Jahren und P4 mit 15 Jahren). Interessant ist, dass das Hodenvolumen bei den behandelten Patienten bezogen auf das Pubertätsstadium signifikant geringer war, ohne dass die Autoren eine genauere Erklärung für dieses Phänomen abgeben. Papadimitriou et al.(44) bezeichneten die Pubertätsentwicklung ihrer Patienten als ununterscheidbar von der Gesamtpopulation. Die Patienten von Schroor et al.(53) traten deutlich später in die Pubertät ein (14-15 Jahre) als die vergleichbare Population, doch sowohl bei den behandelten wie unbehandelten Jungen war die Pubertätsentwicklung (G2-G5) beschleunigt (holländische Normalpopulation 4 Jahre; unbehandelte Jungen 3,3 Jahre; behandelte Jungen 2,8 bzw. 3,0 Jahre).

Zusammengefasst lassen weder die vorliegenden Daten noch die der genannten Literatur einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Oxandrolon und der Pubertätsinduktion zu, allerdings lässt sich dies, insbesondere bei den genannten Einzelfällen, auch nicht ausschließen. Die Tübinger Patienten erreichten die Pubertät im Durchschnitt allenfalls mit geringer Verzögerung im Vergleich zur Normalbevölkerung (vgl. Bierich 1981(6) und Prader 1983(47)). Dies kann zum einen bedeuten, dass die Oxandrolontherapie einen Einfluss auf den Pubertätsbeginn hatte, zum anderen ist auch zu diskutieren, ob die Diagnose der Konstitutionellen Entwicklungsverzögerung (bei der Subgruppe KEV) falsch gestellt wurde. Definitionsgemäß wäre bei der KEV eine um 2-4 Jahre verzögerte Pubertät zu erwarten (vgl. Bierich 1992(5)). Auch die Gesamtgruppe mit idiopathischem Kleinwuchs ließe eine spätere Pubertät vermuten. Es könnte sich also um einen regulären Pubertätsbeginn bei nicht korrekter Diagnose handeln.

#### **4.8 Endgröße – Zielgröße - Prognose**

Die Zielgröße (ZG) (Gesamtgruppe  $172,18 \pm 4,54$  cm bzw. Subgruppe KEV  $172,91 \pm 3,30$  cm) und Prognose nach Bayley-Pinneau(3) ( $168,47 \pm 5,40$  cm bzw.  $166,51 \pm 5,50$  cm) lag bei den Tübinger Patienten deutlich unter der erreichten Endgröße (EG) ( $164,57 \pm 4,61$  cm bzw.  $164,07 \pm 3,99$  cm). Die Prognose lag im Mittel näher bei der EG, korrelierte aber interessanterweise nicht mit der erreichten EG ( $r=0,15$ ), wobei das Alter

bei Prognosestellung nur einen geringen Einfluss hatte (Korrelation Alter bei Prognosestellung / Differenz Endgröße/Prognose  $r=0,33$ ). Im Gegensatz dazu fanden Volta et al.(68) eine gute Korrelation von Prognose und EG mit  $r=0,9$  (Prognose präpubertär gestellt) bzw.  $r=0,86$  (Prognose pubertär gestellt). Bei den unbehandelten Patienten mit KEV bzw. mit idiopathischem Kleinwuchs von LaFranchi et al.(36), Ranke et al. 1995(48) und Sperlich et al.(56) lagen die Korrelationskoeffizienten etwas niedriger ( $r=0,59$ ;  $r=0,57$  bzw.  $r=0,54$ ).

Die ZG der Tübinger Patienten lag zwar deutlich über der EG, zeigte aber eine deutliche Korrelation mit der EG ( $r=0,74$ ). Eine ähnliche Korrelation beschrieben auch Volta et al.(68) ( $r=0,85$ ), wobei sich die EG von der ZG bei diesen unbehandelten Patienten nicht signifikant unterschied. Ranke et al. 1995(48) wiesen bei unbehandelten Patienten mit idiopathischem Kleinwuchs eine geringere Korrelation zwischen ZG und EG nach ( $r=0,57$ ), ebenso Sperlich et al.(56) ( $r=0,47$ ; unbehandelte KEV-Patienten).

In einer Untergruppe von Patienten mit geringer Endgröße ( $EG < 1,28$  SD) von Ranke et al. 1995(48) zeigte sich kein Zusammenhang zwischen EG und der Retardierung des Knochenalters bei der Erstvorstellung. Auffällig war aber, dass diese Patienten mit geringer EG wesentlich jünger bei der Erstvorstellung waren als die Gesamtgruppe.

EG, ZG und Prognose bei Patienten mit und ohne Oxandrolontherapie (Diagnosen: Konstitutioneller Entwicklungsverzögerung und/oder familiärem Kleinwuchs) sind im Einzelnen in Tab.25 dargestellt.

Die Autoren der Langzeitstudien mit therapierten Patienten und Kontrollpatienten fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen der EG behandelter und unbehandelter Jungen im Vergleich zur Prognose nach Bayley und Pinneau (Joss et al.(34) und Bassi et al.(2)). Auch Schroor et al.(53) gaben an, dass die EG der behandelten und unbehandelten Patienten nicht signifikant differierte. Die ZG wurde weder von den therapierten noch untherapierten Jungen erreicht. Die Aussagen dieser Studie zur Prognose bzw. ZG konnten nicht beurteilt werden, weil die Angaben nicht eindeutig waren bzw. die Methode der Prognose nicht genannt wurde.

Zusammenfassend muss postuliert werden, dass die Therapie mit Oxandrolon im Mittel keinen Einfluss auf die erreichte Endgröße hatte.

Tab.25: Endgröße – Zielgröße - Prognose bei Jungen mit Konstitutioneller Entwicklungsverzögerung (KEV) mit Oxandrolontherapie

SD: Standardabweichung

K: unbehandelte Kontrollgruppe

LD: Low-Dose-Therapie; HD: High-Dose-Therapie; Dosisangaben vgl. Tab. 22 und 23

TW2: Prognose nach Tanner 1983(64)

BP: Prognose nach Bayley und Pinneau(3);

WG: Wachstumsgeschwindigkeit

KA: Knochenalter

Studie (Anzahl Patienten / Diagnose / Endgrößendefinition)	Zielgröße [cm] nach Tanner 1978(63) Mittelwert ± SD	Prognose [cm] Mittelwert ± SD	Endgröße [cm] Mittelwert ± SD
Tübinger Patienten	172,18 ± 4,54	168,± 5,40 (BP)	164,57 ± 4,61
Bassi et al.(2) (11, K: 11 / KEV / WG<1cm/Jahr)		169,1 ± 4,8 (BP) K: 170,6 ± 5,9 (BP)	166,6 ± 4,8 K: 167,8 ± 4,3
Joss et al.(34) (LD: 16; HD: 11, K: 13 / KEV / KA 18 J. bzw. WG=0 cm)		LD: 166,3 ± 4,8 (BP) HD: 168,0 ± 8,3 (BP) K: 168,0 ± 6,3 (BP)	LD: 164,3 ± 6,0 HD: 164,5 ± 4,9 K: 164,7 ± 5,4
Tse et al.(65) (40 / KEV / WG<0,5 cm/Jahr bzw. 3 Jahre nach dem Ende der Oxandrolontherapie)		165,8 ± 5,9 (TW2)	167,3 ± 6,6

Tab.26: Endgröße – Zielgröße - Prognose bei unbehandelten Jungen mit Konstitutioneller Entwicklungsverzögerung (KEV)

SD: Standardabweichung

K: unbehandelte Kontrollgruppe

TW2: Prognose nach Tanner 1983(64)

BP: Prognose nach Bayley und Pinneau(3);

WG: Wachstumsgeschwindigkeit; KA: Knochenalter

Studie (Anzahl Patienten / Diagnose / Endgrößendefinition)	Zielgröße [cm] nach Tanner 1978(63) Mittelwert ± SD	Prognose [cm] Mittelwert ± SD	Endgröße [cm] Mittelwert ± SD
Crowne et al. 1990(17) (43 / KEV / WG <2cm/Jahr bzw. Alter 21 Jahre)	170,6 ± 4,8 (Zielgröße mittlere Elterngröße +12,5 cm)	166,1 ± 4,6 (TW2)	164,1 ± 6,0
LaFranchi et al.(36) (29 / KEV / Alter>21 J.)	174,6 ± 4,5	171,4 ± 4,5 (BP)	169,5 ± 4,5
Ranke et al. 1982(49) (20 / KEV / Epiphysenfugenschluss der Hand)	170,6 SDS: -0,61 ± 0,77	169,6 (BP) SDS: -0,77	167,3 SDS: -1,11 ± 0,92
Ranke et al. 1995(48) (A: 44 / fam. Kleinwuchs; B: 140 / KEV / Alter >18)	SDS A: -0,91 ± 0,48 B: -0,03 ± 0,60	SDS (BP) A: -0,48 ± 0,81 B: +0,13 ± 0,94	SDS A: -1,06 ± 0,65 B: -0,60 ± 0,77
Sperlich et al.(56) (49 / KEV / Alter>20 Jahre)	173,0 ± 4,2	171,5 ± 6,0 (BP)	171,3 ± 4,9
Volta et al.(68) (27 / KEV / Knochenalter=19 J.)	168,4 ± 4,9		168,7 ± 4,9

#### **4.9 Geburtsdaten - Endgröße**

Gestationsalter, Geburtslänge und Geburtsgewicht hatten keinen nachweisbaren Einfluss auf die Endgröße, was die These unterstützt, dass sich speziell bei der KEV das Wachstumsdefizit erst nach der Geburt in den ersten Lebensjahren entwickelt (vgl. Bierich 1992(5)).

#### **4.10 Therapiedaten - Endgröße**

Auch Behandlungsbeginn und Behandlungsdauer hatten im Durchschnitt keinen nachweisbaren Einfluss auf die Endgröße. Die in den verschiedenen Langzeitstudien angewandten Therapieregime wirkten sich nicht nachweisbar auf die Endgröße aus (vgl. Kap. 4.8).

Es muss allerdings noch geklärt werden, wie sich eine frühzeitige Pubertät (möglicherweise durch eine frühe Therapie induziert) auf die Endgröße auswirkt.

#### **4.11 Laborparameter**

Das IGF-I war im Vergleich zur Normalpopulation vermindert. Wurde IGF-I in Relation zum Knochenalter gesetzt, konnte eine annähernde Verteilung wie in der Normalpopulation beobachtet werden, was bereits andere Autoren beschrieben (vgl. Rubin et al.(51)). Die Oxandrolontherapie bewirkte einen signifikanten Anstieg von IGF-I (IGF-I SDS vor Therapie  $-1,55$ , während Therapie  $-0,27$ ). Nach Therapie war ein leichter, nicht signifikanter, Rückgang zu beobachten ( $-0,45$ ). Das Bindungsprotein IGFBP3 war im Gegensatz dazu nicht vermindert (vor Therapie  $+0,17$ ; während Therapie  $+0,22$ ) und stieg nach Therapie sogar noch an ( $+0,57$ ), allerdings nicht signifikant. Zu diskutieren ist aber, ob aus der Erhöhung des Bindungsprotein IGFBP3 ein verminderter Anteil von freiem IGF-I resultierte und somit die Wirkung des angestiegenen IGF-I relativiert werden muss.

Die IGF-I-Werte der von Stanhope et al.(58) behandelten Patienten stiegen während der Therapie und danach signifikant an (vor Therapie  $1,01$  U/ml, während Therapie  $1,23$  U/ml und nach Therapie  $1,49$  U/ml), wohingegen die Werte der Placebogruppe während der Behandlung auf gleichem Niveau blieben ( $0,90$  bzw.  $0,88$  U/ml) und erst nach der

Therapie anstiegen (1,33 U/ml). Der Anstieg der Wachstumsfaktoren nach der Therapie wurde von den Autoren mit dem Einsetzen des pubertären Wachstumsspurts erklärt. Bei den von Clayton et al.(16) behandelten Patienten stieg nur bei den pubertären Patienten (Hodenvolumen >4 ml) das Somatomedin-C (entspricht IGF-I) signifikant an, bei den präpubertären Patienten war während der Therapie kein signifikanter Anstieg zu beobachten. Crowne et al. 1997(18) beschrieben eine Steigerung des IGF-I während der 3-monatigen Oxandrolontherapie; in den folgenden 3 Monaten blieb das IGF-I auf gleichem Niveau, um danach nochmals anzusteigen. IGFBP3 blieb unverändert. Andere Autoren beschrieben, dass die Oxandrolontherapie keine signifikanten Auswirkungen auf die IGF-I-Werte hat (Guzzaloni et al.(26); Link et al.(38), Malhotra et al.(39).

Bei der Konstitutionellen Entwicklungsverzögerung wird generell eine verminderte Spontansekretion des Wachstumshormons (WH) beschrieben (Bierich et al.1989(8)), jedoch eine normale Sekretion auf Provokationstests. Die Auswirkungen der Oxandrolontherapie auf die Sekretion von WH wurden unterschiedlich beschrieben. Keine signifikante Änderung stellten Link et al.(38) (Alter der Patienten 10-16,4 Jahre, peripubertär) und Malhotra et al.(39) (Alter 12,4-15,5) fest. Clayton et al.(16) berichteten, dass nur das Wachstumshormon von präpubertären Jungen auf gleichem Niveau blieb, während bei den pubertären Jungen ein signifikanter Anstieg zu verzeichnen war. Ulloa-Aguirre et al.(66) beschrieben ebenfalls eine vermehrte Sekretion von Wachstumshormon unter Oxandrolontherapie (Patientenalter 13,5 –16,5 Jahre, peripubertär). Es ist zu vermuten, dass die unterschiedliche Sekretion des WH auf den jeweiligen Pubertätsstatus zurückzuführen war.

Bei allen Patienten konnte individuell auf der Basis der Schilddrüsen-Werte und der Klinik eine Hypothyreose ausgeschlossen werden. Ein Teil der TSH-Werten war im Vergleich zu den Herstellernormen erhöht bzw. T4 erniedrigt. Ein Effekt auf das Wachstum war jedoch nicht zu erwarten, weil die zuvor bzw. danach durchgeführten Messungen zumeist in der Norm lagen und die Klinik dieser Patienten völlig unauffällig war (vgl. Kap. 3.1.9.2).

Der signifikante Anstieg der Alkalischen Phosphatase ist mit der Knochenalterakzeleration zu erklären.

#### **4.12 Oxandrolon Nebenwirkungen**

Die mutmaßlich pubertätsinduzierende und das Knochenalter akzelerierende Nebenwirkung der Oxandrolontherapie bei den Tübinger Patienten wurden bei den in der Literatur beschriebenen Patienten teilweise auch beobachtet. Moore et al.(41) beschrieben als explizite Nebenwirkung androgene Effekte (Erektionen, Penisvergrößerungen, Zunahme der Schambehaarung und Induktion der Pubertät bei einem 7-jährigen Jungen). Hinzuweisen ist in diesem Zusammenhang auch auf die (von Moore et al. nicht als Nebenwirkung definierte) massive Knochenalterakzeleration bei 2 Patienten. Doeker et al.(19) stellten den Verdacht der pubertätsinduzierenden Wirkung bei einem im Alter von 6,25 Jahren therapierten Jungen. Hopwood et al.(32) wiesen eine reversible Erniedrigung des Follikelstimulierenden Hormons (FSH) und Testosterons unter einer Oxandrolondosis von 2-mal täglich 0,07 - 0,1 mg/kg Körpergewicht nach, die jedoch nach Absetzen der Therapie reversibel war. Marti-Henneberg et al.(40) beobachteten eine verzögerte Hodenentwicklung.

Im Gegensatz dazu wurden Nebenwirkungen von Oxandrolon von vielen Autoren explizit verneint (Bassi et al.(2), Hochberg und Korman(30), Tse et al.(65), Jackson et al.(33), Papadimitriou et al.(44), Stanhope und Brook(57).

Schroor et al.(53) und Stanhope et al.(58) erwähnten keine Nebenwirkungen.

#### **4.13 Subgruppe KEV**

Die streng definierte Untergruppe der Patienten mit Konstitutioneller Entwicklungsverzögerung (KEV) zeigte im Vergleich zur Gesamtgruppe nahezu identische Ergebnisse. Gestationsalter, Geburtslänge und Geburtsgewicht waren geringfügig höher als in der Gesamtgruppe und kommen den Durchschnittswerten der Normalpopulation ziemlich nahe, was die These bestätigt, dass sich die KEV erst im Laufe der ersten Lebensjahre entwickelt. Die Zielgröße als direkt von den Elterngrößen abgeleiteter Parameter lag zwar etwas über der Zielgröße der Gesamtgruppe, aber immer noch deutlich unter der Durchschnittsgröße der Normalpopulation. Zu diskutieren ist, ob bei der KEV generell der familiäre Kleinwuchs eine Rolle spielt, oder ob nur die Patienten mit KEV und familiärem Kleinwuchs medizinische Hilfe suchen. Die Elterngröße der Patienten mit KEV ist insgesamt normalverteilt, was folglich bedeuten



würde, dass der Anteil der größeren Kinder mit KEV trotz der Entwicklungsverzögerung keinen so massiven Leidensdruck haben, dass sie eine medikamentöse Therapie in Erwägung ziehen.

Auf die Wachstumsgeschwindigkeit und den Körper-Masse-Index wirkte sich die Therapie bei den KEV-Patienten ähnlich wie in der Gesamtgruppe aus. Die Akzeleration des Knochenalters war ebenfalls signifikant.

Der Pubertätsbeginn, auch mit ca. 13 Jahren erreicht, korrelierte noch deutlicher mit dem Alter bei Therapiebeginn als dies bei der Gesamtgruppe der Fall war. Interessanterweise korrelierte der Pubertätsbeginn im Gegensatz zur Gesamtgruppe schwach ( $r=0,60$ ) mit der Differenz von Endgröße/Zielgröße. Dies könnte darauf hindeuten, dass die Therapie mit Oxandrolon die Pubertät induziert und die Endgröße bei früh induzierter Pubertät weit unter der Zielgröße liegt. Allerdings lässt sich dies direkt nicht nachweisen, jedoch ist speziell bei der Subgruppe KEV ein Trend zu beobachten, dass bei früherem Therapiebeginn ( $r=0,39$ ) bzw. bei längerer Therapiedauer ( $r=0,36$ ) die Endgröße weiter unter der Zielgröße bleibt.

Die Endgröße der KEV-Patienten war etwas geringer als in der Gesamtgruppe und lag signifikant unter der Zielgröße (bei guter Korrelation). Im Gegensatz zur Gesamtgruppe lag die Endgröße nicht signifikant unter der Prognose nach Bayley und Pinneau (3), außerdem war eine wenn auch schwache Korrelation zu beobachten. Vielleicht lag dies an dem höheren Alter bei Prognosestellung, obwohl bei der Gesamtgruppe das Alter bei Prognosestellung keinen eindeutigen Einfluss auf die Differenz von Endgröße und Prognose hatte.

Die Wachstumsfaktoren hatten einen der Gesamtgruppe ähnlichen Verlauf (vgl. Kap. 4.11).

#### **4.14 Therapieempfehlungen**

Die Indikation zur medikamentösen Therapie bei idiopathischem Kleinwuchs bzw. Konstitutioneller Entwicklungsverzögerung wird aufgrund von psychosozialen Problemen gestellt. Es gibt keine somatische Notwendigkeit für die Therapie (wenn andere Erkrankungen ausgeschlossen sind), außer dass die Patienten ihre Zielgröße verfehlen. Die Erfahrung zeigt, dass die Patienten vor allem im Adoleszentenalter

massiv unter dem Kleinwuchs bzw. der Entwicklungsverzögerung leiden (vgl. Stanhope und Preece(59)) und die Therapie diese Probleme lindern kann.

Gordon et al.(24) verglichen Kinder mit KEV (n=24) mit einer Normalpopulation (n=23). Bei beiden Gruppen war der Index für Soziale Kompetenz, speziell die Schulleistung und Aktivität gleich, die Kinder mit KEV neigten allerdings signifikant häufiger zu Verhaltensproblemen, Unzufriedenheit mit dem eigenen Körper, schizoiden Tendenzen und sozialem Rückzug. Die entwicklungsverzögerten Kinder sahen sich auch als unglücklicher und unpopulärer an als die anderen, das Familienleben in dieser Gruppe bereitete ebenfalls mehr Probleme. Die Autoren zogen daraus den Schluss, dass bei Kindern mit KEV die psychosoziale Komponente besonders beachtet werden muss und empfehlen in einzelnen Fällen eine Behandlung mit Testosteron.

Crowne et al. 1990(17) haben eine Gruppe von unbehandelten Patienten mit KEV (n=38) im Erwachsenenalter mit jungen Männern der Normalbevölkerung (n=43) verglichen. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Selbstbewusstsein, Sozial- und Arbeitsleben zwischen den beiden Gruppen. 79% der KEV-Patienten (Vergleichsgruppe: 98%) waren mit ihrer geringen Endgröße zufrieden, gleichwohl hätten 60 % (5%) gerne eine andere Größe gehabt. 65% (16%) glaubten, dass die Größe mit dem Erfolg in Schule, Arbeit, Sozialleben und Sport zusammenhängt. 53% hätten sich eine Therapie zur Wachstumsbeschleunigung (unter der Voraussetzung einer mindestens gleichen Endgröße) gewünscht, 55% würden sich für ihre Kinder eine Behandlung wünschen.

Holl et al.(31) untersuchten, ob kleinwüchsige Jungen mit KEV bzw. familiärem Kleinwuchs (n=77) als Erwachsene benachteiligt sind. Der Anteil an Verheirateten und Anzahl der Kinder unterschied sich nicht signifikant von der Normalbevölkerung. 80 bis 95% berichteten, dass sie durch die Körpergröße keine Beeinträchtigung im täglichen Leben, bei der Partnersuche oder im Beruf hatten, es bestand sogar ein Trend zu höheren Schulabschlüssen im Vergleich zur Normalbevölkerung. Bei den sehr kleinwüchsigen Männern war eine höhere Bereitschaft zu einer wachstumsbeschleunigenden Therapie zu verzeichnen.

Drotar et al.(20) fanden keine signifikanten Unterschiede in psychischer Funktion, Entwicklung der sexuellen Rolle und des eigenen Körperbewusstseins zwischen

kleinwüchsigen und normalwüchsigen Kindern.

Interessant ist, dass entwicklungsverzögerte Kinder mehr Lernprobleme hatten als Kinder mit familiärem Kleinwuchs (vgl. Gold(23)). Bei Sperlich et al.(56) waren 61% der unbehandelten KEV-Patienten mit ihrer Endgröße vollauf zufrieden, 27% waren einigermaßen zufrieden und 11% unzufrieden.

Zusammenfassend zeigt dies, dass zwischen persönlichem Empfinden und objektiven Parametern (Psychologische Tests, objektive Bewertung des schulischen, beruflichen und privaten Lebens) oft eine Diskrepanz besteht. Es ist deshalb unabhängig von der medikamentösen Therapie in jedem Fall eine psychologische Begleitung zu empfehlen. In schweren Fällen kommt eine psychologische Therapie in Betracht. Dadurch kann unter günstigen Umständen eine mit potentiellen Nebenwirkungen behaftete medikamentöse Therapie vermieden werden.

Steht die Wachstumsverzögerung im Vordergrund wird allgemein eine Therapie mit niedrig dosierten Anabolika vor der Pubertät bzw. am Pubertätsbeginn empfohlen. Ist die verzögerte Pubertät das Hauptproblem, sollte bei Jungen im Pubertätsalter eine kurzzeitige Therapie mit parenteralem Testosteron durchgeführt werden. Diskutiert wird auch die - allerdings sehr teure - Therapie mit Wachstumshormon(WH) (vgl. Sinnecker(54), Blizzard et al.(10), Bierich 1992(5), Stanhope und Preece(59).

Kiess(35) empfiehlt bei Patienten mit KEV eine Therapie mit Oxandrolon bzw. Testosteron, sieht aber eine Wachstumshormon-Therapie bei primärem Kleinwuchs als sehr problematisch an. Stolecke(61) empfiehlt bei Jungen mit KEV und einem Knochenalter von 8-9 Jahren Oxandrolon bzw. bei einem Knochenalter von >11,5 Jahren Sexualsteroid, bei idiopathischem Minderwuchs zieht er WH in Erwägung. In manchen Lehrbüchern wird lediglich Testosteron empfohlen (Ochsenkühn und Nieschlag(43)). Bei Nieschlag et al.(42) wird als Alternative zum Testosteron auch humanes Choriongonadotropin (hCG) bzw. Gonadotropin-Releasing-Hormon pulsatile genannt. Herrmann et al.(27) raten bei der Konstitutionellen Entwicklungsverzögerung zu abwartendem Verhalten, bei Jungen mit stark verzögerter Pubertät raten sie zum Ende des 15. Lebensjahres zu einer Testosteron-Behandlung bzw. einer Therapie mit humanem Choriongonadotropin (hCG).

Die meisten Autoren der Studien zur Oxandrolontherapie empfehlen eine niedrig dosierte, 6- bis 12-monatige Therapie (Bassi et al.(2), Joss et al.(34), Stanhope et al.(58). Hochberg und Korman(30) empfehlen ebenfalls eine 6- bis 12-monatige Behandlung mit der Einschränkung auf Präadoleszenten. Papadimitriou et al.(44) sowie Stanhope und Brook(57) empfehlen die Oxandrolon-Therapie bis der pubertäre Wachstumsspur einsetzt. Schroor et al.(53) halten eine Langzeittherapie bei KEV für effektiv, am besten vor dem Pubertätsbeginn. Tse et al.(65) empfehlen sie ohne Einschränkung.

Jackson et al.(33) sind mit Ihren Empfehlungen zurückhaltend, weil sie angesichts der Akzeleration des Knochenalters das Risiko der verminderten Endgröße befürchten. Sie empfehlen die Therapie hauptsächlich für Patienten, die bereits ein im Vergleich zum Alter relativ fortgeschrittenes Knochenalter haben. Moore et al.(41) raten zu einer engmaschigen Kontrolle des Knochenalters wegen einer möglichen Akzeleration.

Weil Marti-Henneberg et al.(40) keinen Effekt auf die Wachstumsgeschwindigkeit feststellten, wird der Behandlung kein Nutzen zugesprochen.

Eine Behandlungsalternative ist Testosteron, welches als intramuskuläres Depotpräparat (monatliche Verabreichung) zur Induktion der Pubertät und somit auch des pubertären Wachstumsspurts gut wirksam ist. Diese Therapiealternative kommt ab einem Alter von 14 Jahren infrage und erfordert nur eine kurze Therapiedauer von 3-6 Monaten. Beispielsweise behandelten Soliman et al.(55) eine große Gruppe (n=148) von Jungen mit KEV für 6 Monate mit 100 mg Testosteron/Monat i.m., worauf Wachstumsgeschwindigkeit, Größen-SDS, Gewicht und IGF-I im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollpatienten signifikant anstieg. Das Knochenalter schritt auch voran, die Relation aus Knochen- und Größenalter blieb jedoch gleich. Alle Patienten erreichten innerhalb eines Jahres die Pubertät (Alter bei Therapiebeginn 14,1 J.). Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Zachmann et al.(70) verglichen Testosteron-behandelte und unbehandelte Jungen mit KEV (Knochenalter 12-13 Jahre) und fanden keinen signifikanten Unterschied der Endgröße. Die oralen Testosteron-Präparate haben eine schwer abschätzbare enterale Resorption, waren aber ähnlich wirksam wie die i.m.-Applikation (vgl. Brown et al.(13). Als Nebenwirkungen von Testosteron wird von einer Verminderung des Hodenvolumens während der Therapie berichtet (vgl. Bergada und

Bergada(4). Dieser (reversible) Effekt ist auf die Suppression von FSH und LH durch Testosteron zurückzuführen. Außerdem kann eine emotionale Labilität auftreten (wie zumeist in der Pubertät üblich).

Als weitere Alternative bei idiopathischem Kleinwuchs bzw. der KEV gilt die Therapie mit Wachstumshormon. Diese allerdings immer noch sehr teure Therapie (die z. Zt. in Deutschland von den gesetzlichen Krankenkassen bei der Diagnose KEV nicht bezahlt wird) wurde von vielen Autoren als wirksame Therapie empfohlen (vgl. Bierich 1983(7); Hindmarsh und Brook(29), Underwood(67).

Bierich et al. 1992(9) untersuchten den Effekt einer Langzeitbehandlung mit Wachstumshormon (durchschnittlich 3 Jahre) auf die Endgröße. Die Endgröße differierte nicht signifikant von der Prognose nach Bayley und Pinneau, lag allerdings unter der Zielgröße.

Im Gegensatz dazu bezeichnet Butenandt(14) die Therapie mit Wachstumshormon bei KEV als nicht sinnvoll, weil bei den untersuchten Patienten die Wachstumsgeschwindigkeit lediglich um 1 cm/Jahr gesteigert werden konnte. Er empfiehlt die Therapie nur bei nachgewiesenem Wachstumshormonmangel bzw. bei einer extrem niedrigen Wachstumsgeschwindigkeit.

Vergleichende Studien zu den verschiedenen Therapieformen legten nur wenige Autoren vor. Albanese et al.(1) behandelten 17 Jungen mit 40 mg/Tag oralem Testosteron und 16 Jungen mit 2,5 mg/Tag Oxandrolon über 3,5 Monate (Alter bei Therapiebeginn 14,6 Jahre). Sie stellten keine signifikanten Unterschiede in der Steigerung der Wachstumsgeschwindigkeit, Knochenalterakzeleration und Voranschreiten der Pubertät fest. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Wenn eine Therapieform versagte (Testosteron: n=3; Oxandrolon: n=1), wurde das Medikament gewechselt, welches dann jeweils gut wirkte.

Buyukgebiz et al.(15) verglichen die Wirkung von Wachstumshormon (11 Patienten über 12 Monate mit 20 Einheiten/m<sup>2</sup> Körperoberfläche/Woche) und Oxandrolon (15 Patienten über 3 Monate mit 2,5 mg/Tag). Behandlungsbeginn war jeweils mit durchschnittlich 13,8 Jahren. Beide Medikamente steigerten die

Wachstumsgeschwindigkeit, Oxandrolon jedoch signifikant mehr als Wachstumshormon. Die Pubertätsentwicklung war in beiden Gruppen gleich, die Retardierung des Knochenalters blieb unter Oxandrolon auf gleichem Niveau (-2,1 bzw. -2,2 Jahre), unter WH war sie nach Therapie sogar noch größer (-2,3 bzw. -3,0 Jahre).

Unter Berücksichtigung aller Aspekte, insbesondere angesichts der möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen (vgl. Kap. 4.12), kann eine Therapie mit Oxandrolon nur bei sehr strenger Indikationsstellung empfohlen werden. Vor einer medikamentösen Therapie muss versucht werden, den Leidensdruck durch eine psychologische Begleitung/Therapie zu minimieren. Die medikamentöse Therapie sollte frühestens ab einem Alter von 12 Jahren erfolgen, weil die mögliche Induktion der Pubertät durch die Therapie zu einem früheren Zeitpunkt unter Umständen fatale Folgen haben kann. Durch eine verfrühte Induktion des pubertären Wachstumsspurts und folglich eines verfrühten Epiphysenschlusses besteht die Gefahr einer im Einzelfall stark verminderten Endgröße. Die Dosierung sollte niedrig gewählt werden (0,05 mg/kg Körpergewicht/Tag Oxandrolon), weil sich die Wachstumsgeschwindigkeit nachweisbar auch mit einer niedrigen Dosis steigern lässt. Dadurch soll versucht werden, Nebenwirkungen zu minimieren. Die Behandlungsdauer ist aus diesem Grund ebenfalls kurz zu halten, d.h. in der Regel 6 Monate. Eine engmaschige Therapieüberwachung seitens pädiatrischer Endokrinologen mit ausführlicher Anamnese, klinischer Untersuchung, laborchemischen Untersuchungen und ggf. radiologischer Kontrolle des Knochenalters sollte selbstverständlich sein.

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden die Langzeitergebnisse der Oxandrolonbehandlung von 51 Jungen untersucht, die in den Jahren 1984 bis 1996 in der Tübinger Universitätskinderklinik wegen idiopathischem Kleinwuchs bzw. Konstitutioneller Entwicklungsverzögerung (KEV) nach Ausschluss anderer Ursachen mit Oxandrolon behandelt wurden. Die Indikation zur Therapie wurde aufgrund einer massiven psychosozialen Belastung gestellt. Im Mittel wurden 0,049 mg/kg/d Oxandrolon über einen Zeitraum von  $13,65 \pm 5,67$  Monate verabreicht (Behandlungsbeginn  $10,89 \pm 1,96$  Jahre). Die Daten wurden retrospektiv aus den Patientenakten erhoben und alle Patienten wurden zu einer Nachuntersuchung eingeladen (davon waren 35 erschienen, 9 führten eine Selbstmessung durch, 7 waren nicht erreichbar). Zusätzlich wurde eine Untergruppe mit 11 Patienten mit KEV gebildet.

Die Daten zu Schwangerschaft und Geburt waren unauffällig. Während der Oxandrolontherapie stieg die Wachstumsgeschwindigkeit signifikant von 4,50 auf 7,47 cm/Jahr an, nach der Therapie sank sie in Korrelation zum Lebensalter ( $r=0,63$ ) leicht ab (6,90 cm/Jahr, nicht signifikant), d.h. je älter die Kinder waren, umso höher die Wachstumsgeschwindigkeit. Es gab keine signifikante Veränderung des Körper-Masse-Index im Therapieverlauf. Die Retardierung des Knochenalters vor der Therapie ( $2,39 \pm 0,76$  Jahre Differenz zum Lebensalter) verminderte sich signifikant auf  $1,71 \pm 0,92$  Jahre nach der Therapie. Die Pubertät wurde mit ca. 13 Jahren erreicht (bestimmt anhand Pubes, Genitalstatus, Hodenvolumen und Testosteron). Das Alter bei Therapiebeginn korrelierte ( $r=0,90$ ) mit dem Pubertätsbeginn, nicht jedoch die Gesamttherapiedauer ( $r=-0,06$ ). Die aus den Elterngrößen errechnete Zielgröße betrug  $172,17 \pm 4,54$  cm (SDS  $-0,85$ ), die bei Therapiebeginn ermittelte Prognose nach Bayley-Pinneau  $168,47 \pm 5,40$  cm (SDS  $-1,38$ ). Die erreichte Endgröße ( $164,57 \pm 4,61$  cm; SDS  $-1,94$ ) lag 7,14 cm unter der Zielgröße (signifikant) bei einer Korrelation von  $r=0,74$ . Die Endgröße lag mit 3,85 cm ebenfalls signifikant unter der Prognose bei einer sehr geringen Korrelation ( $r=0,15$ ). Geburtslänge, -gewicht und Gestationsalter hatten ebenso wie das Alter bei Therapiebeginn bzw. die Therapiedauer keinen eindeutigen Einfluss auf die Differenz von End- und Zielgröße. IGF-I stieg während der Therapie signifikant an (SDS  $-1,31$  vor,  $-0,74$  während und  $-0,43$  nach der Therapie), die

IGFBP3-Werte veränderten sich nicht signifikant (SDS +0,21; +0,31 bzw. +0,48). Die Ergebnisse der Subgruppe KEV waren größtenteils vergleichbar den Ergebnissen der Gesamtgruppe, auffällig war jedoch, dass in dieser Gruppe die Differenz von End-/Zielgröße mit dem Pubertätsbeginn korrelierte ( $r=0,60$ ).

Zu diskutieren ist, ob die Therapie die Pubertät induziert, was bei jüngeren Kindern eine schwere Nebenwirkung wäre. Die Korrelation von Therapie- mit dem Pubertätsbeginn legt dies nahe, es kann sich allerdings auch um eine Koinzidenz handeln. In der Literatur finden sich vereinzelt Hinweise für die Induktion einer frühen Pubertät, insgesamt wird die Beeinflussung der Pubertät durch die Therapie jedoch kontrovers diskutiert. Weiter ist zu fragen, ob eine frühe Pubertät auch eine im Vergleich zur Zielgröße verminderte Endgröße bewirkt (wie die Korrelation dieser Parameter in der Untergruppe nahe legen könnte). Die überproportionale Beschleunigung des Knochenalters während der Therapie, die nicht in allen anderen Studien so beobachtet wurde, hat möglicherweise einen negativen Einfluss auf die Endgröße. Sowohl Prognose (in anderen Studien sehr different), wie auch die Zielgröße (in anderen Studien ähnlich) lagen deutlich unter der Endgröße. Die in den verschiedenen Langzeitstudien angewandten Therapieregime wirkten sich nicht nachweisbar auf die Endgröße aus, wie auch in der Gesamtgruppe der Tübinger Patienten zu beobachten, in der Untergruppe KEV zeigte sich jedoch ein Trend, dass bei frühem Therapiebeginn (Korrelation  $r=0,39$ ) bzw. bei langer Therapiedauer ( $r=0,36$ ) die Endgröße unter der Zielgröße bleibt. Zusammenfassend lassen sich schwerwiegende Nebenwirkungen zumindest nicht ausschließen, was jedoch von vielen anderen Autoren so nicht gesehen wurde.

Als Schlussfolgerung sollte die Indikation zur Oxandrolon-Therapie bei idiopathischem Kleinwuchs/KEV streng gestellt werden. Vor einer medikamentösen Therapie muss versucht werden, den Leidensdruck durch eine psychologische Begleitung/Therapie zu minimieren, erst dann sollte eine Therapie erfolgen. Oxandrolon sollte (wegen der möglichen Induktion der Pubertät) erst ab 12 Jahren in der gut wirksamen niedrigen Dosierung mit 0,05 mg/kg/d Oxandrolon über einen Zeitraum von 6 Monaten verabreicht werden. Alternativ kann ab einem Alter von 14 Jahren eine parenterale Therapie mit Testosteron über 3 bis 6 Monate erfolgen. Eine weitere Behandlungsalternative ist die –allerdings sehr teure– Therapie mit Wachstumshormon.



## 6 Anhang

## 6.1 Abbildungen

Abb.1: Wachstumsgeschwindigkeit im Therapieverlauf (Gesamtgruppe)

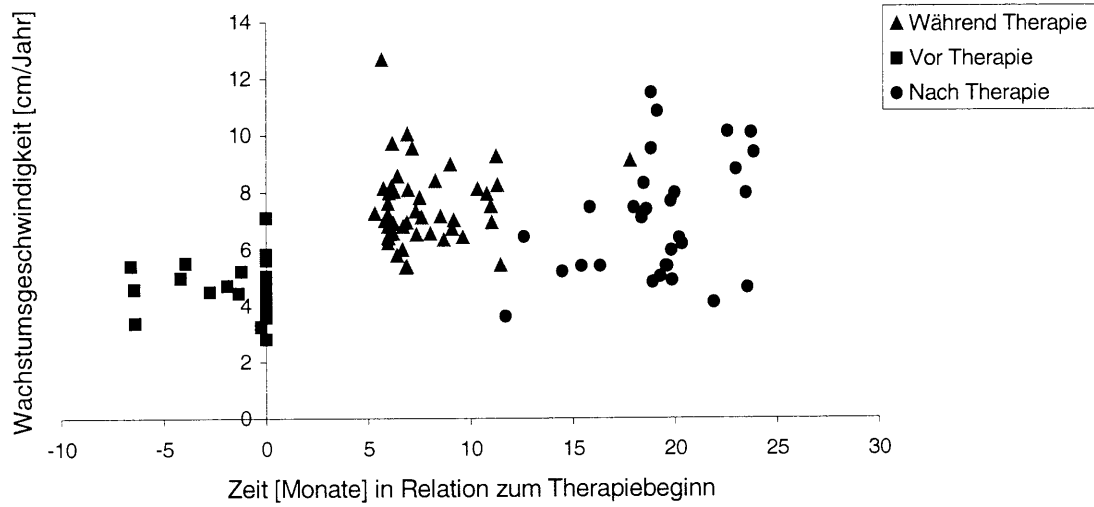
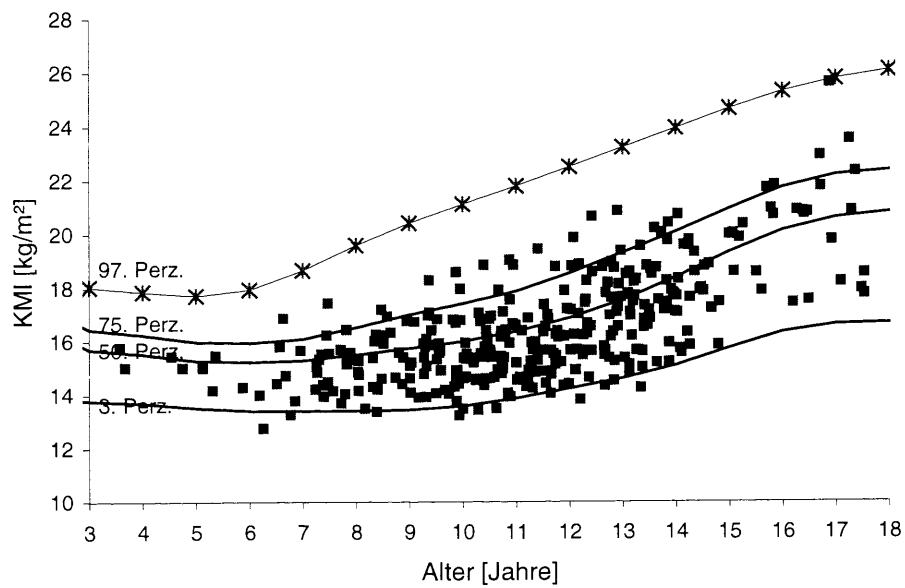
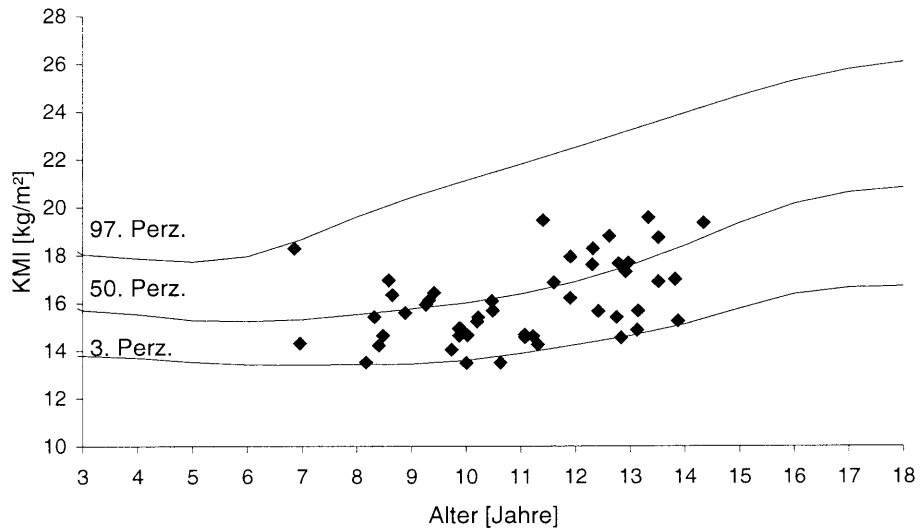


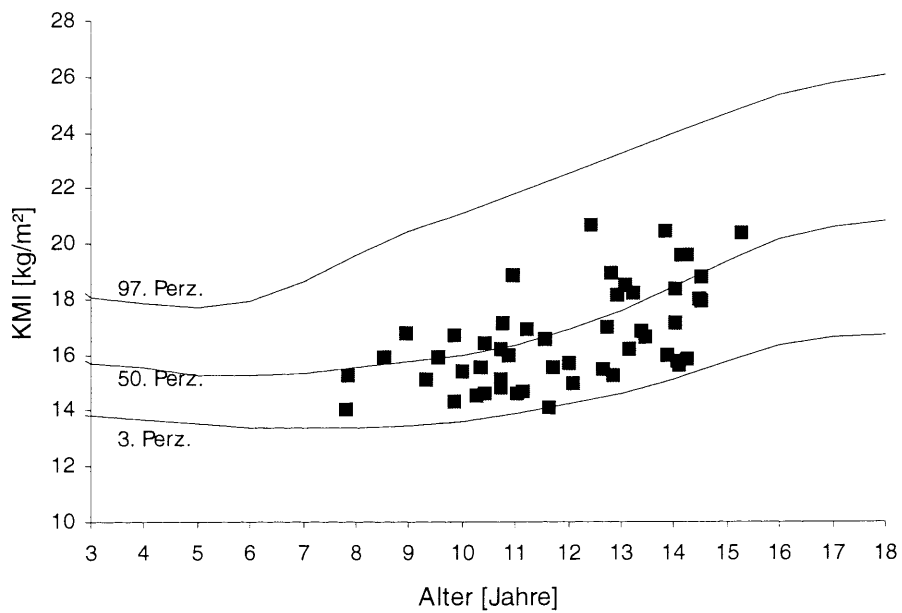
Abb.2: Körper-Masse-Index (KMI) mit Perzentilenkurven / Alter (Gesamtgruppe)



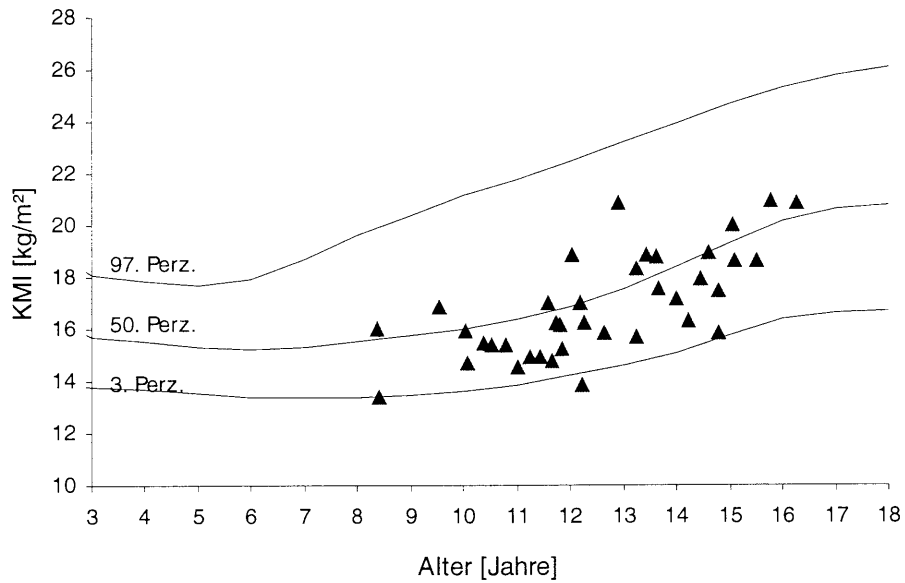
**Abb.3: Körper-Masse-Index (KMI) zu Beginn der Therapie mit Perzentilenkurven (Gesamtgruppe)**



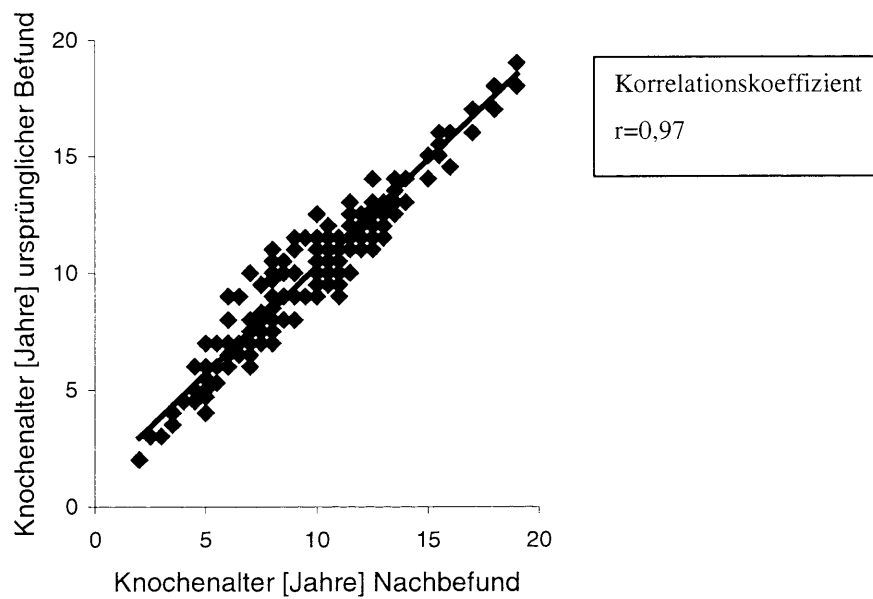
**Abb.4: Körper-Masse-Index (KMI) am Ende der Therapie mit Perzentilenkurven (Gesamtgruppe)**



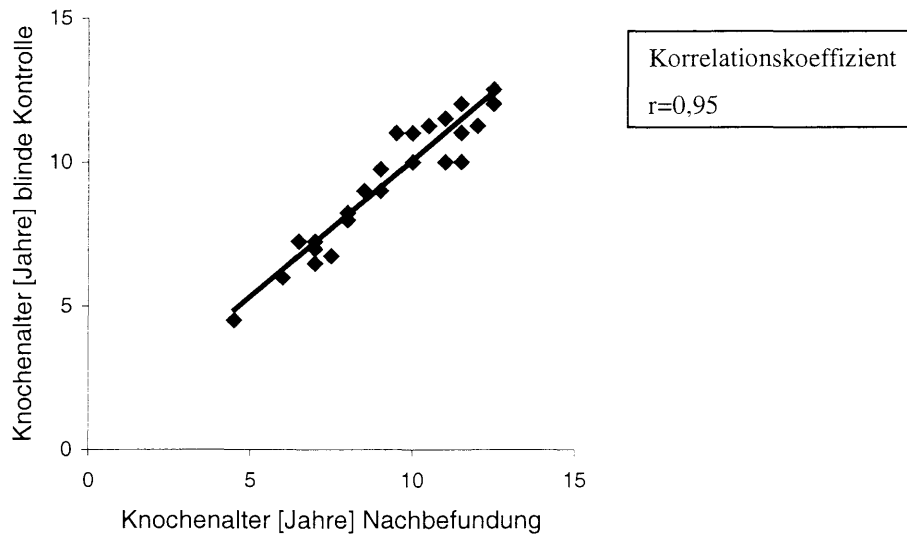
**Abb.5: Körper-Masse-Index (KMI) nach der Therapie mit Perzentilenkurven (Gesamtgruppe)**



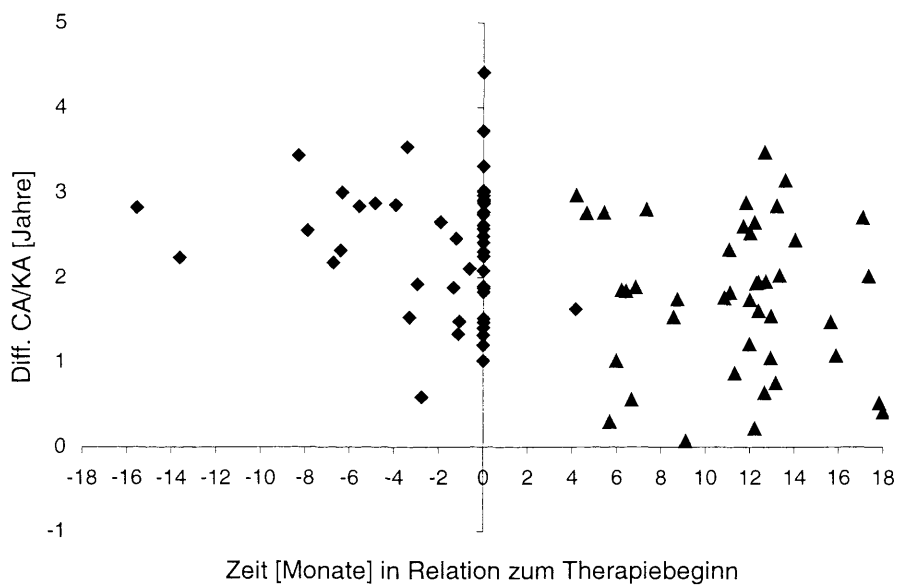
**Abb.6: Knochenalter: Vergleich von ursprünglichem Befund und Nachbefund (Gesamtgruppe)**



**Abb.7: Knochenalter: Vergleich von Nachbefund und der (ohne Kenntnis der Patientendaten) durchgeführten Kontrolle (Gesamtgruppe)**



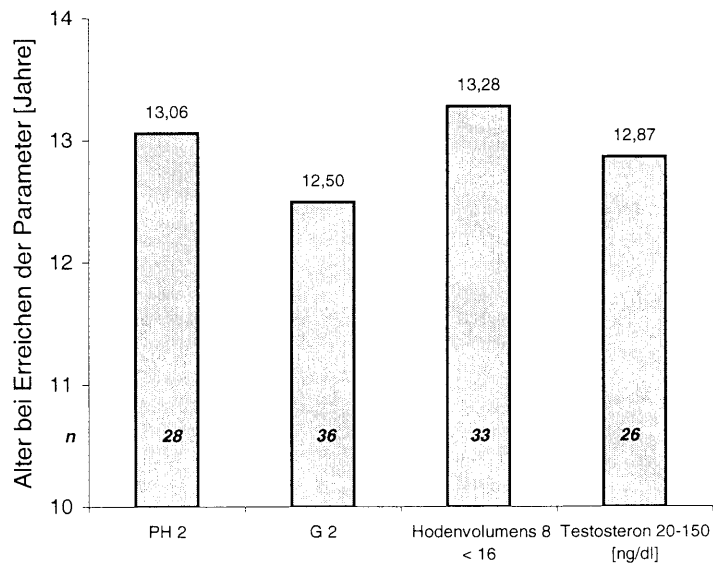
**Abb.8: Differenz Chronologisches Alter/Knochenalter (Diff.CA/KA) / Therapiebeginn (Gesamtgruppe)**



**Abb.9: Übersicht Pubertätsentwicklung (Gesamtgruppe)**

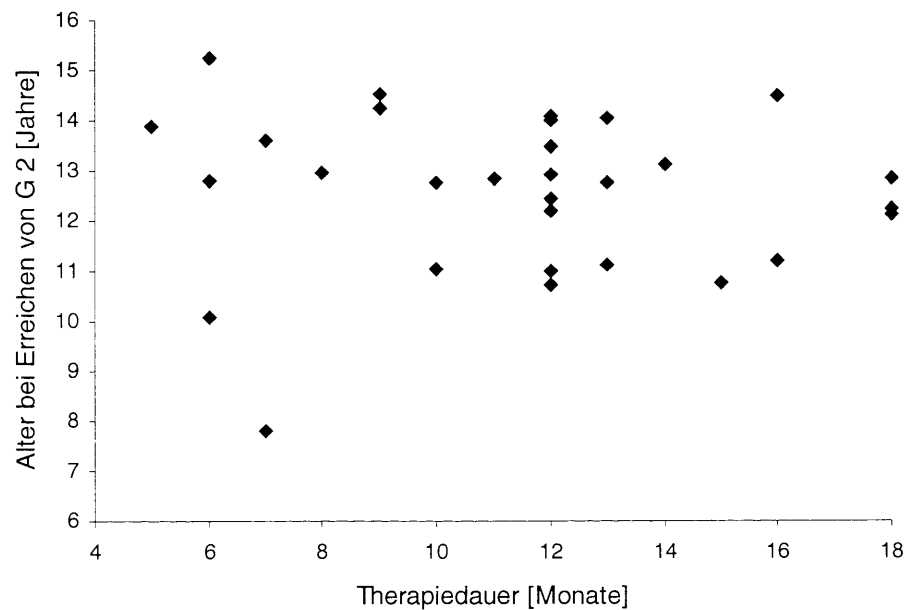
PH = Pubic Hair nach Tanner 1962(62)

G = Genitalstatur nach Tanner 1962(62)

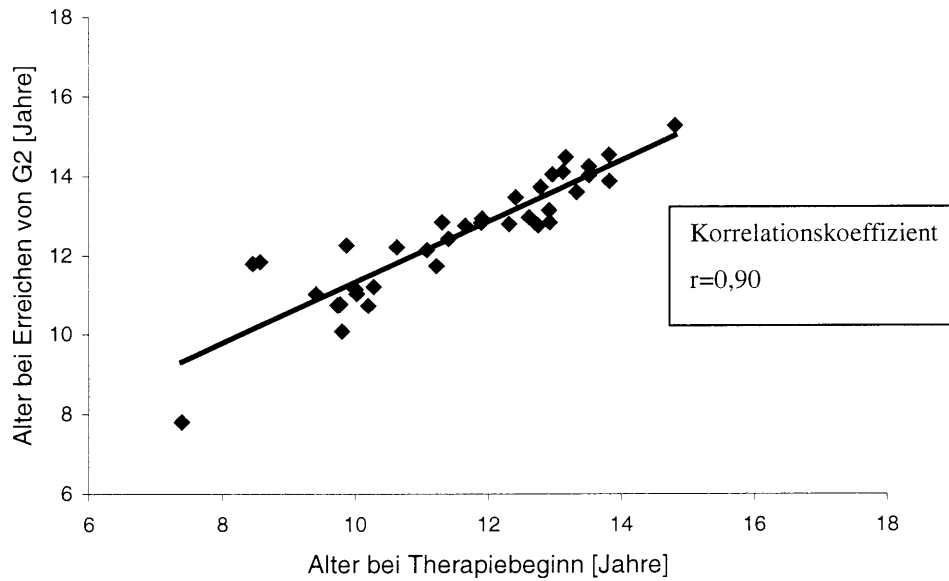


**Abb.10: Therapiedauer / Alter bei Erreichen von Genitalstadium G 2 (Gesamtgruppe)**

G: Genitalstadium nach Tanner 1962(62)

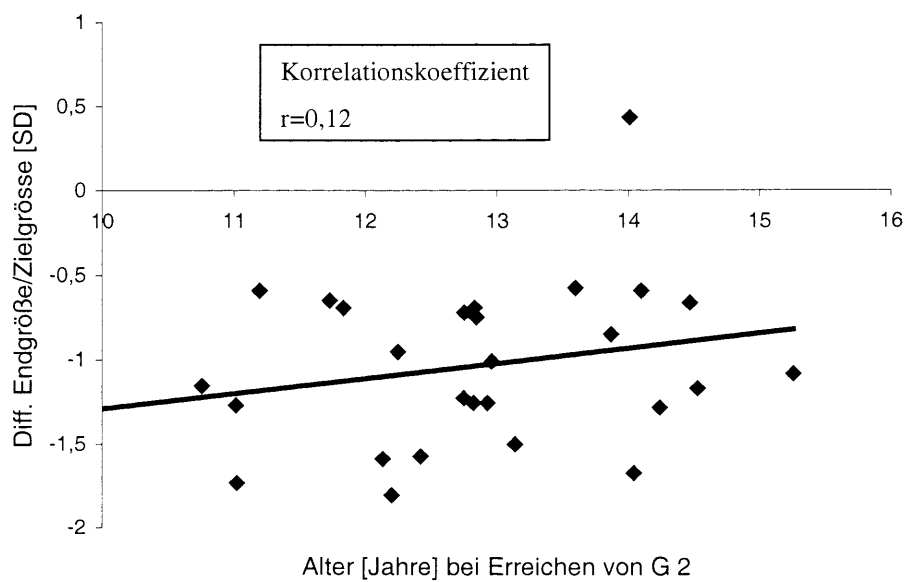


**Abb.11: Therapiebeginn / Alter bei Erreichen von Genitalstadium G 2 (Gesamtgruppe)**

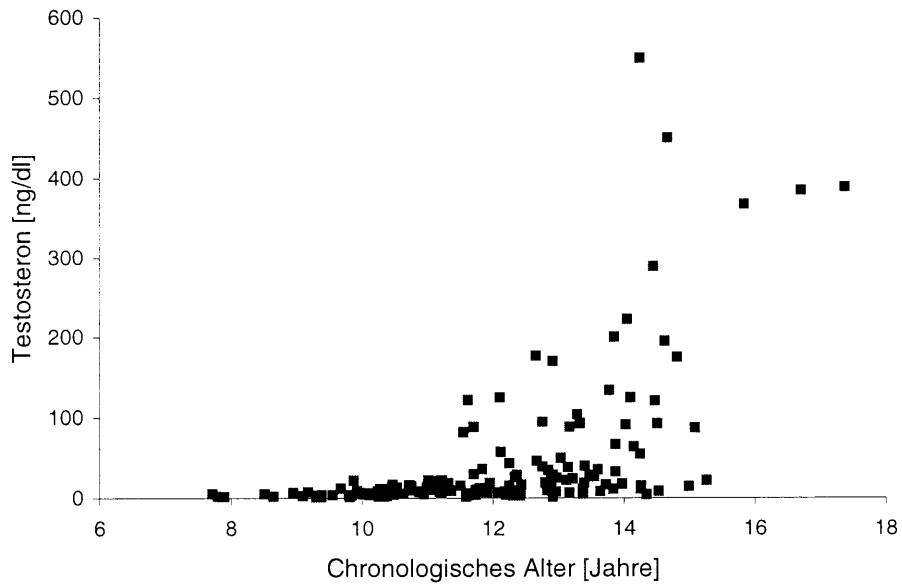


**Abb.12: Differenz Endgröße/Zielgröße / Alter bei Erreichen von Genitalstadium G 2 (Gesamtgruppe)**

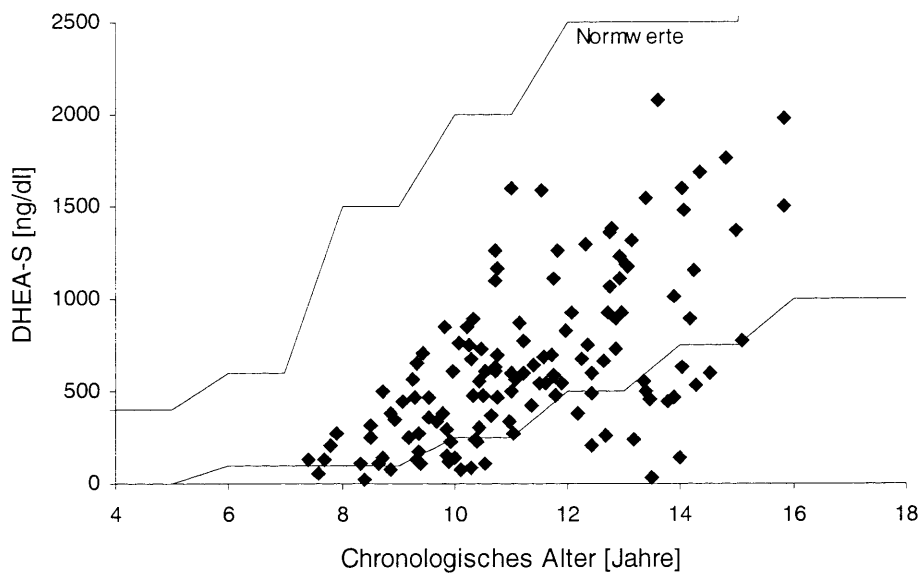
G: Genitalstadium nach Tanner 1962(62)



**Abb.13: Testosteron / Chronologisches Alter (Gesamtgruppe)**

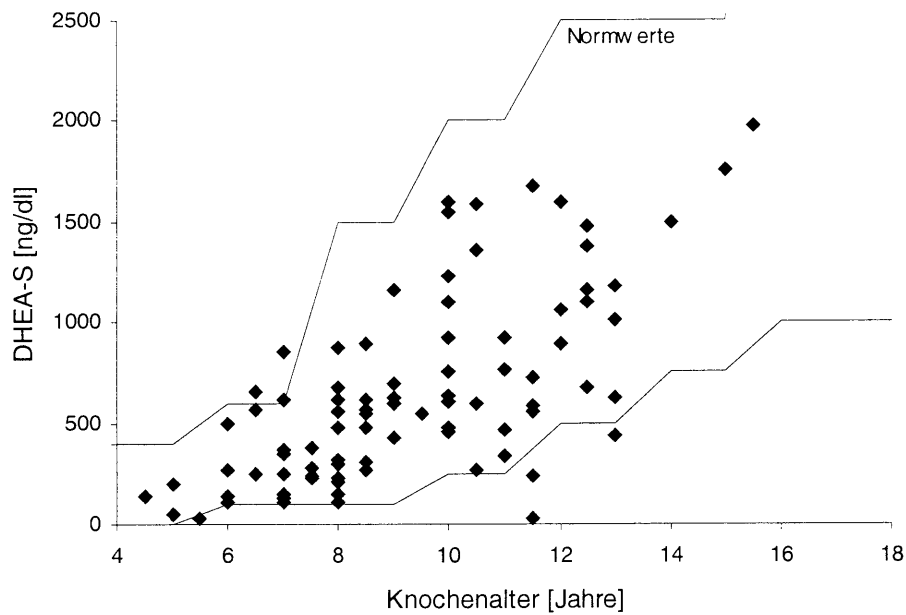


**Abb.14: DHEA-S / Chronologisches Alter mit Normwerten (Gesamtgruppe)**

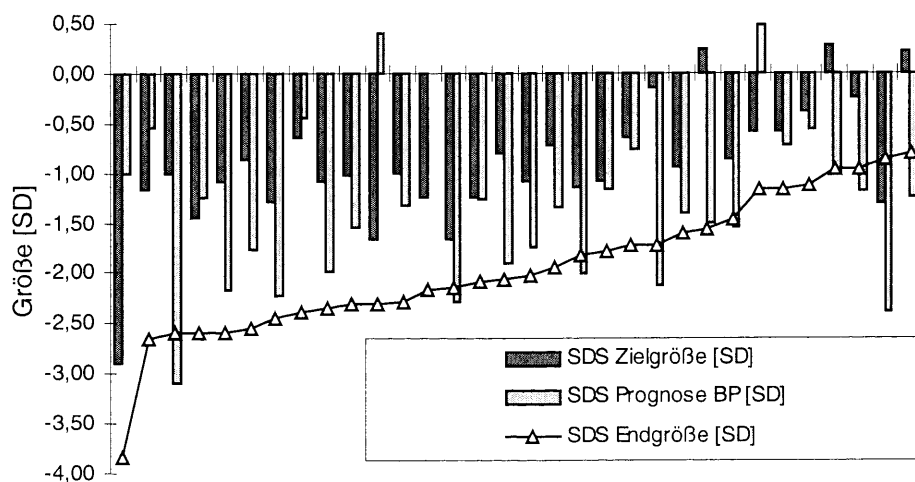




**Abb.15: DHEA-S / Knochenalter mit Normwerten (Gesamtgruppe)**

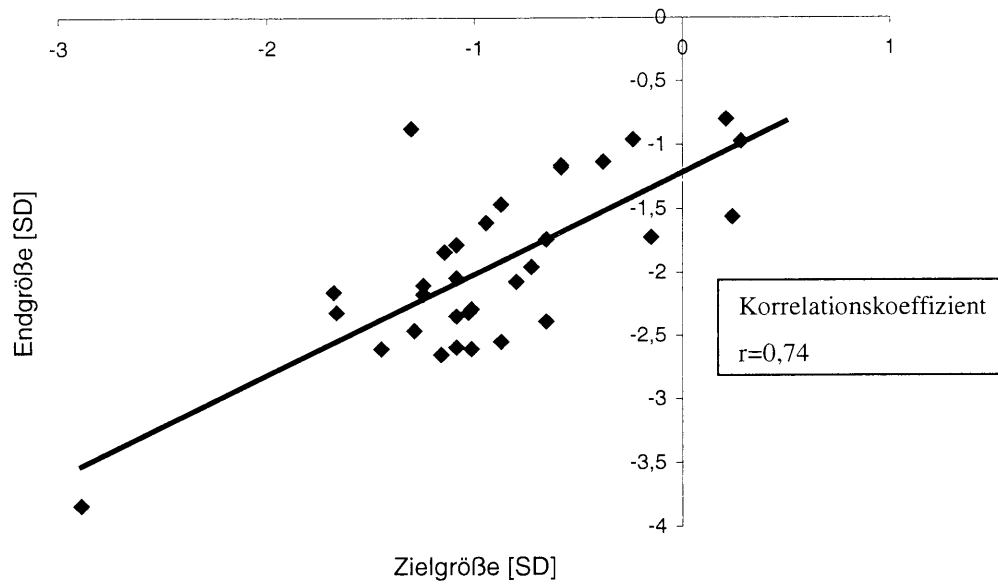


**Abb.16: Übersicht Endgröße-Zielgröße-Prognose bei den einzelnen Patienten (Gesamtgruppe)**  
 BP: Prognose nach Bayley/Pinneau(3)



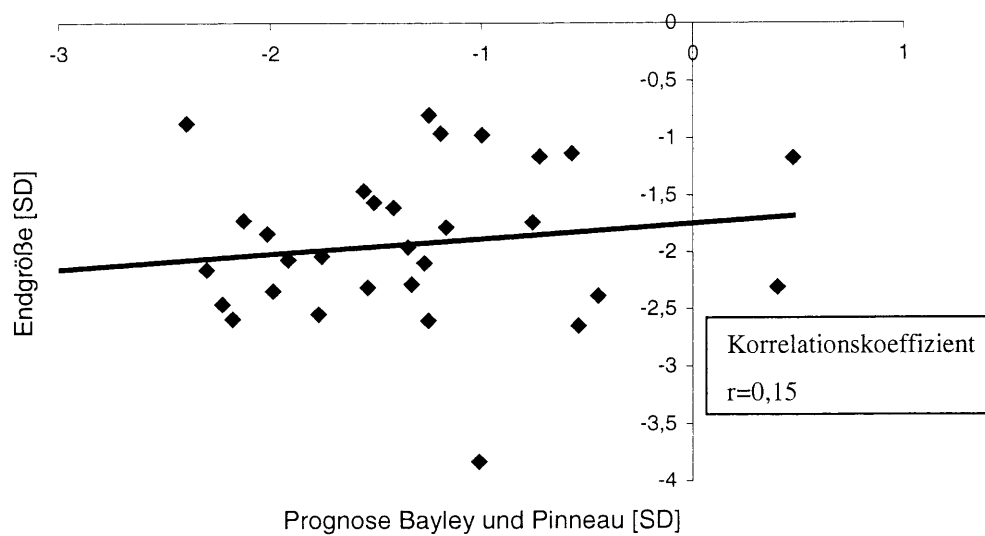
**Abb.17: Zielgröße / Endgröße (Gesamtgruppe)**

SD = Standardabweichung



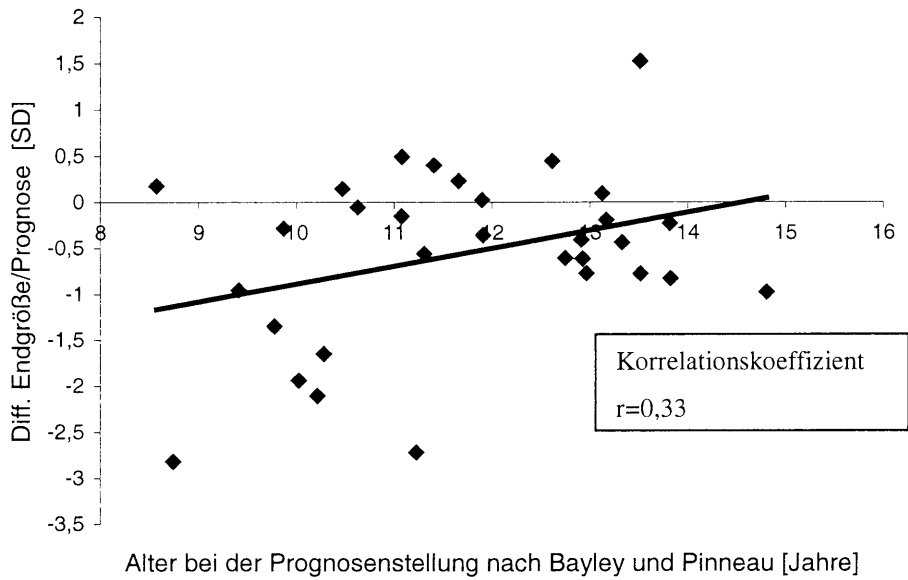
**Abb.18: Prognose nach Bayley und Pinneau / Endgröße (Gesamtgruppe)**

SD = Standardabweichung



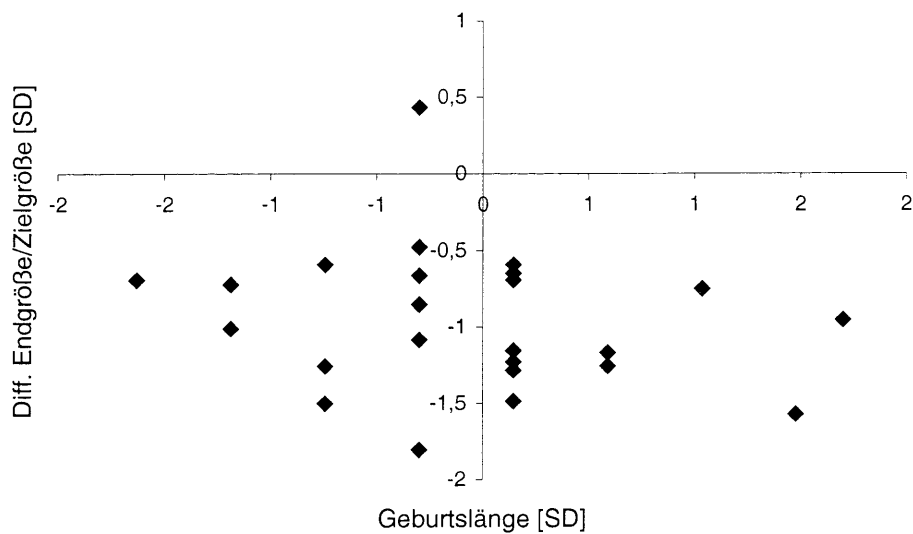
**Abb.19: Alter bei Prognosestellung/ Differenz Endgröße/Prognose (Gesamtgruppe)**

SD = Standardabweichung



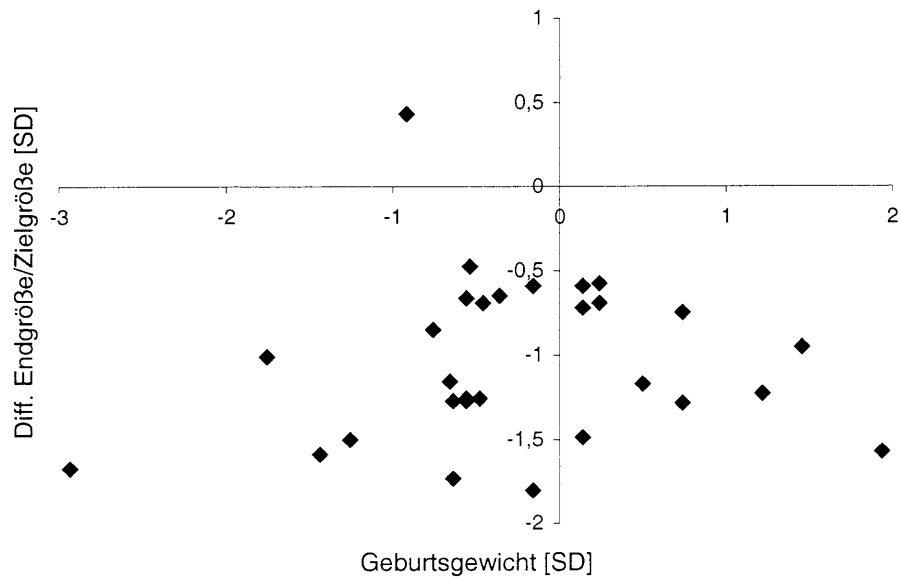
**Abb.20: Geburtslänge / Differenz Endgröße/Zielgröße (Gesamtgruppe)**

SD = Standardabweichung



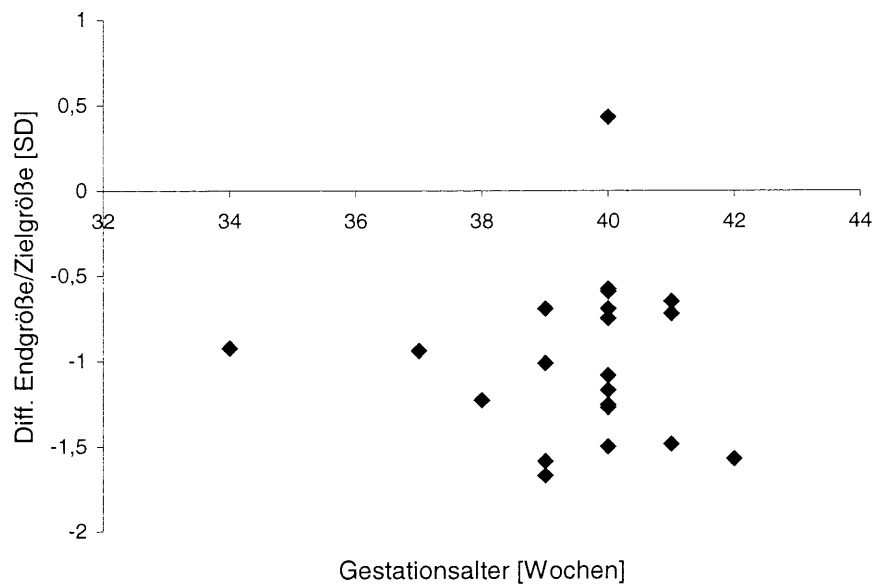
**Abb.21: Geburtsgewicht / Differenz Endgröße/Zielgröße (Gesamtgruppe)**

SD = Standardabweichung



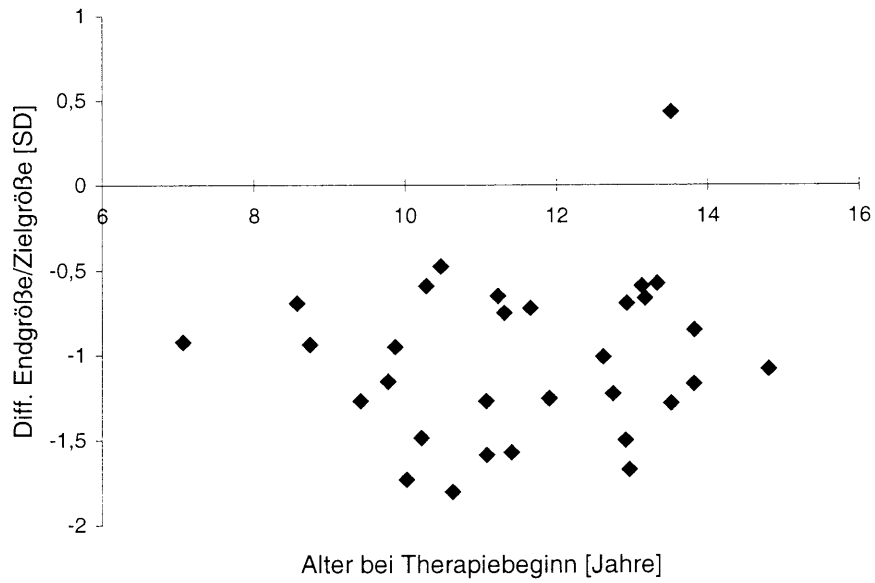
**Abb.22: Gestationsalter / Differenz Endgröße/Zielgröße (Gesamtgruppe)**

SD = Standardabweichung



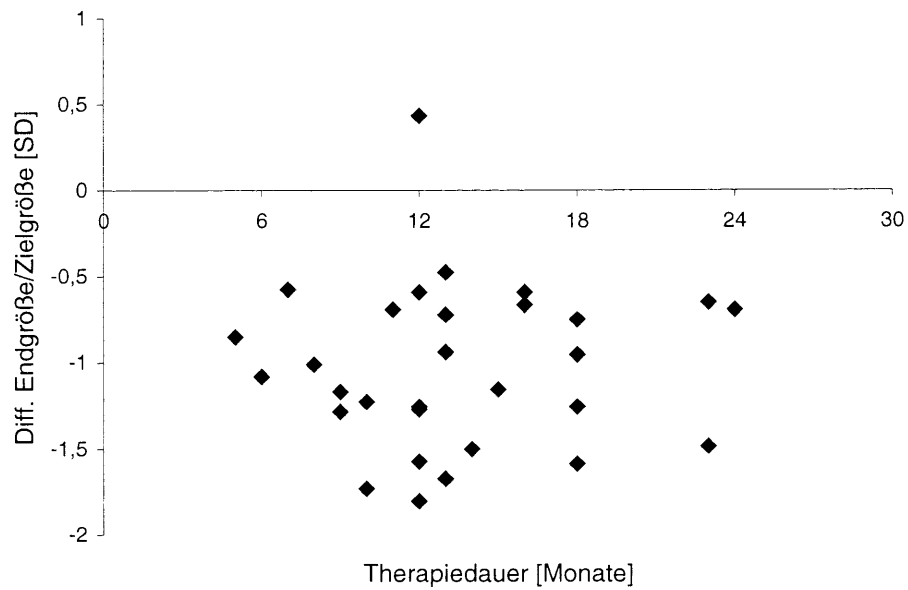
**Abb.23: Alter bei Therapiebeginn / Differenz Endgröße/Zielgröße (Gesamtgruppe)**

SD = Standardabweichung

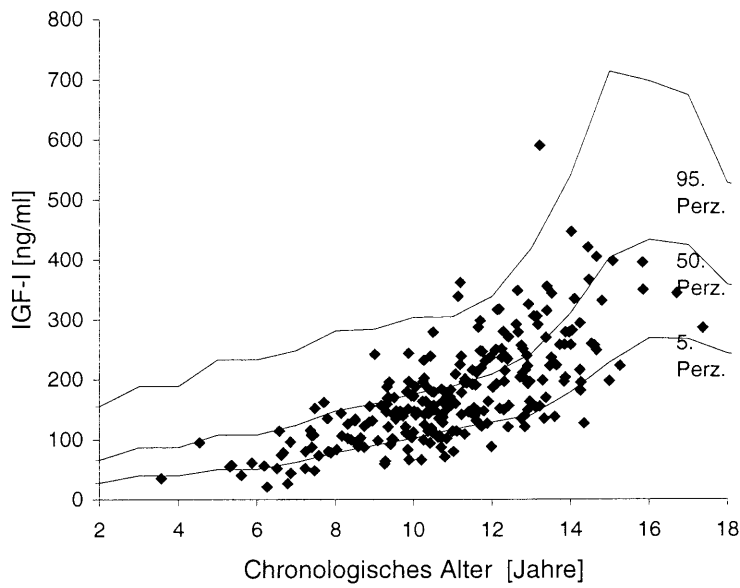


**Abb.24: Therapiedauer / Differenz Endgröße/Zielgröße (Gesamtgruppe)**

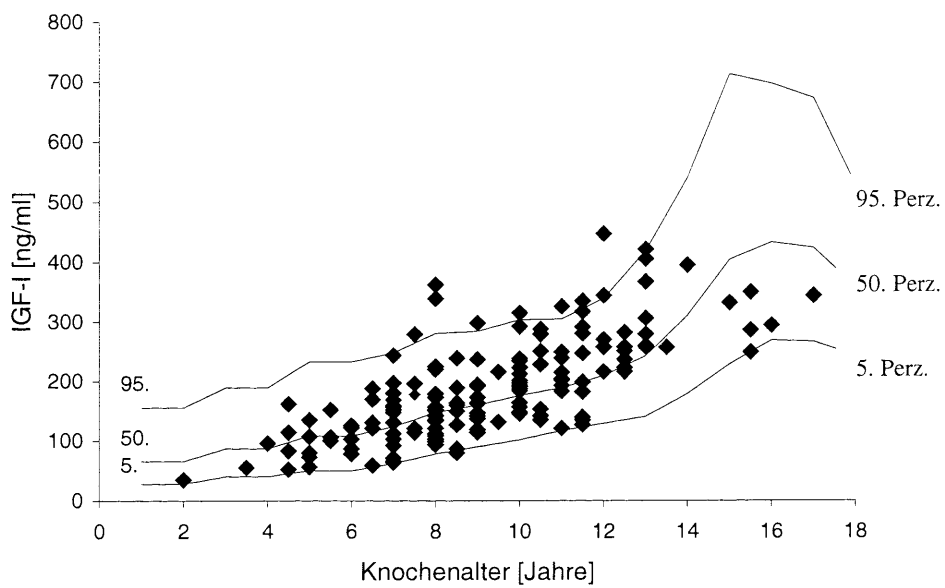
SD = Standardabweichung



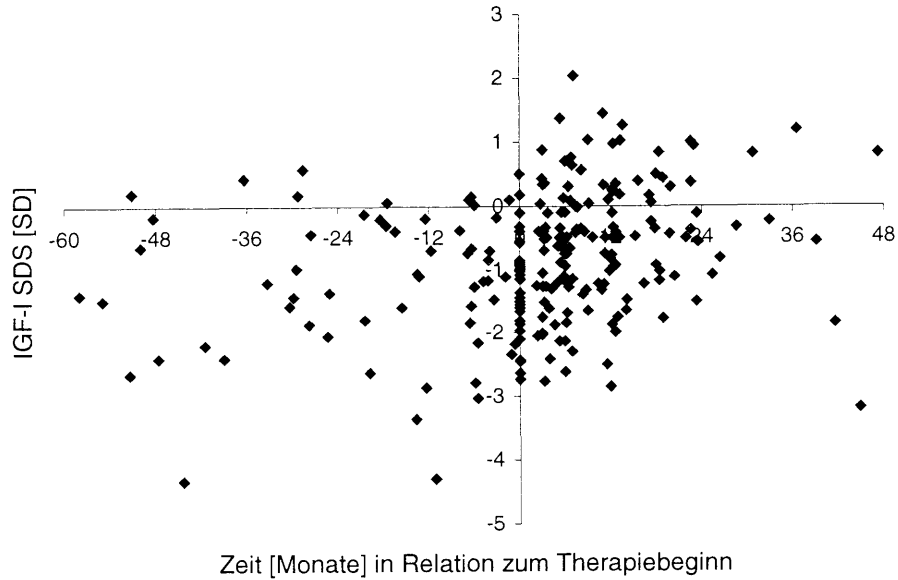
**Abb.25: IGF-I / Chronologisches Alter mit Perzentilenkurven (Gesamtgruppe)**



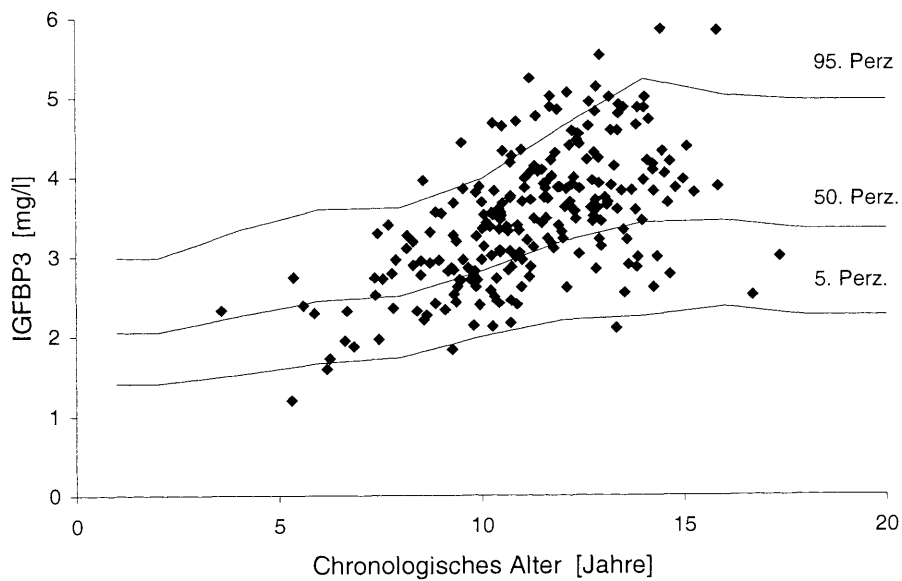
**Abb.26: IGF-I / Knochenalter mit Perzentilenkurven (Gesamtgruppe)**



**Abb.27: IGF-I / Zeit in Relation zum Therapiebeginn (Gesamtgruppe)**  
SD = Standardabweichung

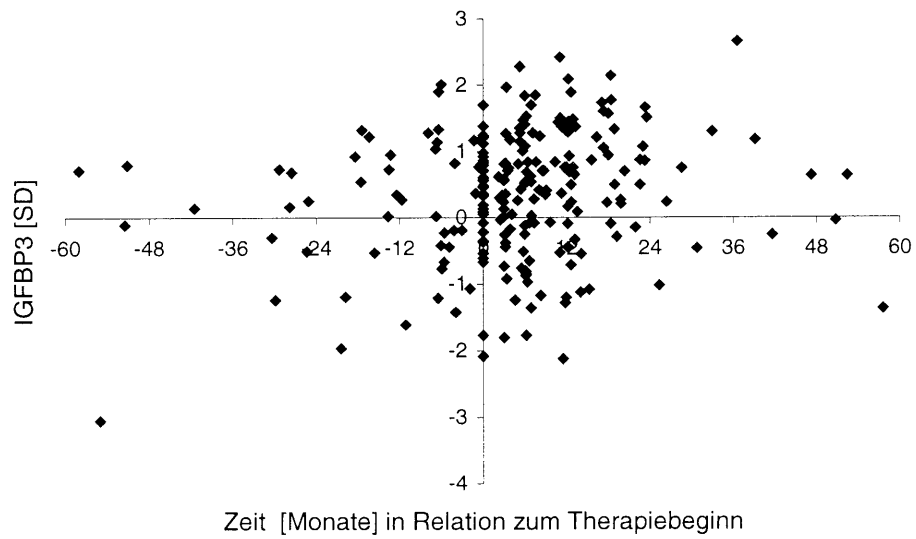


**Abb.28: IGFBP3 / Chronologisches Alter mit Perzentilenkurven (Gesamtgruppe)**

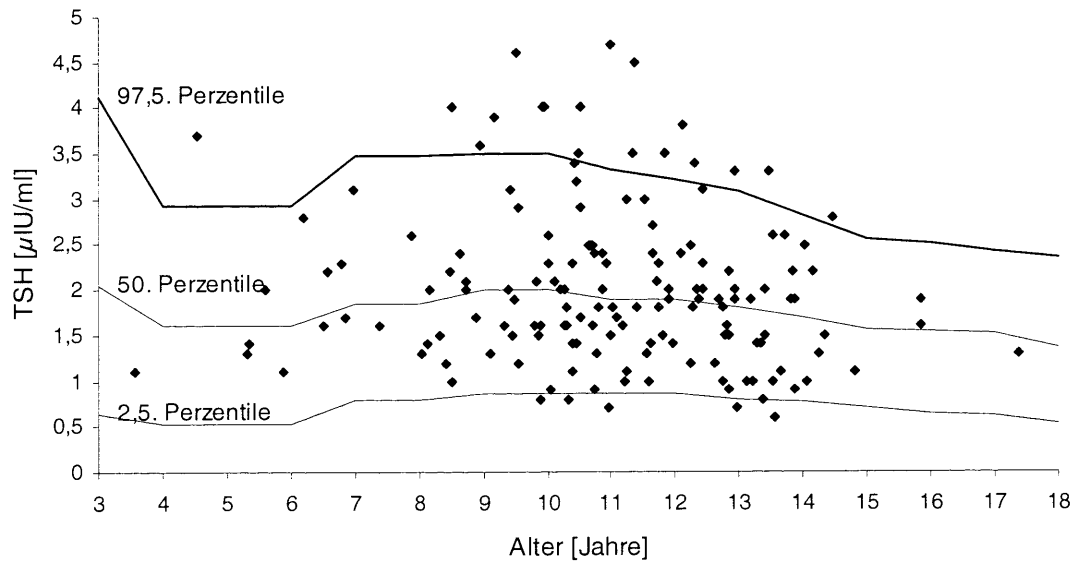


**Abb.29: IGFBP3 / Zeit in Relation zum Therapiebeginn (Gesamtgruppe)**

SD = Standardabweichung

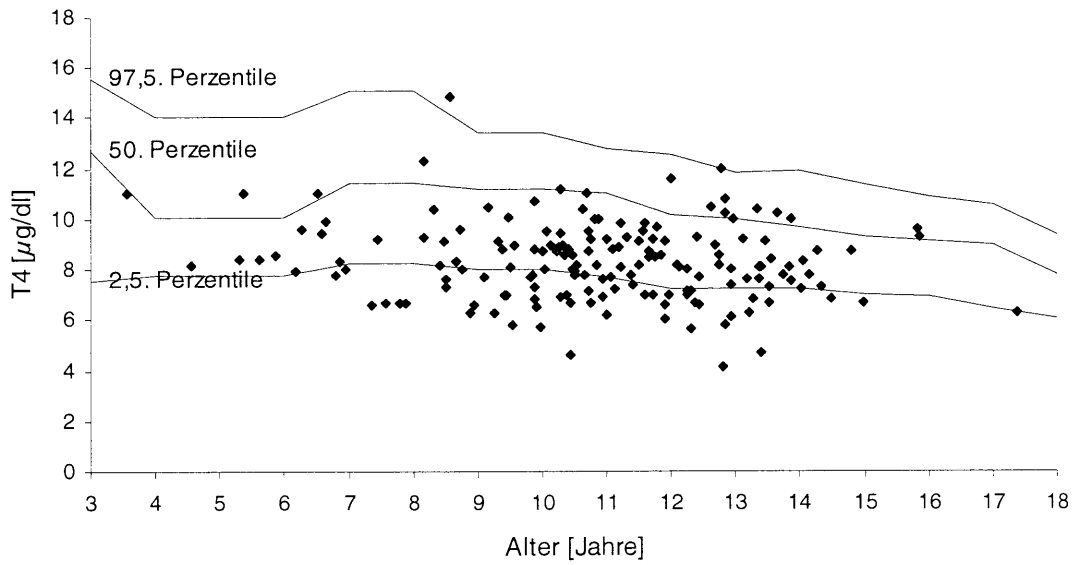


**Abb.30: TSH / Chronologisches Alter / Normwerte (Gesamtgruppe)**

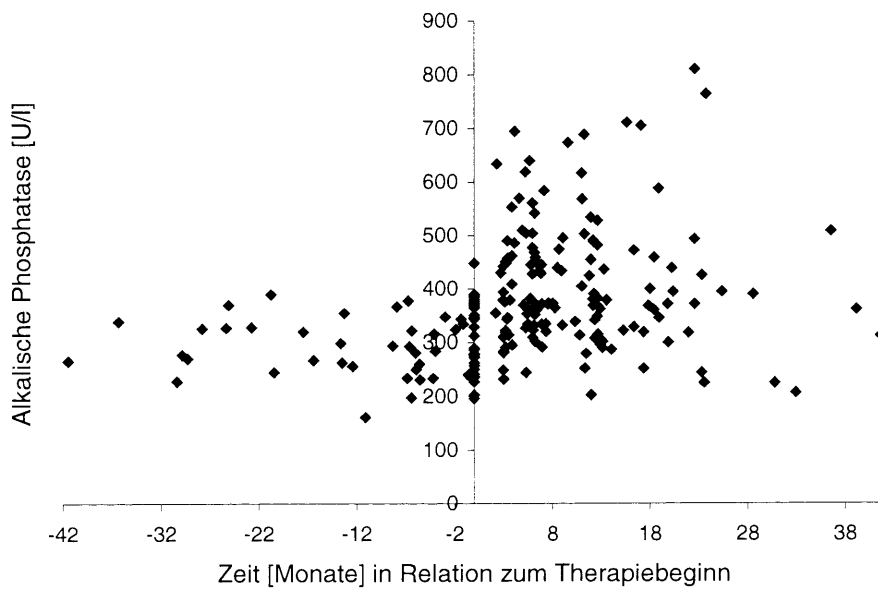




**Abb.31: T4 / Chronologische Alter / Normwerte (Gesamtgruppe)**

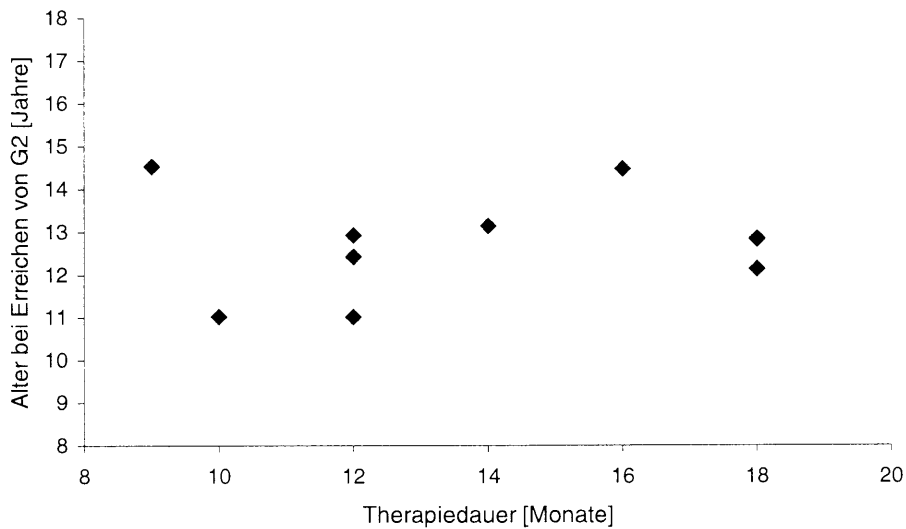


**Abb.32: Alkalische Phosphatase / Zeit in Relation zum Therapiebeginn (Gesamtgruppe)**



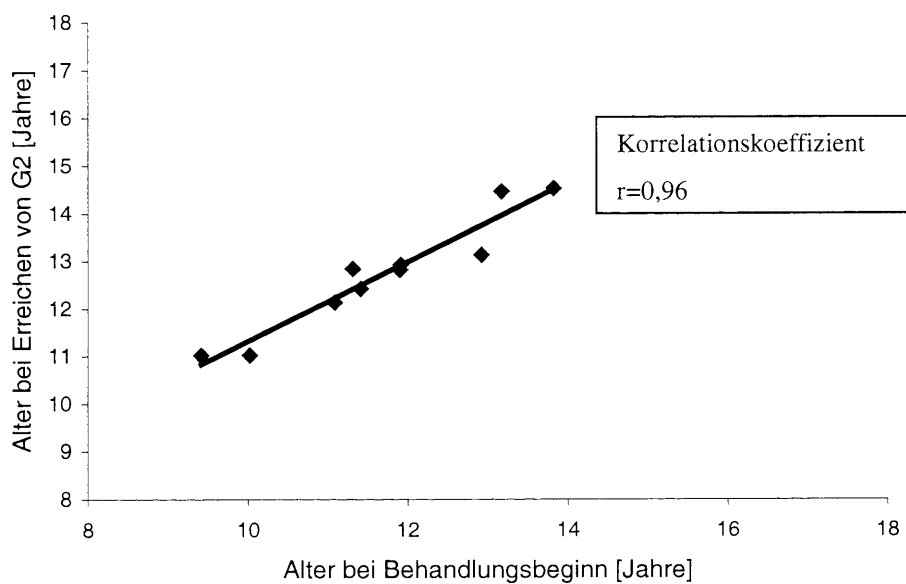
**Abb.33: Therapiedauer / Alter bei Erreichen von Genitalstadium G 2  
(Subgruppe KEV)**

G = Genitalstadium nach Tanner 1962(62)



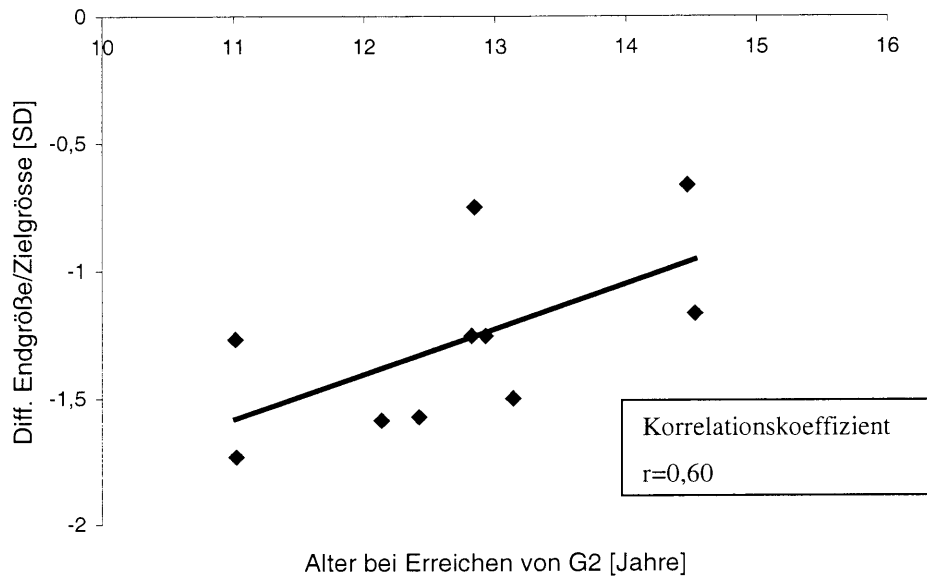
**Abb.34: Alter bei Behandlungsbeginn / Alter bei Erreichen von Genitalstadium  
G 2 (Subgruppe KEV)**

G: Genitalstadium nach Tanner 1962(62)



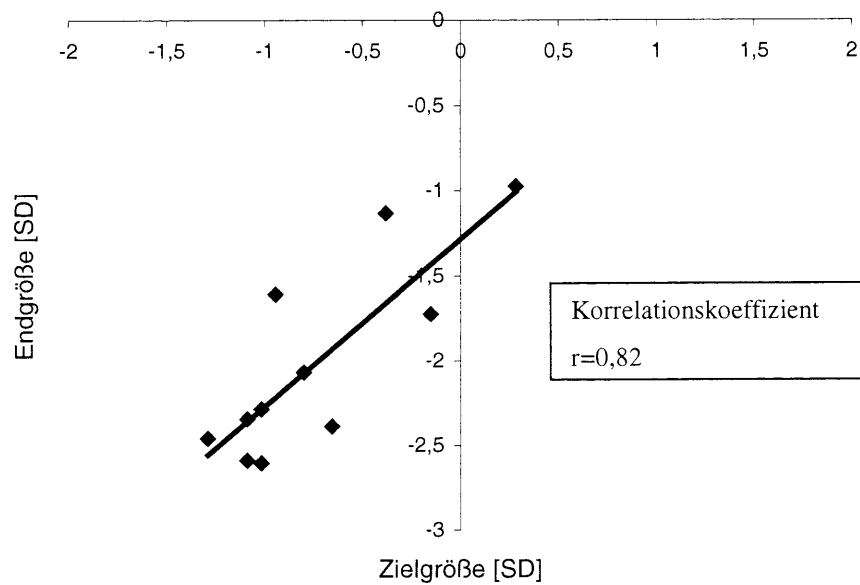
**Abb.35: Differenz Endgröße/Zielgröße / Alter bei Erreichen von Genitalstadium G 2 (Subgruppe KEV)**

G = Genitalstadium nach Tanner1962(62); SD=Standardabweichung

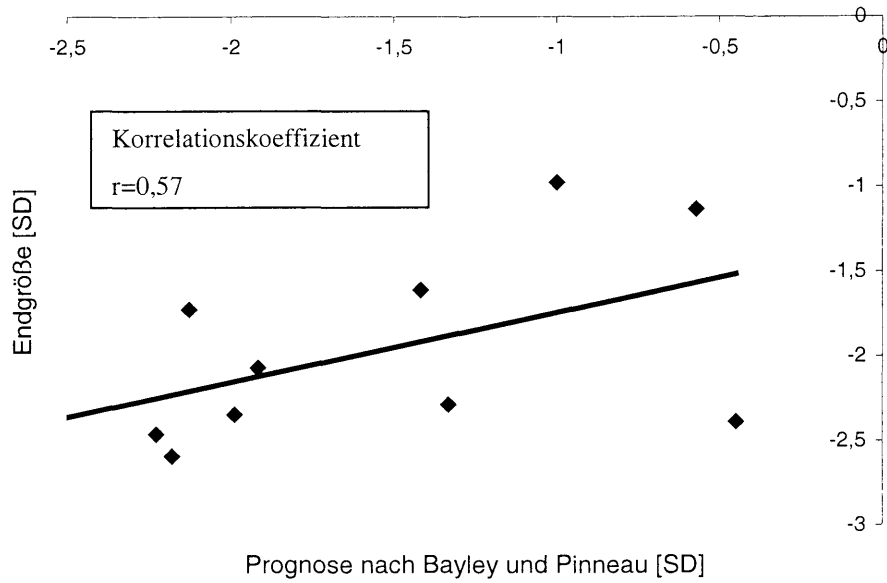


**Abb.36: Zielgröße / Endgröße (Subgruppe KEV)**

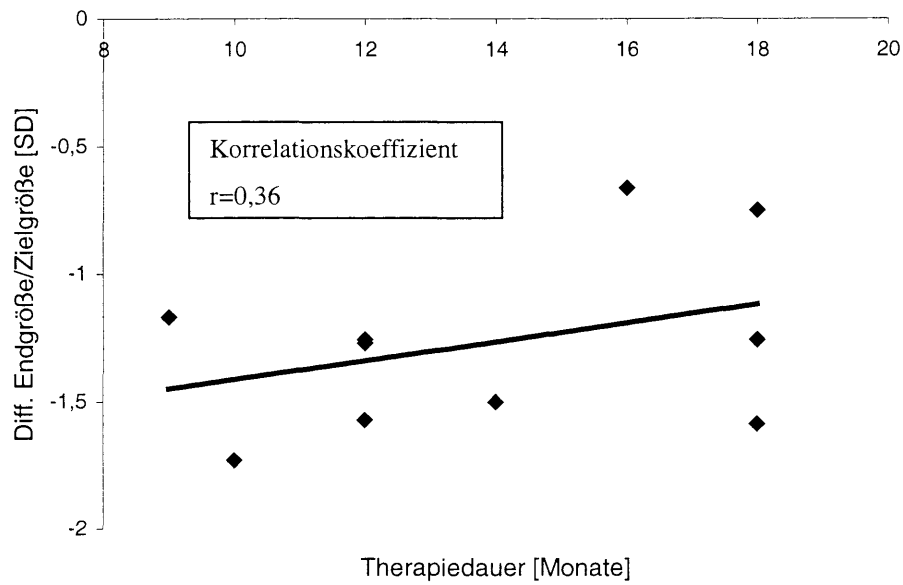
SD = Standardabweichung



**Abb.37: Prognose nach Bayley und Pinneau / Endgröße (Subgruppe KEV)**  
 SD = Standardabweichung

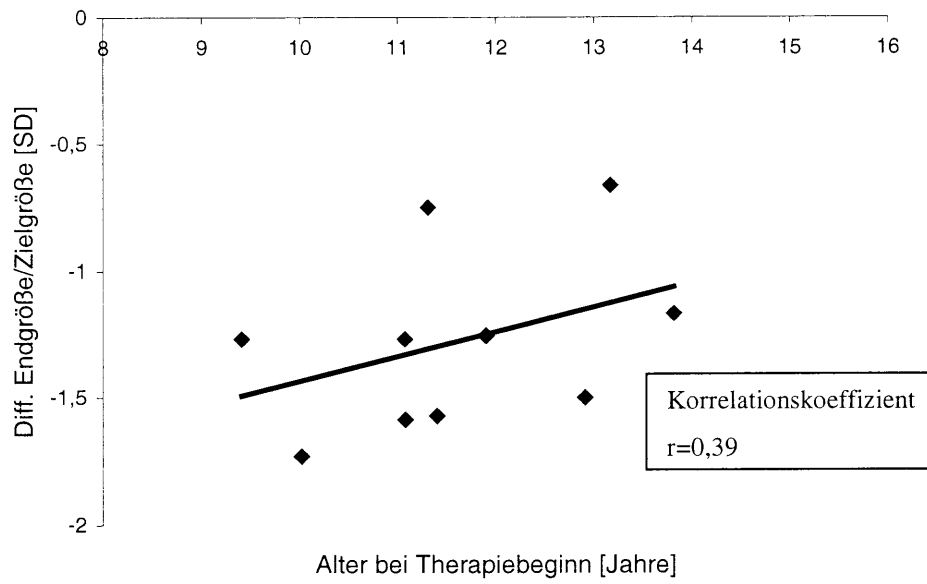


**Abb.38: Therapiedauer / Differenz Endgröße/Zielgröße (Subgruppe KEV)**  
 SD = Standardabweichung



**Abb.39: Alter bei Therapiebeginn / Differenz Endgröße/Zielgröße  
(Subgruppe KEV)**

SD = Standardabweichung

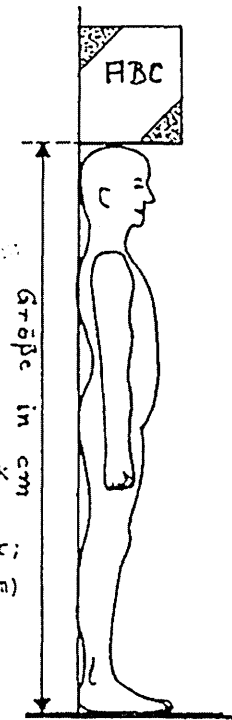


## 6.2 Anleitung zur Selbstmessung

### Anleitung zur Messung von Körpergröße, Kopfumfang und Spannweite

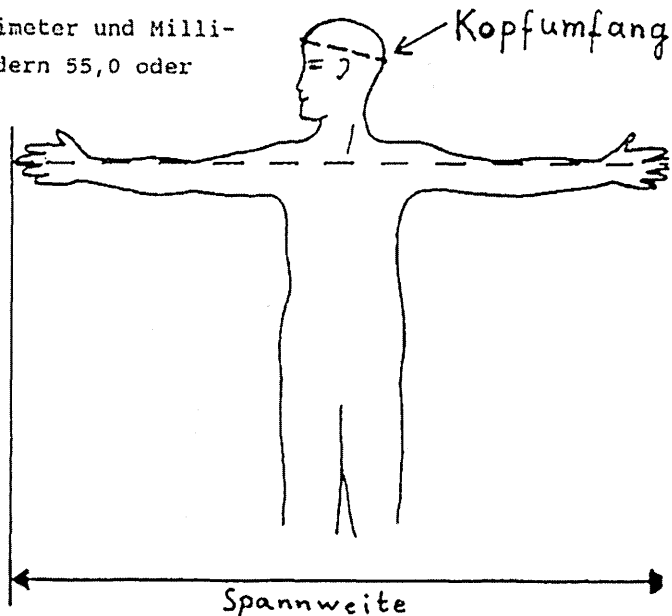
#### 1. Körpergröße:

- morgens messen
- Schuhe ausziehen
- feste Unterlage suchen (kein Teppich)
- gerade an die Wand stellen
- sich so groß wie möglich machen
- Fersen fest auf den Boden
- Kopf geradeaus
- festes Rechteck (z.B. Buch) an die Wand und auf den Kopf
- Markierung an die Wand machen
- Abstand von Boden zur Markierung messen (Zollstock oder Metallmaßband benutzen - KEIN Stoffband!)
- in Fragebogen eintragen (Zentimeter und Millimeter; z.B. nicht 164 cm - sondern 164,0 cm oder 164,3 cm)



#### 2. Kopfumfang:

- Umfang um Stirn und Hinterkopf (siehe Zeichnung)
- größten Umfang ermitteln (dazu mehrmals messen und den größten Wert angeben)
- in Fragebogen eintragen (Zentimeter und Millimeter; z.B. nicht 55 cm - sondern 55,0 oder 55,4 cm angeben)



#### 3. Spannweite:

- mit dem Rücken zur Wand stehen
- beide Arme durchgedrückt zur Seite strecken, so weit es geht
- von Helfer die äußersten Punkte der beiden Mittelfinger an der Wand markieren lassen
- Abstand zwischen den beiden Markierungen messen (Zollstock oder Metallmaßband benutzen - KEIN Stoffband!)
- in Fragebogen eintragen (Zentimeter und Millimeter; z.B. nicht 164 cm - sondern 164,0 cm oder 164,1 cm)

### **6.3 Literaturverzeichnis**

- (1) Albanese, A., Kewley, G.D., Long, A., Pearl, K.N., Robins, D.G. Stanhope, R. (1994)  
Oral treatment for constitutional delay of growth and puberty in boys: a randomised trial of an anabolic steroid or testosterone undecanoate  
Arch. Dis. Child., 71, 315-317
- (2) Bassi, F., Neri, A.S., Gheri, R.G., Cheli, D., Serio, M. (1993)  
Oxandrolone in constitutional delay of growth: Analysis of the growth patterns up to final stature  
J. Endocrinol. Invest., 16, 133-137
- (3) Bayley, N., Pinneau, S.R. (1952)  
Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards.  
J. Pediatr., 40, 423-441
- (4) Bergada, I., Bergada, C. (1995)  
Long term treatment with low dose testosterone in constitutional delay of growth and puberty: effect on bone age maturation and pubertal progression.  
J. Pediatr. Endocrinol. Metab., 8, 117-122
- (5) Bierich, J.R. (1992)  
Constitutional delay of growth and adolescence.  
Baillieres. Clin. Endocrinol. Metab., 6, 573-588
- (6) Bierich, J.R. (1981)  
Pubertät  
Klein. Wochenschr., 59, 985-994
- (7) Bierich, J.R. (1983)  
Treatment of constitutional delay of growth and adolescence with human growth hormone.  
Klin. Padiatr., 195, 309-316
- (8) Bierich, J.R., Brüggmann, G., Kiessling, E. (1989)  
Spontansekretion des Wachstumshormons im nächtlichen Tiefschlaf  
Monatsschr. Kinderheilkd., 137, 80-85
- (9) Bierich, J.R., Nolte, K., Drews, K., Brugmann, G. (1992)  
Constitutional delay of growth and adolescence. Results of short-term and long-term treatment with GH.  
Acta Endocrinol. Copenh., 127, 392-396
- (10) Blizzard, R.M., Hindmarsh, P.C., Stanhope, R. (1991)  
Oxandrolone Therapy: 25 Years Experience  
Growth, Genetics and Hormones, 7, 1-6
- (11) Blum W.F. (1996)  
Insulin-Like Growth Factors and Their Binding Proteins

- in: Ranke, M.B.: Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents  
Ed. J-und-J-Verl., Mannheim im Barth-Verl.
- (12) Blum, W.F., Breier, B.H., (1994)  
Radioimmunoassays for IGFs and IGF-BPs.  
Growth. Regul., 4 (Suppl 1), 11-19
- (13) Brown, D.C., Butler, G.E., Kelnar, C.J., Wu, F.C. (1995)  
A double blind, placebo controlled study of the effects of low dose testosterone undecanoate on the growth of small for age, prepubertal boys.  
Arch. Dis. Child., 73, 131-135
- (14) Butenandt, O. (1984)  
Die Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung – Untersuchungen zur Therapie mit Wachstumshormon  
Klin. Padiatr., 196, 69-72
- (15) Buyukgebiz, A., Hindmarsh, P.C., Brook, C.G. (1990)  
Treatment of constitutional delay of growth and puberty with oxandrolone compared with growth hormone.  
Arch. Dis. Child., 65, 448-449
- (16) Clayton, P.E., Shalet, S.M., Price, D.A., Addison, G.M. (1988)  
Growth and growth hormone responses to oxandrolone in boys with constitutional delay of growth and puberty  
Clin. Endocrinol. Oxf., 29, 123-130
- (17) Crowne, E.C., Shalet, S.M., Wallace, W.H., Eminson, D.M., Price, D.A. (1990)  
Final height in boys with untreated constitutional delay in growth and puberty.  
Arch. Dis. Child., 65, 1109-1112
- (18) Crowne, E.C., Wallace, W.H.B., Moore, C., Mitchell, R., Robertson, W.H., Holly, J.M.P., Shalet, S.M. (1997)  
Effect of low dose oxandrolone and testosterone treatment on the pituitary-testicular and GH axes in boys with constitutional delay of growth and puberty  
Clin. Endocrinol. Oxf., 46, 209-216
- (19) Doeker, B., Muller-Michaels, J., Andler, W., (1998)  
Induction of early puberty in a boy after treatment with oxandrolone?  
Horm. Res., 50, 46-48
- (20) Drotar, D., Owens, R., Gotthold, J. (1980)  
Personality adjustment of children and adolescents with hypopituitarism  
Child. Psychiatry Hum. Dev., 11, 59-66
- (21) Elmlinger, M.W., Kuhnel, W., Lambrecht, H.G., Ranke, M.B. (2001)  
Reference intervals from birth to Adulthood for Serum Thyroxine (T4), Triiodothyronine (T3), free T3, free T4, Thyroxine Binding Globulin (TBG) and Thyrotropin (TSH)



- Clin. Chem. Lab. Med., 39, 973-979
- (22) Fox, M., Minot, A.S., Liddle, G.W. (1962)  
Oxandrolone: A potent anabolic steroid of novel chemical configuration.  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 22, 921-924
- (23) Gold, R.F. (1978)  
Constitutional growth delay and learning problems  
J. Learn. Disabil., 11, 427-429
- (24) Gordon, M., Crouthamel, C., Post, E.M., Richman, R.A. (1982)  
Psychosocial aspects of constitutional short stature: social competence, behavior problems, self-esteem, and family functioning.  
J. Pediatr., 101, 477-480
- (25) Greulich, W.W., Pyle, S.L. (1959)  
Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist  
2. Aufl.; Stanford Univ Press, Stanford, Calif.
- (26) Guzzaloni, G., Grugni, G., Ardizzi, A., Calo, G., Tonelli, E., Moro, D., Morabito, F. (1994)  
On the spontaneous and stimulated GH secretion in subjects with constitutional growth delay during short-term treatment with oxandrolone  
Acta. Med. Auxol., 26, 83-90
- (27) Herrmann, F., Müller, P., Lohmann, T. (2002)  
Endokrinologie für die Praxis  
4. Aufl., Thieme, Stuttgart, New York
- (28) Hesse, V., Bartzky, R., Jaeger, U., Kromeyer-Hauschild, K., Zellner, K., Vogel, H., Bernhardt, I., Hofmann, A. (1999):  
Körper-Masse-Index: Perzentilen deutscher Kinder im Alter von 0-18 Jahren  
Kinderarztl. Prax., 70, 542-553
- (29) Hindmarsh, P.C., Brook, C.G.D. (1987)  
Effect of growth hormone on short normal children  
Br. Med. J., 295: 573-577
- (30) Hochberg, Z., Korman, S. (1987)  
Oxandrolone Therapy in Boys of Short Stature  
J. Pediatr. Endocrinol., 2, 115-120
- (31) Holl, R.W. Schröder, H., Heinze, E. (1991)  
Sind kleinwüchsige Jungen als Erwachsene benachteiligt? Nachuntersuchung von 77 Männern mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung und (oder) familiärem Kleinwuchs  
Dtsch. Med. Wochenschr., 116, 928-934
- (32) Hopwood, N.J., Kelch, R.P., Zipf, W.B., Hernandez, R.J. (1979)  
The effect of synthetic androgens on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in boys with constitutionally delayed growth.

- J. Pediatr., 94, 657-662
- (33) Jackson, S.T., Rallison, M.L., Buntin, W.H., Johnson, S.B., Flynn, R.R. (1973)  
Use of oxandrolone for growth stimulation in children.  
Am. J. Dis. Child., 126, 481-484
- (34) Joss, E.E., Schmidt, H.A., Zuppinger, K.A. (1989)  
Oxandrolone in constitutionally delayed growth, a longitudinal study up to final height.  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 69, 1109-1115
- (35) Kiess, W. (1999)  
Störungen des Wachstums, 227-270  
In: Kruse, K.: Pädiatrische Endokrinologie  
2. Aufl., Thieme, Stuttgart, New York
- (36) LaFranchi, S., Hanna, C.E., Mandel, S.H. (1991)  
Constitutional delay of growth: expected versus final adult height.  
Pediatrics, 87, 82-87
- (37) Lennon, H.D., Saunders, F.J. (1964)  
Anabolic activity of 2-oxa-17-alpha-methyldihydrotestosterone (oxandrolone) in castrated rats.  
Steroids, 4, 689-697
- (38) Link, K., Blizzard, R.M., Evans, W.S., Kaiser, D.L., Parker, M.W., Rogol, A.D. (1986)  
The effect of androgens on the pulsatile release and the twenty-four-hour-mean concentration of growth hormone in peripubertal males.  
J. Clin. Endocrinol. Metab., 62, 159-164
- (39) Malhotra, A., Poon, E., Tse, W.Y., Pringle, P.J., Hindmarsh, P.C., Brook, C.G. (1993)  
The effects of oxandrolone on the growth hormone and gonadal axes in boys with constitutional delay of growth and puberty.  
Clin. Endocrinol. Oxf., 38, 393-398
- (40) Marti-Henneberg, C, Niirinen, A.K., Rappaport, R. (1975)  
Oxandrolone treatment of constitutional short stature in boys during adolescence: effect on linear growth, bone age, pubic hair, and testicular development.  
J. Pediatr., 86, 783-788
- (41) Moore, D.C., Tattoni, D.S., Limbeck, G.A., Ruvelcaba, R.H., Lindner, D.S., Gareis, F.J., Al-Agba, S., Kelley, V.C. (1976)  
Studies of anabolic steroids: v. effect of prolonged oxandrolone administration on growth in children and adolescents with uncomplicated short stature.  
Pediatrics, 58, 412-422
- (42) Nieschlag E., Brabant, G., Schopohl, J., Sippell, W. (1997)  
Männliche Gonaden: Hypogonadismus, Infertilität, Pubertätsstörungen, 317-342  
In: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie: Rationelle Therapie in der Endokrinologie einschließlich Diabetologie und Stoffwechsel

- Thieme, Stuttgart, New York
- (43) Ochsenkühn, R., Nieschlag, E. (2001)  
Männliche Gonaden, 241-320  
In: Nawroth, P.P., Ziegler, R.: Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel  
Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- (44) Papadimitriou, A., Wacharasindhu, S., Pearl, K., Preece, M.A., Stanhope, R. (1991)  
Treatment of constitutional growth delay in prepubertal boys with a prolonged course of low dose oxandrolone.  
Arch. Dis.Child., 66, 841-843
- (45) Pappo, R., Jung, C.J. (1962)  
2-Oxasteroids: A new class of biologically active compounds.  
Tetrahedron Lett., 9, 365-371
- (46) Prader, A., Largo, R.H., Molinari, L., Issler, G. (1989):  
Physical growth of Swiss Children from birth to 20 years of age.  
Helv. Paediatr. Acta Suppl., 52, 1-125
- (47) Prader, A. (1983)  
Pubertätsentwicklung: Was ist normal? Was ist auffallend oder pathologisch?  
Helv. paediat. Acta, 38, 197-202
- (48) Ranke, M.B., Grauer, M.L., Kistner, K., Blum, W.F., Wollmann, H.A. (1995)  
Spontaneous Adult Height in Idiopathic Short Stature  
Horm. Res., 44, 152-157
- (49) Ranke, M.B., Schwaderer, M.L., Bierich, J.R. (1982)  
Die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung: Eine einfache Normvariante des Wachstums?  
Klin. Padiatr., 194, 289-294
- (50) Reiter, E.O., Root, A.W. (1975)  
Hormonal changes of adolescence.  
Med. Clin. North Am., 59, 1289-1304
- (51) Rubin, K.R., Lichtenfels, J.M., Ratzan, S.K., Ozonoff, M., Rowe, D.W., Carey, D.E. (1986)  
Relationship of somatomedin-C concentration to bone age in boys with constitutional delay of growth.  
Am. J. Dis. Child, 140, 555-558
- (52) Heaney, R.P., Ryan, R. (1988)  
Relation between measured and recalled body height  
N. Engl. J. Med., 319, 795-796
- (53) Schroor, E.J., van-Weissenbruch, M.M., Knibbe, P., Delemarre-van-de-Waal, H.A. (1995)  
The effect of prolonged administration of an anabolic steroid ( oxandrolone) on growth in boys with constitutionally delayed growth and puberty.  
Eur. J. Pediatr., 154, 953-957

- (54) Sinnecker, G.H. (1996)  
Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung / Pubertas tarda  
in: Allolio, B., Schulte, H.M.: Praktische Endokrinologie, Band IV  
Urban und Schwarzenberg, München
- (55) Soliman, A.T., Khadir, M.M., Asfour, M. (1995)  
Testosterone treatment in adolescent boys with constitutional delay of growth and development.  
Metabolism, 44, 1013-1015
- (56) Sperlich, M., Butenandt, O., Schwarz, H.P. (1995)  
Final height and predicted height in boys with untreated constitutional growth delay.  
Eur. J. Pediatr., 154, 627-632
- (57) Stanhope, R., Brook, C.G. (1985)  
Oxandrolone in low dose for constitutional delay of growth and puberty in boys.  
Arch. Dis. Child., 60, 379-381
- (58) Stanhope, R., Buchanan, C.R., Fenn, G.C., Preece, M.A. (1988)  
Double blind placebo controlled trial of low dose oxandrolone in the treatment of boys with  
constitutional delay of growth and puberty.  
Arch. Dis. Child., 63, 501-505
- (59) Stanhope, R., Preece, M.A. (1988)  
Management of constitutional delay of growth and puberty.  
Arch. Dis. Child., 63, 1104-1110
- (60) Stewart, A.L. (1982)  
The reliability and validity of self-reported weight and height  
J. Chronic. Dis., 35, 295-309
- (61) Stolecke, H. (1997)  
Physiologie des Längenwachstums, 289-316  
In: Stolecke, H.: Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters  
3. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- (62) Tanner, J.M. (1962)  
Wachstum und Reifung des Menschen  
Thieme, Stuttgart, New York
- (63) Tanner, J.M. (1978)  
Foetus into Man  
Harvard University Press, Cambridge, Mass.
- (64) Tanner, J.M. (1983)  
Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method)  
Academic Press, London
- (65) Tse, W.Y., Buyukgebiz, A., Hindmarsh, P.C., Stanhope, R., Preece, M.A., Brook, C.G. (1990)  
Long-term outcome of oxandrolone treatment in boys with constitutional delay of growth and

- puberty.  
 J. Pediatr. 117, 588-591
- (66) Ulloa-Aguirre, A., Blizzard, R.M., Garcia-Rubi, E., Rogol, A.D., Link, K., Christie, C.M.,  
 Johnson, M.L., Veldhuis, J.D. (1990)  
 Testosterone and Oxandrolone, a Nonaromatizable Androgen, Specifically Amplify the Mass and  
 Rate of Growth Hormone Secreted per Burst without altering GH Secretory Burst Duration or  
 Frequency or the GH Half-Life  
 J. Clin. Endocrinol. Metab., 71, 846-854
- (67) Underwood, L. (1984)  
 Growth hormone treatment for short children  
 J. Pediatr., 104, 237-239
- (68) Volta, C., Ghizzoni, L., Buono, T., Ferrari, F., Virdis, R., Bernasconi, S. (1988)  
 Final height in a group of untreated children with constitutional growth delay.  
 Helv. Paediatr. Acta, 43, 171-176
- (69) Wilkins, L. (1965)  
 The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence  
 3. Aufl., Thomas, Springfield, Ill.
- (70) Zachmann, M., Studer, S., Prader, A. (1987)  
 Short-term testosterone treatment at bone age of 12 to 13 years does not reduce adult height in  
 boys with constitutional delay of growth and adolescence.  
 Helv. Paediatr. Acta, 42, 21-28

## **Lebenslauf**

### **Person:**

- Stefanus Schweizer, geboren am 29. Januar 1973 in Freudenstadt
- Familienstand: verheiratet, 1 Kind

### **Schulische Bildung / Zivildienst:**

- 1979-1983            Grundschule Empfingen
- 1983-1989            Realschule Horb
- 1989-1992            Wirtschaftsgymnasium Rottweil
- 1992-1993            Zivildienst im Krankenhaus Horb (Pflegediensthelfer)

### **Studium:**

- 1993-1999            Studium der Medizin an der Universität Tübingen
- 1998-1999            Praktisches Jahr in der Inneren Medizin und Chirurgie im Diakonissenkrankenhaus Stuttgart; Kinderheilkunde in der Universitätskinderklinik Bern, Schweiz
- 23.11.99              Ärztliche Prüfung
- 11/99-02/00          Weiterarbeit an der Promotion

### **Beruf:**

- 03/00-06/00          Arzt im Praktikum auf der Inneren Abteilung/Nephrologie im Fachkrankenhaus Neckargemünd
- 07/00-08/01          Arzt im Praktikum auf der Inneren Abteilung des DRK-Krankenhauses Alzey
- 09/01-11/01          Weiterarbeit an der Promotion
- 12/01-09/02          Assistenzarzt in der Abteilung Rheumatologie/Orthopädie in der Klaus-Miehlke-Klinik-Wiesbaden
- seit 10/02            Ausbildung zum Wissenschaftlichen Bibliothekar, praktische Ausbildung an der Universitätsbibliothek Mainz, theoretische Ausbildung an der Bayerischen Bibliotheksschule in München

Dekan:

Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. H. Wollmann

2. Berichterstatter:

Privatdozent Dr. M. Ranke