

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik

(Schwerpunkt: Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie und Onkologie)

Diagnostische Wertigkeit des Arginin-GHRH-Tests zum Nachweis eines schweren behandlungsbedürftigen Wachstumshormonmangels des Erwachsenenalters beim Retesten ausgewachsener Adoleszenten

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Laura Dreismann

2017

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Binder

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Peter

Tag der Disputation: 11.04.2017

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Wachstumshormon (WH) und insulinähnliche Wachstumsfaktoren (IGF).....	1
1.2	Wachstumshormonmangel (GHD)	2
1.2.1	Wachstumshormonmangel im Kindesalter.....	2
1.2.2	Diagnostik bei Verdacht auf GHD im Kindesalter.....	3
1.2.3	Retesten auf GHD des Erwachsenenalters	4
1.2.4	Stimulationstests.....	7
1.2.4.1	Insulintoleranztest (ITT).....	7
1.2.4.2	Glucagontest	8
1.2.4.3	Arginintest (ARG)	8
1.2.4.4	Arginin-GHRH-Test (ARG+GHRH)	9
1.2.4.5	Weitere diagnostische Tests und Messung der WH-Spontansekretion	9
1.2.5	Behandlung.....	10
1.3	Zielsetzung und Fragestellungen.....	11
2	Material und Methoden	13
2.1	Patientenkohorte.....	13
2.2	Material zur Erhebung der Daten	16
2.2.1	In-House-RadioImmunoAssay (RIA).....	17
2.2.2	Durchführung des ARG+GHRH	17
2.3	Vorgehen beim Erheben der Daten	17
2.4	Statistik.....	18
2.4.1	Receiver Operating Curve (ROC)	18
3	Resultate	20

3.1	Cut-off Bestimmung im ARG+GHRH	20
3.2	Korrelation zwischen WH-Wert bei Erstdiagnose und WH-Wert der Adoleszenz (ARG+GHRH)	24
3.3	Zusammenhang zwischen BMI und WH-Werten im ARG+GHRH	26
3.4	Evaluierung der Durchführungsdauer des ARG+GHRH Tests	27
3.5	Übersicht der Resultate.....	29
4	Diskussion.....	30
4.1	<i>Cut-off</i>-Wert im ARG+GHRH bei Adoleszenten	31
4.2	Korrelation zwischen WH-Werten der Kindheit und der Adoleszenz.....	36
4.3	Einfluss von BMI auf WH-Sekretion im Adoleszentenalter.....	36
4.4	Dauer des ARG+GHRH.....	38
4.5	Ausblick.....	39
5	Zusammenfassung.....	40
6	Literaturverzeichnis	42
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	47
8	Veröffentlichungen.....	48
9	Danksagung	49
10	Curriculum Vitae.....	50

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ARG+GHRH	Arginin-Growth-Hormone-Releasing-Hormone-Test
AUC	Area under the Curve
BMI	Body Mass Index
<i>Cut-off</i>	Schwellenwert, der in einem Test zwischen positivem und negativem Testergebnis trennt
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GHD	Growth Hormone Deficiency (Wachstumshormonmangel)
GHRH	Growth Hormone-Releasing Hormone
IGF-I	Insulin-like growth factor-I
IGFBP-3	Insulin-like growth factor-binding protein-3
ITT	Insulintoleranztest
LH	Luteinisierendes Hormon
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Nummer
ng	Nanogramm
NPV	Negativer prädiktiver Wert
<i>p</i>	Pearsons Koeffizient
PPV	Positiver prädiktiver Wert
<i>r</i>	Korrelationskoeffizient nach Pearson
rGH	Recombinant Growth Hormone (rekombinantes Wachstumshormon)
RIA	Radioimmunoassay
ROC	Receiver Operating Curve
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)

SDS	Standard Deviation Score
SDS_{LMS}	Standard Deviation Score in Bezug auf Verteilung des Messwerts über den Bereich der Kovarianten
SGA	Small for Gestational Age (klein bezogen auf das Reifealter)
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
WH	Wachstumshormon (Syn.: Somatotropin)
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Wachstumshormon (WH) und insulinähnliche Wachstumsfaktoren (IGF)

Durch das Wachstumshormon Somatotropin (im folgenden als WH bezeichnet) erfährt der Körper die Regulation seines Wachstums. Auch im jungen Erwachsenen- und fortgeschrittenem Alter behält das Hormon eine wichtige Funktion: hier sorgt es vor allem für einen ausgeglichenen Fett- und Muskelmetabolismus.

Das im Vorderlappen der Hypophyse gebildete WH unterliegt im Wesentlichen der Regulation durch das im Hypothalamus produzierte Growth Hormone-Releasing Hormone (GHRH). Das ausgeschüttete WH wiederum wirkt in Form einer negativen Rückkopplung hemmend auf die GHRH-Sekretion. Die WH-Sekretion folgt in aller Regel einem bestimmten Tagesrhythmus (circadian) und hängt zusätzlich von der Lebensphase ab, in der sich der menschliche Körper befindet. Nachts wird der Großteil (ca. 2/3) der gesamten Tagesmenge pulsatil sezerniert, mit Sekretionsepisoden etwa alle drei Stunden. Während der Säuglingsphase und der Pubertät finden die größten Sekretionsamplituden sowie auch die höchste Gesamtsekretion (ng/ml) statt. Ab der Adoleszenz sinkt die WH-Sekretion dann bis ins hohe Alter auf ca. ein Viertel der Konzentration in Adoleszenten. Es besteht ein geringfügiger Unterschied zwischen der WH-Sekretion in Frauen und Männern - Frauen weisen in der Regel geringfügig höhere Spiegel an WH auf.

Wachstumshormon stimuliert direkt die Synthese von insulinähnlichem Wachstumsfaktor I (insulin-like growth factor, IGF-I) in den Hepatozyten, welches blutzuckersenkend, zellvermehrend, Eiweiß- und Muskel aufbauend und stimulierend auf Knorpel- und Knochenwachstum wirkt. Im Gegenteil zum WH zeigt IGF-I ein relativ konstantes Tagesprofil mit lediglich einem geringen Abfall der Serumkonzentration am frühen Morgen [1].

1.2 Wachstumshormonmangel (GHD)

1.2.1 Wachstumshormonmangel im Kindesalter

Wachstumshormonmangel (Growth Hormone Deficiency, GHD) ist eine Form des sekundären Kleinwuchses, für die eine Veränderung der wachstumsregulierenden Faktoren ursächlich ist. Im Kindesalter stellt der sog. idiopathische Wachstumshormonmangel mit einer Inzidenz von 1:4-1:10.000 die häufigste Form dar. Während die Ätiologie des idiopathischen GHD bisher noch nicht sicher geklärt wurde, sind viele weitere Ursachen eines Mangels an Wachstumshormon beschrieben, die entweder angeboren, erworben oder auch funktionell bedingt sein können (siehe Tabelle 1) [1]. Ein GHD kann entweder isoliert oder in Kombination mit anderen hypophysären Ausfällen auftreten; die Schilddrüsenhormonachse (TSH), die Cortisol-Achse (ACTH), die Sexualhormonachse (LH/FSH) und/oder die Prolaktin-Achse sind eventuell mitbetroffen. Im extremsten Fall liegt ein Ausfall *aller* tropen Hormone der Hypophyse vor, welcher dann als Panhypopituitarismus bezeichnet wird.

Als klinisches Leitsymptom im Kindesalter tritt ein progressiver, proportionierter Kleinwuchs auf. Zusätzlich kann ein charakteristisches Bild mit relativer Adipositas, geringer Muskelentwicklung, dünner Haut, feinen Haaren, sowie einem im Verhältnis zum Hirnschädel kleinen Gesichtsschädel auftreten. Da sich der Körpergrößenunterschied auch erst nach einigen Jahren bemerkbar machen kann, ist die Wachstumsgeschwindigkeit, welche als Differenz der Gesamtkörperlänge in cm pro Jahr (cm/Jahr) angegeben wird, der relevanteste Parameter in der Diagnostik des GHD im Kindesalter [1]. Verdacht auf GHD besteht besonders dann, wenn andere offenkundige Ursachen für eine Wachstumsstörung, wie zum Beispiel Stoffwechselstörungen, Fehlbildungssyndrome, Skelettdysplasien oder Malassimilation, nicht vorhanden sind [2, 3].

Einleitung

Ursachen des GHD
a) <i>Angeborener GHD</i> <ol style="list-style-type: none">1. idiopathisch2. Fehlanlage der Hypophyse<ul style="list-style-type: none">• Hypophysenaplasie• Hypophysenhypoplasie• Mittelliniendefekte des Gehirns3. monogener GHD<ul style="list-style-type: none">• Typ IA (autosomal-rezessiv, WH-1-Gen-Defekt)• Typ IB (autosomal-rezessiv)• Typ II (autosomal-dominant)• Typ III (x-chromosomal mit Hypogammaglobulinämie)• GHRH-Rezeptordefekt• Pit-1-Gendefekt
b) <i>Erworbener GHD</i> <ol style="list-style-type: none">1. Tumoren von Hypothalamus und/oder Hypophyse2. Sekundär nach Trauma, Infektionen oder ZNS-Bestrahlung
c) <i>Funktioneller GHD</i> <ol style="list-style-type: none">1. psychosoziale Deprivation2. bioinaktives WH3. GH-Resistenz<ul style="list-style-type: none">• WH-Rezeptordefekt (Laron-Syndrom)• Post-WH-Rezeptordefekt• Genetisch bedingte IGF-I-Synthesestörung• Erworbene WH-Resistenz (Hepatopathie, Urämie, Katabolismus)

Tab. 1 Unterschiedliche Genese des GHD

Obwohl sich die klinischen Symptome des GHD ähneln, werden die Ursachen in die Kategorien a) angeboren, b) erworben oder c) funktionell unterteilt. Abbildung modifiziert nach Nawroth et al., 2001 [1].

1.2.2 Diagnostik bei Verdacht auf GHD im Kindesalter

Das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf einen GHD im Kindesalter stützt sich zum einen auf die quantitative Bestimmung der relevanten Hormone (WH, IGF-I) und zum anderen auf empirisch gewonnene Daten aus Konventionen. Primär fallen zuerst die klinischen Symptome auf (Körpergröße unter der 3. Perzentile und eine Wachstumsrate unter der 25. Perzentile für das jeweilige Alter), mit welchen sich die Kinder in der Klinik vorstellen. Zur weiteren Differenzierung wird eine Röntgenaufnahme der linken Hand angefertigt, welche meist eine für das Lebensalter retardierte Knochenreifung zeigt. Bei einem klinischen Verdacht auf GHD hat sich bewährt zunächst die basalen IGF-I und IGFBP-3 Konzentrationen im Blut des Kindes zu messen, da diese von der

WH-Sekretion abhängig sind und gut mit der spontan sezernierten Menge von WH korrelieren [1, 2]. Da generell gilt, dass normale IGF-I/IGFBP-3-Werte mit der Diagnose eines GHD des Kindesalters nicht vereinbar sind, findet eine weitere Diagnostik nur bei Werten unterhalb der 25. Perzentile der Altersnorm statt [2]. Im Anschluss werden typischerweise entweder zwei Standard-Stimulationsteste oder ein Standard-Stimulationstest und die Messung der nächtlichen WH-Spontansekretion vorgenommen. Bei subnormalen Werten in beiden Stimulationstesten oder in dem Stimulationstest und der Spontansekretion gilt der „klassische“ GHD als gesichert. Eine Ausnahme bildet die Kombination von normalen Stimulationstestergebnissen und subnormalen Werten in der Spontansekretion von WH: hier liegt eine neurosekretorische Dysfunktion vor, welche jedoch ebenfalls eine Indikation zur Therapie mit rekombinantem Wachstumshormon darstellt. Im Falle eines gesicherten GHD folgt eine Kernspintomographie der Hypothalamus-Hypophysen-Region zum Ausschluss eines Kraniopharyngeoms, eines anderen Tumors des Zentralnervensystems oder einer anatomischen Läsion [2].

1.2.3 Retesten auf GHD des Erwachsenenalters

Für den Großteil von Patienten, die mit einer milden Form des GHD im Kindesalter diagnostiziert wurden, besteht nach Erreichen der Endgröße kein Bedarf einer WH-Therapie mehr [4-8]. Kinder mit einem schweren oder auf Grund organischer Ursachen bedingtem GHD weisen jedoch häufig auch einen Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter auf [4, 9-11]. Im Erwachsenenalter kann ein Wachstumshormonmangel verschiedene metabolische Konsequenzen nach sich ziehen. Diese entsprechen dem Bild eines prämaturen Alterungsprozesses: die Lipolyse wird durch den WH-Mangel beeinträchtigt und führt zu einer vermehrten Masse an Körperfett und zu einer veränderten Verteilung mit mehr Fettzellen im Abdomen als in der Peripherie. Zusätzlich ist ein Anstieg von LDL-Cholesterin zu verzeichnen, welches mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einhergeht. Gleichzeitig vermindert sich die Muskelmasse und -kraft, wodurch auch die Herzleistung abnimmt. Auf den Knochen wirkt sich ein Mangel an WH durch eine reduzierte Knochenmineraldichte aus. Patienten tendieren zu verminderter Leistungsfähigkeit und zur sozialen Isolation [1, 4, 12-17]. Es ist nachgewiesen, dass alle diese Parameter durch eine adäquate WH-Therapie, sei es über kurze oder lange Dauer, wieder normalisiert werden können [18-21]. Auf Grund dieser

Einleitung

Symptome ist eine Re-Evaluierung zur Abklärung eines therapiebedürftigen GHD des Erwachsenenalters indiziert.

Für alle Patienten wird eine Überprüfung der IGF-I Serumkonzentration und/oder ein Stimulationstest empfohlen, welche nach mindestens einem Monat nach Erreichen der Endgröße und Absetzen der WH-Therapie vorgenommen werden sollten. Als Ausnahme von dieser Regel gelten Patienten, bei denen ein schwerer kongenitaler GHD oder erworbener Panhypopituitarismus vorliegt [5, 22]. Patienten werden laut dem Konsensus von 2005 [22] zwei Gruppen zugeordnet: (1) solche mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eines GHD im Erwachsenenalter auf Grund von schwerem GHD des Kindesalters mit zwei oder mehr zusätzlichen hypophysären Ausfällen, ZNS-Tumoren oder ZNS-Bestrahlung oder (2) solche mit einer niedrigen Wahrscheinlichkeit eines GHD des Erwachsenenalters. Für erstere reicht eine IGF-I Serummessung ≤ -2 SDS für die Diagnose (bei ≥ -2 SDS zusätzlich ein Stimulationstest), wohingegen für die zweite Gruppe eine IGF-I Messung und ein Stimulationstest empfohlen wird. Im Falle widersprüchlicher IGF-I- und Stimulationstest-Ergebnisse sollte der Patient nochmalig zu einem späteren Zeitpunkt untersucht werden. Als Stimulationsteste kommen laut Konsensus der Insulintoleranztest oder der ARG-GHRH-Test in Frage [22, 23]. Diese Tests weisen jedoch unterschiedliche Vor- und Nachteile auf (im folgenden beschrieben), weshalb erst nach genauem Abwägen entschieden werden sollte, welcher Test in Frage kommt.

Einleitung

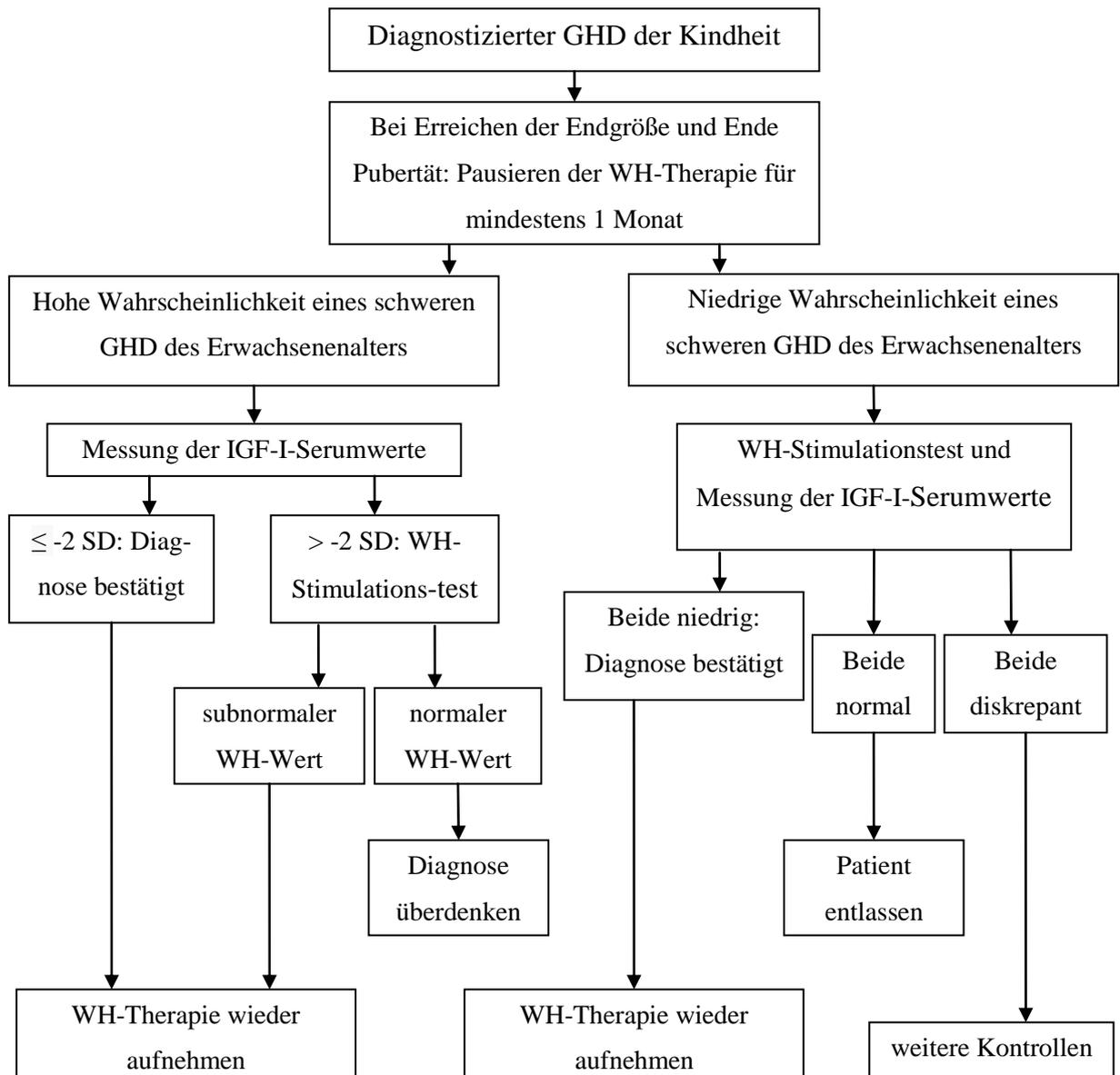


Abb. 1 Algorithmus zur Re-Evaluierung eines GHD

Dieses Schema wurde vom Konsensus zur Vorhergehensweise bei Adoleszenten (2005) vorgeschlagen. Je nach Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines schweren GHD des Erwachsenenalters wird auf Grund von IGF-I-Serumwerten und mit Hilfe eines Stimulationstests über die Diagnose entschieden. Ausgenommen von der Re-Evaluierung nach Abschluss des Wachstums sind Patienten, bei denen ein schwerer kongenitaler GHD oder erworbener Panhypopituitarismus vorliegt. Abbildung modifiziert nach Konsensus, 2005 [22].

1.2.4 Stimulationstests

Über die letzten Jahrzehnte haben sich verschiedene Stimulationstests zur Abklärung der Ätiologie und Pathogenese des GHD etabliert. Da die Sekretion von WH pulsatil erfolgt, sind Basalwertmessungen nicht aussagekräftig und es ist erforderlich, die WH-Menge nach Stimulation zu messen [1]. Nach einer Stimulation wird die sezernierte WH-Menge mit Hilfe von Bluttests quantitativ bestimmt und die gemessene Höchstmenge gibt Aufschluss darüber, ob dem Körper genug WH zur Sekretion vorliegt oder ob ein Mangel besteht.

Die Bewertung der Stimulationstests basiert auf einem Schwellenwert, dem sog. *cut-off*, der die Menge an gemessenem WH angibt, die zwischen gesunden und kranken Patienten unterscheidet. Ein *cut-off*-Wert mit hoher Sensitivität und Spezifität ermöglicht eine nahezu fehlerfreie Unterscheidung zwischen kranken und gesunden Patienten, in diesem Fall jener mit schwerem therapiebedürftigem GHD des Erwachsenenalters und jener, die eine ausreichende WH-Sekretion aufweisen. Werte unter dem *cut-off* weisen auf einen GHD hin, Werte darüber auf eine gesunde WH-Sekretion. Die festgelegten *cut-off*-Werte der verschiedenen Stimulationstests weisen jedoch eine erhebliche Schwankungsbreite auf, zumal diese Werte der WH-Sekretion in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Ernährungszustand und Wachstumsgeschwindigkeit unterliegen [1, 24]. Zudem gibt es nur wenig Referenzwerte dieser Tests von gesunden Kindern, die eine eindeutigere Bestimmung eines *cut-off*-Wertes möglich machen. Weitere Unsicherheit hinsichtlich der Wertigkeit der verschiedenen Tests besteht hinsichtlich der Reproduzierbarkeit und Reliabilität der Testergebnisse [1, 24-27].

1.2.4.1 Insulintoleranztest (ITT)

Der Insulintoleranztest (ITT) wurde in den 1960ern entwickelt und hat sich als „Goldstandard“-Stimulationstest zur Diagnosestellung von GHD bei Erwachsenen etabliert [9, 28-31]. Ziel des Tests ist es, durch Induktion einer Hypoglykämie eine Stressreaktion hervorzurufen, auf die der Körper mit der Ausschüttung von WH reagiert. Laut dem Konsensus von 2005 wird er ebenfalls empfohlen für das Retesten von Adoleszenten [22], wobei seine Alternative, der ARG-GHRH-Test, sich in den letzten Jahren wegen eines weniger risikoreichen Nebenwirkungsprofils immer mehr bewährt hat. Auch bei

Einleitung

Kindern spielt der ITT eine wichtige Rolle. Die Durchführung des ITT wird von den Patienten als unangenehm empfunden und kann zu einer ernsten behandlungsbedürftigen Hypoglykämie mit Bewusstseinsverlust und Krampfanfällen führen [27, 32, 33]. Der Test ist kontraindiziert bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit, Krampfleiden und bei Patienten jünger als zwei Jahren [11, 34] und ist nur bedingt aussagekräftig bei übergewichtigen Patienten. Es bestehen weiterhin Zweifel hinsichtlich der Reproduzierbarkeit der Testergebnisse des ITT [25-27].

Der *cut-off*-Wert des gemessenen WH für den ITT liegt für das Testen von Kindern bei 7ng/ml. Für Erwachsene liegt der *cut-off* bei 3ng/ml, weshalb 2005 für Adoleszente ein *cut-off* zwischen diesen beiden Werten festgelegt wurde (5ng/ml) [22]. Die Konsensus-Leitlinien von 2007 empfahlen einen höheren Wert von 6,0ng/ml [31]. Dieser wurde unter anderem durch eine Studie von Maghnie et al. belegt, welche einen *cut-off* bei 6,1ng/ml ermittelte [35].

1.2.4.2 Glucagontest

Der Glucagontest ist ein zuverlässiger und sicherer Stimulationstest, welcher sich die Wirkung von Glucagon auf die Ausschüttung von WH zu Nutze macht. Er findet Anwendung bei Erwachsenen und Kindern, wenn der Patient Kontraindikationen für den ITT oder den ARG-GHRH-Test aufweist. Für den Glucagontest bestehen fast keine Kontraindikationen und als Nebenwirkungen können im schlimmsten Fall Übelkeit und Erbrechen auftreten - er weist jedoch eventuell eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Alter und Gewicht im Gegensatz zum ITT auf [36]. Wegen der später einsetzenden Wirkung von Glucagon ist der Test mit 240 Minuten doppelt so zeitintensiv wie der ITT.

1.2.4.3 Arginintest (ARG)

Der Arginintest gilt neben dem risikoreicheren ITT als Standardtest in der Diagnosestellung von GHD in Kindern. Arginin stimuliert die Ausschüttung von WH aus der Hypophyse durch Hemmung der Somatostatinsekretion, welches dann im Blut gemessen wird. Da Kinder für die Diagnosestellung eines GHD zwei Provokationstests benötigen, wird zusätzlich zum ARG entweder ein Insulin-, Clonidin-Test oder die Messung der spontanen Nachtsekretion durchgeführt. Als Nebenwirkung kann Übelkeit und Mundtrocken-

heit auftreten. Der *cut-off*-Wert variiert je nach benutztem Assay zwischen 6,6-10ng/ml [37-40].

1.2.4.4 Arginin-GHRH-Test (ARG+GHRH)

Die Gabe von Arginin zusammen mit dem Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) führt zu einer höheren Ausschüttung an GH als in anderen Stimulationstests. Es ist bekannt, dass der ARG+GHRH über eine hohe Sensitivität und Spezifität beim Testen von Kindern und Erwachsenen verfügt, wenn man von richtigen *cut-off*-Werten ausgeht [9, 41, 42]. Heutzutage ist er ebenfalls ein wichtiger Test zur Evaluation von Adoleszenten oder jungen Erwachsenen mit diagnostiziertem GHD in der Kindheit. Als fraglicher Nachteil des ARG+GHRH gilt, dass er über seine direkte Stimulation der Hypophyse durch GHRH einen GHD auf Grund einer hypothalamischen Störung möglicherweise nicht erkennt [43]. Seit dem letzten Jahrzehnt findet der ARG+GHRH jedoch gehäuft Anwendung, da er über eine hohe Sensitivität und Spezifität, eine hohe Reproduzierbarkeit, eine leichte Anwendung und keine gravierenden Nebenwirkungen im Gegensatz zu seiner Alternative, dem ITT, verfügt [41, 42, 44, 45]. Bisher wurde ein *cut-off* von 19ng/ml (Sensitivität 100%, Spezifität 97%) [45] und 15,1-20,3ng/ml WH (Sensitivität 100%, Spezifität 97,5%) [46] für junge Erwachsene vorgeschlagen - es fehlen jedoch noch Studien, die einen eindeutigen *cut-off* für die Phase des fast vollständigen Erreichens des Längenwachstums bei Adoleszenten festlegen. Als mögliche Nebenwirkungen können eine Rötung des Gesichts (Flush) und seltener Parästhesien, Nausea und Veränderungen der Geschmackswahrnehmung auftreten. Der Test ist kontraindiziert bei Patienten mit chronischem Nierenversagen auf Grund des Risikos der Entwicklung einer Hyperkaliämie [24].

1.2.4.5 Weitere diagnostische Tests und Messung der WH-Spontansekretion

Ein seltener gebrauchter Stimulationstest bei Kindern ist der Clonidin-Test, der durch die orale Gabe von Clonidin im ZNS die Sekretion von GH stimuliert. Er kann zu Nebenwirkungen wie leichtem Blutdruckabfall, Müdigkeit und Somnolenz führen. Hierfür wird ein *cut-off* von 7,1-10ng/ml empfohlen [39, 47].

Einleitung

Zu einem Stimulationstest wird als zweiter Test meist noch die Messung der spontanen Nachtsekretion für die Diagnosestellung von Kindern durchgeführt. Diese beinhaltet mehrere, über die Nacht verteilte Blutabnahmen beim Patienten zum Nachweis der physiologischen WH-Ausschüttung im Körper. Ein *cut-off* von 7ng/ml unterscheidet zwischen gesunder und pathologischer Sekretion von WH [40].

1.2.5 Behandlung

Rekombinantes WH wird als Behandlung des GHD eingesetzt, welche, sobald die Diagnose feststeht, begonnen werden sollte. Die Anwendung erfolgt abends und subkutan durch Spritzen - die Dosis orientiert sich hierbei am Gewicht des Patienten und wird routinemäßig zwischen 25-35µg/kg/Tag festgelegt. Eine regelmäßige Kontrolle der Körpergröße und der Wachstumsgeschwindigkeit, sowie biochemische Kontrollen, sind essentiell, um den Erfolg der Therapie zu überprüfen und die Dosis anzupassen. Kinder werden nach der Diagnosestellung des GHD bis zum Ende ihres Größenwachstums behandelt, d.h. bis die Wachstumsgeschwindigkeit des Patienten unter 2cm/Jahr liegt [48]. Im Anschluss an die Beendigung der Behandlung wird mittels eines erneuten Stimulatio-
nstests festgestellt, ob ein Wachstumshormonmangel des Erwachsenenalters vorliegt und der Patient somit weiterhin therapiebedürftig ist. Die Behandlung von Erwachsenen mit GHD erfolgt ähnlich der von Kindern und ist maßgeblich von der intraindividuellen Empfindlichkeit auf das WH abhängig. Dies, sowie die Tatsache, dass Erwachsene weniger WH benötigen sollte bei der Dosierung berücksichtigt werden [31]. Da die Wachstumsgeschwindigkeit und Körperhöhe im Erwachsenenalter nicht mehr zu Rate gezogen werden können, wird eine regelmäßige Kontrolle von IGF-I empfohlen. Kontraindikationen der WH-Therapie sind das Vorliegen eines malignen Tumors, benigner intrakranieller Hypertension und einer proliferativen diabetischen Retinopathie [29].

1.3 Zielsetzung und Fragestellungen

Die Diagnosestellung eines GHD in bestimmten Altersgruppen stellt weiterhin eine Herausforderung dar, weil klinische Hinweise bei Adoleszenten und Erwachsenen schwer zu erkennen sind. Auch die Auswahl geeigneter biochemischer Methoden und deren Interpretation ist schwierig, da die meisten Assays nicht für alle Patienten und Altersgruppen hinreichend validiert sind. WH- und IGF-I-Messungen variieren signifikant je nach angewendetem Assay und verfügbare Stimulationsteste werfen weiterhin Fragen hinsichtlich ihrer Genauigkeit, Reproduzierbarkeit und Aufwendigkeit der Durchführung auf [24]. Für die Evaluierung von Adoleszenten werden gegenwärtig der ITT und der ARG+GHRH als erste Wahl empfohlen, obwohl nur wenige Studien zur Validierung der *cut-off*-Werte bei Adoleszenten vorliegen. Der ITT ist auf Grund seiner ernststen Nebenwirkungen (schwere Hypoglykämie) und der aufwendigen Durchführung weniger vorteilhaft. Der ARG+GHRH ist hingegen klinisch risikoarm, wenig zeitaufwendig und in der Aussagekraft seiner Ergebnisse verlässlich. Jedoch existieren für diesen Test bisher wenige Studien, die einen genauen *cut-off*-Wert für die Altersgruppe der Adoleszenten nahe des Erreichens ihrer Endgröße bestimmen. Dieser Zeitpunkt ist deshalb so signifikant, da ein Retest in diesem Alter typischerweise vorgenommen wird.

Fest steht, dass junge Erwachsene und Erwachsene, die in der Kindheit an einem GHD litten und bei denen durch einen Stimulationstest bei Erreichen ihrer Endgröße ein schwerer GHD des Erwachsenenalters bestätigt worden ist, im späteren Alter von einer Therapie mit WH profitieren [12]. Die Re-Evaluierung adoleszenter Patienten ist demnach ein wichtiger Bestandteil der Behandlung eines Wachstumshormonmangels, da Erwachsene mit GHD ohne Therapie metabolische Probleme aufweisen können. Patienten, deren Re-Evaluierung eine ausreichende WH-Sekretion ergibt, kann hingegen eine weitere Therapie erspart werden.

Zielsetzung dieser Arbeit war es, die diagnostische Wertigkeit des ARG+GHRH durch Bestimmung eines *cut-offs* für Adoleszente, die annähernd ihre Endgröße und somit den Zeitpunkt ihrer Re-Evaluierung erreicht haben, zu ermitteln und zu validieren. Mit dem erstmals ermittelten *cut-off*-Wert dieser Arbeit steht in Zukunft ein unaufwendiger und medizinisch sicherer Retest für die routinemäßige Anwendung zur Verfügung.

Einleitung

Zusätzlich wurde mit Hilfe der gesammelten Daten nach einer Korrelation zwischen den WH-Werten des Stimulationstests bei Erstdiagnose und den WH-Werten des ARG+GHRH zum Zeitpunkt des Retests gesucht. Diese könnte helfen, bereits im Kindesalter eines GHD-Patienten eventuelle Hinweise auf einen möglichen GHD des Erwachsenenalters zu erkennen.

Es gibt Studien, die belegen, dass der BMI eines Patienten einen signifikanten Einfluss auf seine WH-Sekretion hat. Jedoch ist bisher wenig darüber bekannt, ob dieser Einfluss auch in der Übergangsphase von Kindheit zu Erwachsenenalter besteht und wie stark dieser Einfluss beim ARG+GHRH ist. Diese Arbeit untersuchte deshalb ebenfalls eine eventuelle Abhängigkeit des BMI auf das Testergebnis zum Zeitpunkt des Retests.

Zuletzt wurden mit den vorliegenden Daten noch die Zeitpunkte der maximalen WH-Sekretion der einzelnen Patienten während des ARG+GHRH beobachtet. Diese könnten für die Zukunft einen Hinweis auf die nötige Dauer des ARG+GHRH liefern und somit die Durchführung des Tests in der Klinik einfacher gestalten.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkohorte

Retrospektiv wurden insgesamt 149 Patienten evaluiert, die alle einen ARG+GHRH Test bekommen hatten. Hiervon waren 108 Patienten männlich und 41 weiblich. Das durchschnittliche Alter betrug $16,8 \pm 1,7$ Jahre (Mittelwert \pm SD). Weitere Charakteristika der Patienten sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Charakteristika	Einheit	MW \pm SD	Median	Spannweite
Alter bei Erstdiagnose	Jahre	$7,1 \pm 3,2$	6,3	2,0 – 15,7
Körperhöhe bei Erstdiagnose	SDS	$-3,1 \pm 0,8$	-3,0	-6,7 – -0,8
Alter beim Retesten	Jahre	$16,8 \pm 1,7$	16,5	13,6 – 27,4
Alter beim Retesten Jungen	Jahre	$17,2 \pm 1,7$	16,9	13,8 – 27,4
Alter beim Retesten Mädchen	Jahre	$15,6 \pm 1,3$	15,2	13,6 – 19,2
Körperhöhe beim Retesten	SDS	$-0,8 \pm 1,0$	-0,8	-3,2 – +2,1
BMI beim Retesten	kg/m ²	$20,6 \pm 3,1$	20,1	14,1 – 36,7
	SDS _{LMS}	$-0,2 \pm 1,1$	-0,2	-3,9 – +3,0

Tab. 2 Charakteristika der Patientenkohorte (n=149)

Einige Daten aus dieser Tabelle wurden bereits veröffentlicht [49].

In der großen Mehrheit der Kohorte (97%) war in der Kindheit ein GHD diagnostiziert worden, der daraufhin mit rekombinantem Wachstumshormon therapiert wurde (n=146). Der diagnostizierte GHD beruhte auf unterschiedlichen Ursachen: idiopathischer GHD (n=101), neurosekretorische Dysfunktion (n=10), Hypophysenfehlbildungen (ektoper Neurohypophyse (n=11), Empty-Sella-Syndrom (n=2) oder septooptische Dysplasie (n=1))(n=14) und Tumoren mit chirurgischer Entfernung oder Bestrahlung (n=11). Die elf Tumorpatienten der Studie wurden diagnostiziert mit

Material und Methoden

Hypophysentumoren und anderen Tumoren: Kraniopharyngeom (n=1), hypophysäres Germinom (n=1), Medulloblastom (n=2), Optikusgliom (n=2), Prolaktinom (n=1), Arachnoidalzyste (n=2), Rhabdomyosarkom (n=1) und Akute Myeloische Leukämie (n=1). Diese Studie enthielt keine Patienten mit der Diagnose eines idiopathischen Kleinwuchses oder SGA Kleinwuchses. In 10 Fällen konnte die Ursache des GHD aufgrund von unklaren MRT-Befunden nicht ermittelt werden. Die Qualität des Befundes reichte entweder nicht aus, der Befund war nicht mehr auffindbar oder ein MRT hatte nicht stattgefunden.

Die Diagnose des GHD in der Kindheit wurden anhand folgender Kriterien gestellt: eine Körpergröße unter der 3. Perzentile und/oder Wachstumsgeschwindigkeit unter der 25. Perzentile für das jeweilige Alter, retardiertes Knochenalter (< -1 SDS), IGF-I-Serumwerte unter dem Referenzbereich ($-1,5$ SDS) und insuffiziente GH-Sekretion in zwei "klassischen" Stimulationstesten (ARG (n=137), ITT (n=34), Clonidin-Test (n=2) oder spontane Nachtsekretion (n=102)) [48]. Der WH *cut-off*-Wert für die Stimulations-tests im Kindesalter lag bis Juni 1998 bei 10ng/ml. Mit dem Erscheinen des neuen internationalen WHO Referenz-Präparates 98/574 (Standard des benutzten WH Radioimmunoassays) wurde dieser am 01.07.1998 auf 8ng/ml geändert.

In drei Fällen fungierte einzig der ARG+GHRH für eine erste Diagnose von GHD, da die Patienten zum Zeitpunkt des Tests bereits nahe an ihrer Endgröße lagen (ein Mädchen mit hypophysärem Germinom im Alter von 15,6 Jahren, ein Mädchen mit Optikusgliom im Alter von 18,1 Jahren und ein Junge mit Rhabdomyosarkom im Alter von 14,8 Jahren).

Nachdem die meisten Patienten langjährig mit WH behandelt worden waren, wurde die WH-Therapie für mindestens drei Monate pausiert, bevor die hypophysäre Funktion mit Hilfe des ARG+GHRH und Messen der IGF-I-Werte evaluiert wurde. Die Kriterien für das Pausieren der Therapie basierten auf einer Wachstumsgeschwindigkeit $< 2\text{cm/J}$ während der vorherigen sechs Monate, in Kombination mit einer abgeschlossenen Pubertät (Tanner Stadium 5). Basierend auf den Ergebnissen des ARG+GHRH und der IGF-I-Werte, galt die WH-Sekretion als ausreichend oder die Diagnose eines schweren WH-Mangels des Erwachsenenalters wurde gestellt. Kriterien dafür waren 1) erniedrigte WH-Serumspiegel im ARG+GHRH Test und bei wiederholtem Abnehmen erniedrig-

Material und Methoden

te IGF-I-Serumspiegel unter -2 SDS oder 2) bei wiederholtem Abnehmen erniedrigte IGF-I-Serumspiegel unter -2 SDS, in Kombination mit entweder einer schweren Fehlbildung der Hypophyse, mehrere Ausfällen der Hypophyse (mindestens zwei zusätzliche Ausfälle), Schädelbestrahlung in der Anamnese oder niedrige WH-Serumspiegel im ITT. Als *cut-off*-Wert für den ARG+GHRH galt zunächst 17ng/ml. Auf Grund der Diagnose eines schweren WH-Mangels des Erwachsenenalters erhielten 22 Patienten die Empfehlung zur Wiederaufnahme der WH-Therapie, während bei 122 die WH-Sekretion als ausreichend befunden wurde. Bei einer kleinen Anzahl an Patienten konnte keine definitive Diagnose nach Abschluss des Wachstums gestellt werden (n=5). In diesen Fällen fehlten entscheidende klinische Daten bei vorliegenden diskrepanten WH- und IGF-I-Serumspiegeln, die für eine Diagnose notwendig gewesen wären. Die Berechnungen für den *cut-off* des ARG+GHRH schließen diese Patienten somit nicht ein.

Da der Konsensus von 2005 eine Einteilung in eine Gruppe mit hoher und eine Gruppe mit niedriger Prätest-Wahrscheinlichkeit für einen schweren GHD des Erwachsenenalters empfiehlt, wurde die Kohorte ebenfalls entsprechend kategorisiert und die WH-Ergebnisse des ARG+GHRH nach den beiden Gruppen evaluiert. Die Kriterien für eine hohe Prätest-Wahrscheinlichkeit waren laut aktuellstem Konsensus Patienten mit entweder einer strukturellen Anomalie der Hypophyse (ektopy Neurohypophyse (n=11), Empty-Sella-Syndrom (n=2) oder septooptische Dysplasie (n=1)), mit einem Tumor der durch eine Operation und/oder Schädelbestrahlung therapiert worden war (n=8) oder mit mindestens zwei zusätzlichen Hypophysenhormon-Ausfällen ohne sonstige strukturelle Veränderungen (n=1) [22]. Diese Gruppe beinhaltete 23 Patienten (15%), wovon insgesamt vier Patienten zwei und ein Patient drei zusätzliche Hypophysenhormon-Ausfälle aufwies. Die Gruppe mit der niedrigen Prätest-Wahrscheinlichkeit (n=126) beinhaltete zehn Patienten mit neurosekretorischer Dysfunktion, zwei Patienten mit zusätzlichem TSH-Ausfall, einen Patient mit dem Syndrom des einzelnen mittleren maxillären Schneidezahns und einen Patient mit Arachnoidalzyste.

Um eine Korrelation zwischen WH-Werten eines Stimulationstests bei Erstdiagnose und WH-Werten des ARG+GHRH in der Adoleszenz festzustellen, musste ein Teil der Kohorte für diese Berechnung als ungültig befunden werden (n=32): als Wert der Erstdiagnose wurde der höchste WH-Wert aus allen vorgenommenen Stimulationstesten eines Kindes verwendet. Somit galt als ungültig 1) wenn ein Tumor vorlag, der in der

Material und Methoden

Folge einer Radiatio des Schädels oder einer Operation bedurft hatte oder 2) wenn bei eigentlichem Bedarf kein Priming stattgefunden hatte. Heutzutage findet in Deutschland beim Testen von Mädchen > 8J und Jungen > 10J ein Priming mit Sexualhormonen statt - da dies aber noch nicht lange Bestand hat, erhielten dies nur drei Patienten der Kohorte zum Zeitpunkt des Stimulationstestes der Erstdiagnose. Die übrigen, die eigentlich eines Primings bedurft hätten (n=23), damit die Ergebnisse des Tests für die Erstdiagnose weiterhin aussagekräftig wären, wurden dementsprechend nicht in die Berechnung mit einbezogen. WH-Werte für die Erstdiagnose, die vor Juli 1998 ermittelt worden waren, wurden entsprechend des aktuellen internationalen WHO-Referenz-Präparates 98/574 umgerechnet.

Ein weiterer Zusammenhang, der erforscht wurde, war, inwiefern der BMI eines Individuums in der Adoleszenz einen Einfluss auf die WH-Sekretion hat. Hierfür wurden ausschließlich die Patienten ohne schweren WH-Mangel des Erwachsenenalters in vier Gruppen eingeteilt und bewertet (n=122). BMI-Berechnungen basierten auf Höhen- und Gewichtsmessungen zum nächstgelegenen Zeitpunkt am ARG+GHRH Testtermin. Die vier Gruppen waren BMI SDS < -1 (n=19), -1 < BMI SDS < 0 (n=52), 0 < BMI SDS < +1 (n=45) und BMI SDS > +1 (n=6). Ein Patient war adipös (BMI 36,7kg/m²; 3,0 SDS) und einer übergewichtig (BMI 29,3kg/m²; 2,0 SDS).

2.2 Material zur Erhebung der Daten

Alle ARG+GHRH Tests wurden in dem Zeitraum von September 2007 bis Januar 2015 vorgenommen. Sie wurden allesamt in der Pädiatrischen Uniklinik Tübingen durchgeführt und ausgewertet. Die Laborproben wurden ebenfalls dort entnommen und bearbeitet. Größenmessungen und Untersuchungen erfolgten durch erfahrenes Fachpersonal in der endokrinologischen Sprechstunde der gleichen Klinik.

2.2.1 In-House-RadioImmunoAssay (RIA)

Alle WH-Serumspiegel wurden mit dem gleichen polyklonalen In-House-RadioImmunoAssay (RIA) gemessen, der ab Juli 1998 auf das internationale Referenz-Präparat 98/574 der WHO kalibriert war (1mg = 3IU). Vor diesem Datum wurde das internationale Referenz-Präparat 80/505 benutzt (1mg = 2,59IU). WH-Werte, die aus dieser Zeit stammen, wurden jeweils entsprechend korrigiert (n=15). Die unterste Nachweisgrenze des WH-Assays lag bei 0,8µg/l. Der durchschnittliche Intra-Assay-Variationskoeffizient betrug 6,9% und der durchschnittliche Inter-Assay-Koeffizient 9,5% (53).

IGF-I-Serumspiegel wurden mit dem RIA bestimmt, der durch Blum *et al.* beschrieben wurde [50]. Für IGF-I lagen die durchschnittlichen Inter- und Intra-Assay-Variationskoeffizienten bei 8,9% und 7% [47]. Die erhobenen Daten wurden in die altersspezifischen SDS-Werte umgerechnet, die auf einer Referenzkohorte von gesunden deutschen und dänischen Kindern mit normaler Körperhöhe basieren [50].

2.2.2 Durchführung des ARG+GHRH

Am Morgen des ARG+GHRH Tests erschienen die Patienten nüchtern in der Ambulanz der pädiatrischen Klinik. Vorher war die WH-Therapie für mindestens drei Monate pausiert worden. Der Patient wurde gewogen und bekam anschließend im Liegen 30 Minuten vor Beginn des Tests eine periphere Venenverweilkanüle in den Unterarm gelegt. Bei Start des Tests erfolgte die Infusion von 0,5g Arginin/kg Körpergewicht, die über die nächsten 30min dauerhaft lief und einem Bolus von 1ng/kg GHRH. Blutproben wurden zu folgenden Zeitpunkten entnommen: -30min, 0min (Start), +15min, +30min, +45min, +60min, +90min, +120min. Bei 38 Patienten wurden zusätzlich Blutproben zu den Zeitpunkten +75min und +115min entnommen.

2.3 Vorgehen beim Erheben der Daten

Relevante Daten wurden vor der Auswertung allesamt in einer Access-Datenbank gesammelt (Microsoft 2010). Das Zusammentragen erfolgte durch manuelle Übertragung

aus eingescannten Patientenakten, von Arztbriefen, Protokollierungsblättern, Untersuchungs- und Laborbefunden. Nach Vervollständigung der Datenbank erfolgte eine statistische Beratung durch die Biometrische Abteilung der Universität Tübingen.

2.4 Statistik

Für die gewählte Kohortengruppe (Adoleszente bei Erreichen ihrer ungefähren Endgröße) gab es weder einen Gold-Standard-Stimulationstest noch eine gesunde Adoleszenten-Gruppe zum Vergleich. Das Testen von gesunden Patienten war aus ethischen Gründen nicht vertretbar. Deshalb konnte die Ermittlung eines *cut-off*-Wertes nur auf einer rationalen Definition von richtig positiven Patienten, d.h. jenen bei denen ein GHD des Erwachsenenalters vorliegt, und richtig negativen Patienten, jenen bei denen kein GHD des Erwachsenenalters vorliegt, basieren. Die richtig positiven wurden als die Patienten definiert, die kontinuierlich IGF-I-Spiegel unter -2 SDS nach dreimonatigem Pausieren der WH-Therapie aufwiesen. Als richtig negativ wurde definiert, wer kontinuierlich IGF-I-Spiegel über dieser Grenze aufwies. Fünf Patienten konnten nicht eindeutig kategorisiert werden, weshalb diese aus den Rechnungen für den *cut-off*-Wert ausgeschlossen wurden. Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

2.4.1 Receiver Operating Curve (ROC)

Die Methode der Receiver Operating Curve (ROC) wurde benutzt, um die *cut-off* Werte der WH-Antwort im ARG+GHRH und von IGF-I-Serumspiegeln zu ermitteln. Durch die Aufzeichnung des ROC-Diagrammes lassen sich die optimalen Abstimmungen zwischen Sensitivität und Spezifität für alle möglichen *cut-off* Werte des Tests veranschaulichen. Auf der ROC-Kurve entspricht jeder Punkt einem Sensitivität-Spezifität-Paar, welches eine bestimmte Entscheidungsschwelle darstellt. Der bestmögliche *cut-off* Wert wurde durch das Maximieren der Summe von richtig positiven (Sensitivität) und richtig negativen (Spezifität) Testergebnissen ermittelt. Zusätzlich wurde die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) berechnet, um die Aussagekraft des Tests, zwischen Kranken und Gesunden zu unterscheiden, abzuschätzen. Dieser Wert liegt grundsätzlich zwischen 1,0

Material und Methoden

(der Test unterscheidet fehlerlos zwischen den beiden Faktoren) und 0,5 (der Test vermag nicht zwischen den beiden Faktoren zu unterscheiden) [51].

Um eine lineare Korrelation zwischen zwei Variablen zu detektieren, wurde vom Korrelationskoeffizient nach Pearson (r -Koeffizient) Gebrauch gemacht. Dieser weist Werte zwischen -1, 0 und 1 auf: ein r -Koeffizient von 0 deutet an, dass keine Korrelation zwischen den gemessenen Variablen vorliegt. Je näher sich der r -Koeffizient ± 1 nähert, je stärker ist die Korrelation zwischen den beiden Variablen. Eine positive Korrelation bedeutet einen direkten Zusammenhang, eine negative Korrelation eine umgekehrte Beziehung der Variablen zueinander [52]. Mit Hilfe des p -Wertes wurde die Signifikanz des r -Koeffizienten angegeben. Je kleiner der p -Wert, desto kleiner ist die bestehende Chance, dass die Nullhypothese (welche besagt, dass die beiden Variablen nicht miteinander korrelieren) richtig ist. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Die ROC-Analyse und Korrelationsberechnungen wurden mit dem Statistikprogramm JMP (SAS Institute, Cary, NC, USA) durchgeführt, alle anderen Rechnungen mit Excel (Microsoft 2010).

3 Resultate

3.1 Cut-off Bestimmung im ARG+GHRH

Zur Bestimmung des *cut-off*-Wertes des ARG+GHRH bei Adoleszenten wurde die Patientenkohorte in zwei Subgruppen unterteilt. Als richtig positive Kandidaten galten 22 Patienten, die den Kriterien eines schweren behandlungsbedürftigen GHD des Erwachsenenalters entsprachen und denen in Folge empfohlen wurde, die Therapie mit WH wieder aufzunehmen. Im Gegensatz dazu wurden 122 Patienten, die keinen schweren GHD des Erwachsenenalters aufwiesen, als richtig negativ definiert. Bei 5 Patienten konnte keine endgültige Diagnose zum Zeitpunkt der Studie gestellt werden, weshalb sie nicht in die Berechnungen mit einbezogen wurden. Für die eindeutig definierten 144 Patienten wurde entsprechend Kapitel 2.4.1. der *cut-off*-Wert durch die Methode der Receiver Operating Curve (ROC) bestimmt.

Die ROC-Kurve ist in Abbildung 2 dargestellt ($AUC = 0,96$). Ein Wert von 15,9ng/ml vermochte am Genauesten zwischen den richtig positiven und negativen Patienten zu unterscheiden.

Resultate

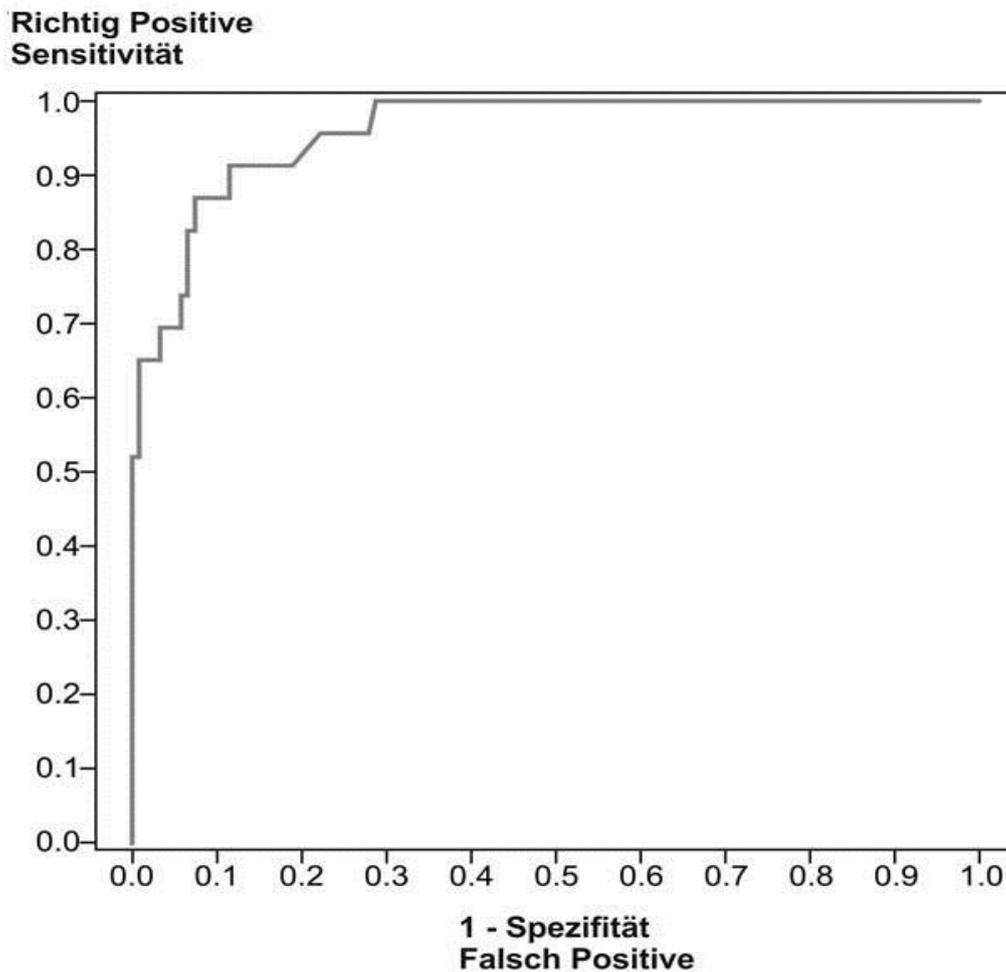


Abb. 2 ROC-Kurven der erreichten WH-Werte im ARG+GHRH

Die ROC-Kurve der Werte des ARG+GHRH von 144 Patienten zeigt den besten *cut-off*-Wert für diesen Test bei 15,9ng/ml (Sensitivität 90,1%; Spezifität 88,5%; AUC 0,96).

Diese Abbildung wurde bereits veröffentlicht und für diese Arbeit aus dem Englischen übersetzt [49].

Die Sensitivität für den *cut-off*-Wert von 15,9ng/ml betrug 90,1% und die Spezifität 88,5%. Der positive prädiktive Wert (PPV) lag bei 58,8% und der negative prädiktive Wert (NPV) bei 98,2%. Ein statistisch signifikanter Unterschied im *cut-off* zwischen Jungen und Mädchen wurde nicht festgestellt. Tabelle 3 zeigt die genaue Verteilung der Klassifizierung des ARG+GHRH bei einem *cut-off*-Wert von 15,9ng/ml.

Resultate

	positiv ($\leq 15,9\text{ng/ml}$)	negativ ($> 15,9\text{ng/ml}$)	Summe
Patienten mit GHD des Erwachsenenalters (krank)	20 (richtig positiv)	2 (falsch negativ)	22
Patienten ohne GHD des Erwachsenenalters (gesund)	14 (falsch positiv)	108 (richtig negativ)	122
Summe	34	110	144

Tab. 3 Klassifizierung des ARG+GHRH bei einem *cut-off*-Wert von 15,9ng/ml

Bei dem neu ermittelten *cut-off*-Wert von 15,9ng/ml im ARG+GHRH wurden 16 der 144 Patienten inkorrekt und 128 korrekt klassifiziert. Die Sensitivität des *cut-offs* betrug 90,1%, die Spezifität 88,5%, der PPV 58,8% und der NPV 98,2%.

Abbildung 3 zeigt die einzelnen Werte der richtig positiven und der richtig negativen Gruppe im ARG+GHRH im Vergleich. Wie erwartet, lagen die GH-Spiegel bei den richtig negativen deutlich höher ($p < 0,001$). Die graphische Darstellung der errechneten *cut-off*-Grenze veranschaulicht die relative Genauigkeit des ARG+GHRH zwischen richtig positiven und negativen Patienten zu unterscheiden. Zusätzlich sind die Werte aller Patienten, die eine hohe Prätest-Wahrscheinlichkeit für einen schweren GHD des Erwachsenenalters aufwiesen, grau hinterlegt. Der Großteil der Patienten, die mit einem schweren GHD des Erwachsenenalters diagnostiziert worden waren, wies, wie erwartet, eine hohe Prätest-Wahrscheinlichkeit auf ($n=17$). Lediglich bei 5 Patienten mit hoher Prätest-Wahrscheinlichkeit wurde kein GHD des Erwachsenenalters bestätigt. Hiervon hatten zwei eine ektope Neurohypophyse, einer ein Empty-Sella-Syndrom, einer eine durchgemachte Schädelbestrahlung auf Grund eines Optikusglioms und einer zwei zusätzliche Hypophysenhormon-Ausfälle.

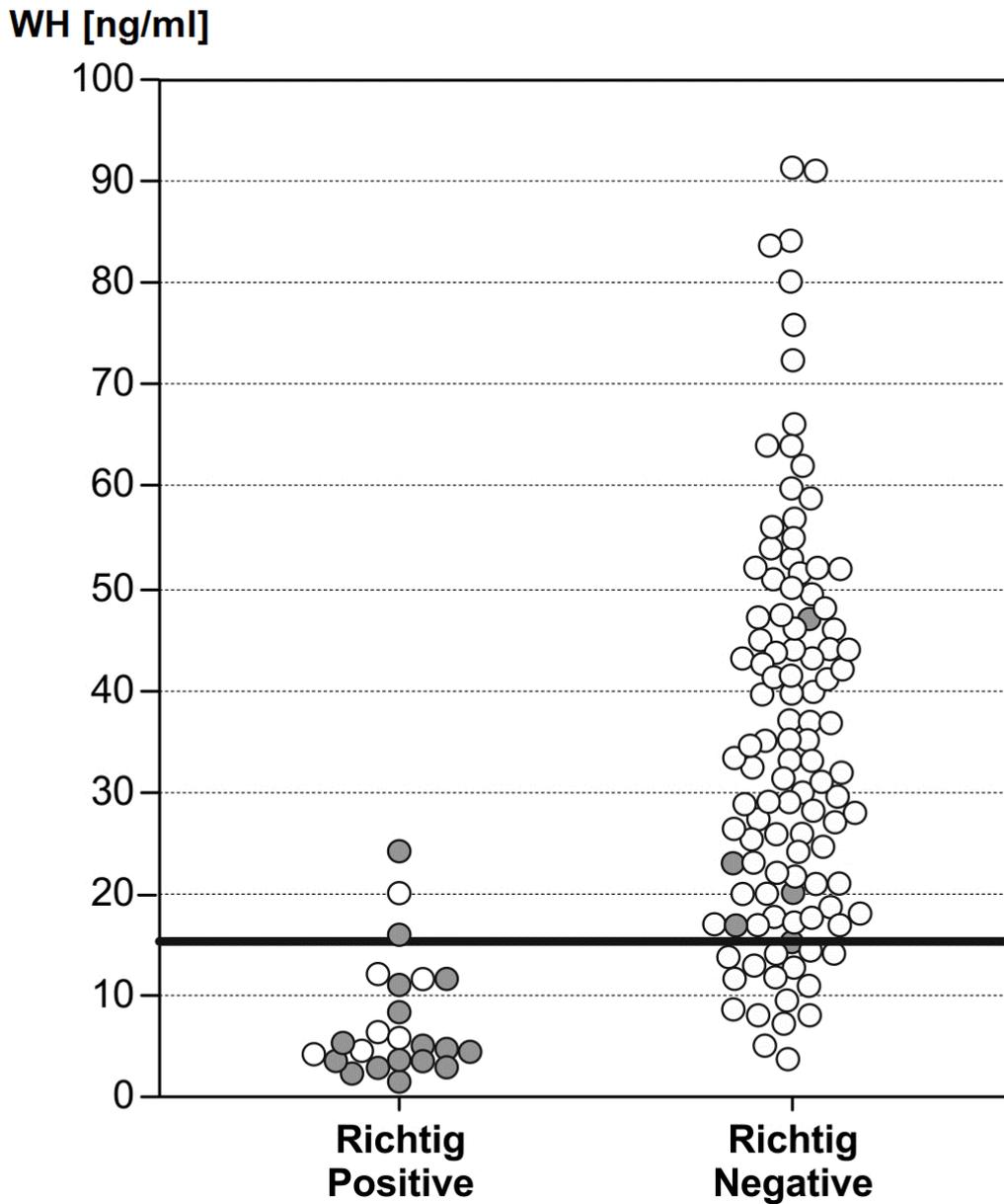


Abb. 3 WH-Werte im ARG+GHRH der 144 Patienten

Die erste Gruppe beinhaltet jene Patienten mit schwerem behandlungsbedürftigem GHD des Erwachsenenalters (richtig positive) (n=22), die zweite jene ohne einen schweren GHD des Erwachsenenalters (richtig negative) (n=122). Die eingezeichnete Linie stellt den in dieser Arbeit bestimmten *cut-off*-Wert von 15,9ng/ml dar. Patienten, die vor dem Test eine hohe Prätest-Wahrscheinlichkeit aufwiesen (entweder durch eine strukturelle Abnormität der Hypophyse, durch einen Tumor der durch eine Operation und/oder Schädelbestrahlung therapiert worden war oder durch das Vorliegen mindestens zweier zusätzlicher Hypophysenhormon-Ausfälle), sind als graue Punkte gekennzeichnet.

Diese Abbildung wurde bereits veröffentlicht und für diese Arbeit aus dem Englischen übersetzt [49].

Resultate

Tabelle 4 zeigt zusätzliche relevante statistische Parameter der gewählten Patientenkohorte.

Test	Einheit	MW \pm SD	Median	Spannweite
WH-Wert (gesamte Gruppe)	ng/ml	31,7 \pm 20,4	29	1,5 – 91,4
WH-Wert (richtig positive)	ng/ml	7,6 \pm 5,9	4,8	1,5 – 24
WH-Wert (richtig negative)	ng/ml	36,7 \pm 18,8	34,3	4,9 – 91,4
IGF-I (gesamte Gruppe)	ng/ml	252 \pm 74	260	45 – 441
	SDS	-0,5 \pm 1,2	-0,3	-5,5 – +1,2
IGF-I (richtig positive)	ng/ml	143 \pm 49	135	45 – 262
	SDS	-2,4 \pm 1,2	-2,5	-5,5 – -0,1
IGF-I (richtig negative)	ng/ml	272 \pm 59	273	109 – 441
	SDS	-0,2 \pm 0,7	-0,1	-3,4 – +1,2

Tab. 4 Relevante statistische Parameter der Patientenkohorte

Die Tabelle fasst relevante diagnostische Parameter und deren statistische Variationen in der Patientenkohorte zusammen. Die Mittelwerte, Mediane und Spannweite für WH im ARG+GHRH sowie für IGF-I-Spiegel bei den richtig positiven Patienten sind deutlich niedriger als bei den richtig negativen Patienten. Einige Daten aus dieser Tabelle wurden bereits veröffentlicht [49].

3.2 Korrelation zwischen WH-Wert bei Erstdiagnose und WH-Wert der Adoleszenz (ARG+GHRH)

Es wurde nach einem Zusammenhang zwischen den maximalen WH-Spiegeln bei Erstdiagnose, welche entweder im ARG, ITT, Clonidin-Test oder der spontanen Nachtsekretion gemessen wurden, und denen des ARG+GHRH im Adoleszentenalter gesucht. Für diese Analyse wurden alle männlichen und weiblichen Patienten, die zum Zeitpunkt des Stimulationstestes der Erstdiagnose schon ein bestimmtes Alter erreicht hatten (weiblich > 8 Jahre, männlich > 10 Jahre) und bei denen kein Priming mit Sexualhormonen stattgefunden hatte, sowie Patienten, die einen Tumor aufwiesen, der einer Radiatio des Schädels oder einer Operation bedurfte, ausgeschlossen (n=32). Für die übrigen Patienten (n=117) konnte eine signifikante Korrelation zwischen den loga-

Resultate

rithmierten WH-Werten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und den logarithmierten WH-Werten des ARG+GHRH festgestellt werden ($r = 0,32$; $p = 0,0003$). Zusätzlich wiesen alle Patienten (mit einer Ausnahme) mit einem Kindheits-WH-Wert $\geq 8\text{ng/ml}$ ebenfalls Werte über dem *cut-off* im ARG+GHRH auf.

WH-Wert bei Retest [ng/ml]

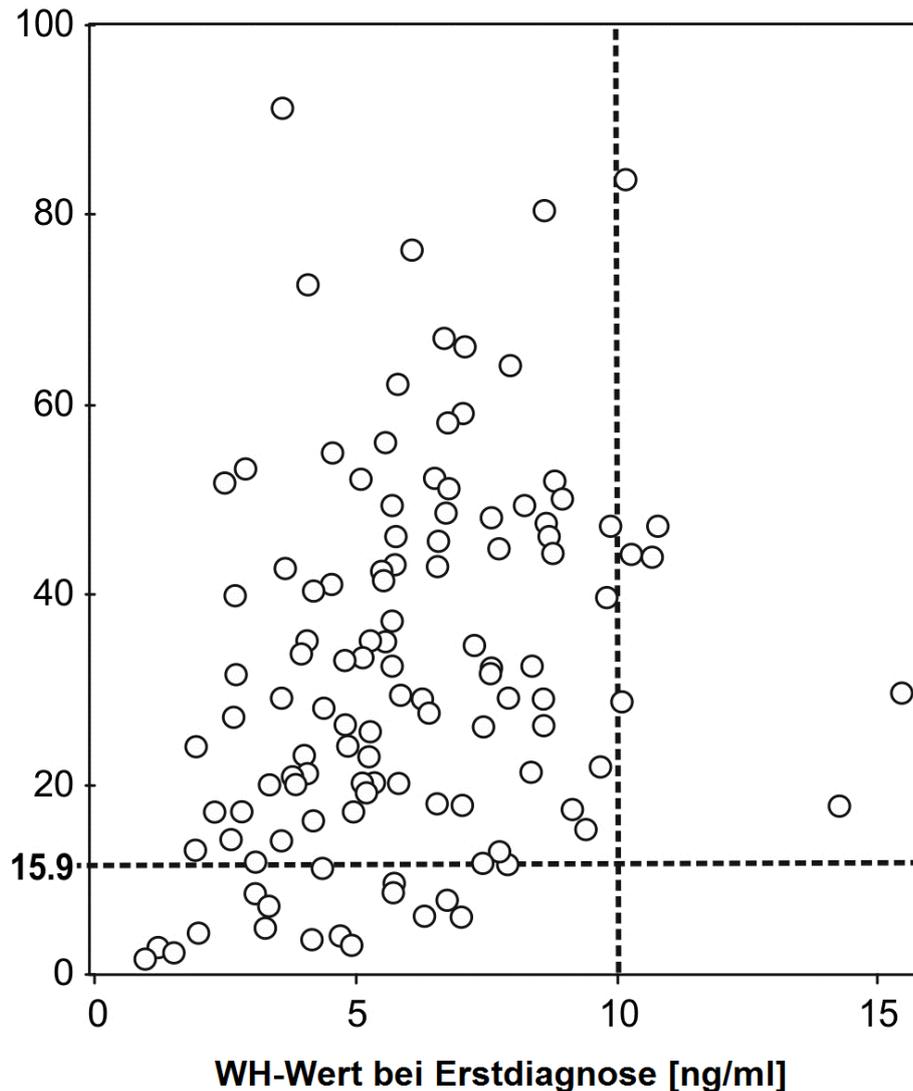


Abb. 4 WH-Maximalwerte bei Erstdiagnose und im ARG+GHRH der 117 Patienten

WH-Maximalwerte des Stimulationstests bei Erstdiagnose (ARG, ITT, Clonidin-Test oder spontane Nachtsekretion) und des ARG+GHRH der 117 Patienten. Die unterbrochene Linie zeigt die *cut-off*-Grenze des ARG+GHRH. Nicht in dieser Abbildung vorhanden sind jene Werte, die von Patienten ohne vorgenommenes Priming oder mit Tumoren, die in der Folge einer Radiatio oder Operation bedurften, stammen ($n=32$). Es wurde zusätzlich das Werte-Paar eines Patienten (37,8; 41) auf Grund der Skala nicht abgebildet.

Diese Abbildung wurde bereits veröffentlicht und für diese Arbeit aus dem Englischen übersetzt [49].

WH im ARG+GHRH-Test

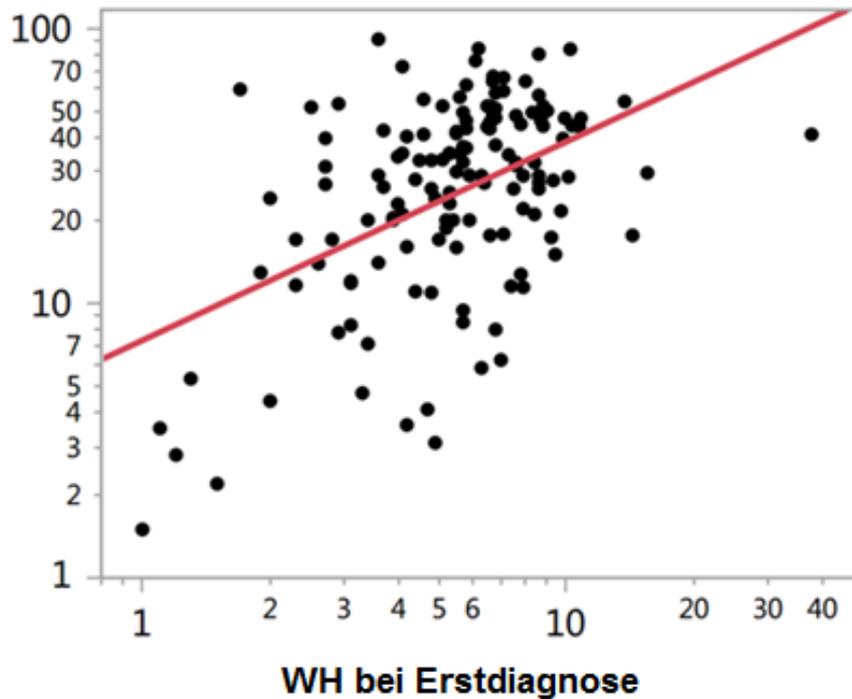


Abb. 5 Korrelation der logarithmierten WH-Maximalwerte bei Erstdiagnose und der logarithmierten WH-Maximalwerte im ARG+GHRH der 117 Patienten

Es fand sich eine positive Korrelation (Linie) zwischen den logarithmierten WH-Maximalwerten bei Erstdiagnose und im ARG+GHRH ($r = 0,32$; $p = 0,0003$).

3.3 Zusammenhang zwischen BMI und WH-Werten im ARG+GHRH

Zum Nachweis eines Zusammenhangs zwischen BMI und ARG+GHRH Testergebnissen wurden ausschließlich die richtig negativen Patienten (ohne einen schweren Wachstumshormonmangel des Erwachsenenalters) ($n=122$) in vier Gruppen eingeteilt. Die Gruppen wurden je nach BMI SDS, den die Patienten zum Zeitpunkt nahe des ARG+GHRH aufwiesen, unterschieden. Die WH-Werte der Gruppe mit normalem BMI ($-1 < \text{SDS} < 0$) waren mit einem $p < 0,01$ signifikant höher als jene der Gruppe mit hohem BMI ($> +1 \text{ SDS}$). Dies bedeutet, dass Patienten mit einem höherem BMI wie erwartet einen signifikanten Unterschied in den WH-Werten im ARG+GHRH im Gegensatz zu normalgewichtigen Patienten aufweisen. Dies gilt es bei der Auswertung der Testergebnisse im klinischen Alltag zu berücksichtigen.

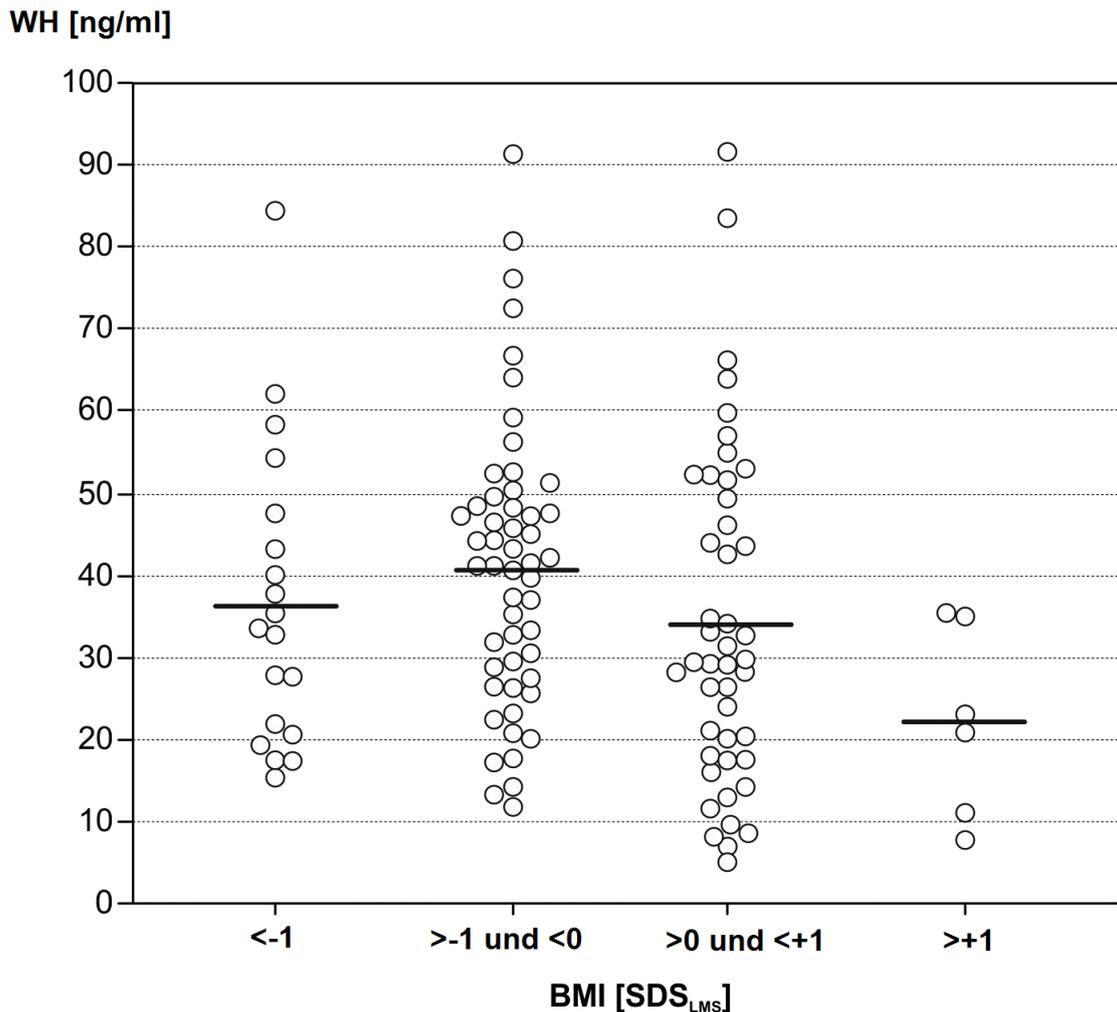


Abb. 6 WH-Werte im ARG+GHRH der richtig negativen Patienten unterteilt in 4 BMI-Gruppen
 Es wurde eine signifikante Erhöhung der WH-Werte der zweiten Gruppe mit normalem BMI ($-1 < \text{SDS} < 0$) im Vergleich mit der letzten Gruppe mit hohem BMI ($1 < \text{SDS}$) verzeichnet ($p < 0,01$). Durchgezogene Linien geben den Durchschnitt der WH-Werte der jeweiligen Gruppe an (BMI SDS < -1 : 36,3; $-1 < \text{BMI SDS} < 0$: 40,9; $0 < \text{BMI SDS} < 1$: 34,0; $1 < \text{BMI SDS}$: 22,1).
 Diese Abbildung wurde bereits veröffentlicht und für diese Arbeit aus dem Englischen übersetzt [49].

3.4 Evaluierung der Durchführungsdauer des ARG+GHRH Tests

Die Evaluierung der Zeitpunkte, an denen Patienten ihre maximale WH-Sekretion während des ARG+GHRH erreichen, kann Hinweise auf die nötige Dauer des Tests liefern. Zweiundneunzig Prozent ($n=137$) aller Patienten erreichten ihr WH-Maximum in den ersten 60 Minuten des ARG+GHRH. Die Mehrheit wies dieses an den Zeitpunkten von

Resultate

45min (n=70) und 60min (n=53) auf. Obwohl die WH-Maxima der übrigen Patienten zu einem späteren Zeitpunkt erreicht wurden (75min: n=5; 90min: n=5; 120min: n=2), wären alle diese Patienten (mit einer Ausnahme) auf Grund ihrer vorher erreichten WH-Werte vom ARG+GHRH korrekt klassifiziert worden bei einer Testdauer von 60 Minuten. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in dieser Patientenkohorte die Dauer von 60 Minuten für den ARG+GHRH ausgereichend gewesen wäre.

3.5 Übersicht der Resultate

1. Die Auswertung der ARG+GHRH-Testergebnisse mittels ROC-Analyse in der vorliegenden Kohorte ergab einen *cut-off*-Wert von 15,9ng/ml, der am genauesten zwischen Richtig Positiven und Richtig Negativen zu unterscheiden vermochte. Die Sensitivität lag bei 90,1%, die Spezifität bei 88,5%, der PPV bei 58,8% und der NPV bei 98,2%. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied im *cut-off* zwischen Jungen und Mädchen gefunden.
2. Die logarithmierten WH-Werte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und die logarithmierten WH-Werte des ARG+GHRH korrelierten auf einem statistisch signifikanten Niveau positiv miteinander ($r = 0,32$; $p = 0,0003$).
3. Nach Einteilung der ausschließlich richtig negativen Patienten in vier BMI-SDS-Gruppen fanden sich signifikant höhere WH-Spiegel bei Patienten mit normalem BMI ($-1 < \text{SDS} < 0$) im Vergleich zu jenen Patienten mit hohem BMI ($> +1 \text{ SDS}$) ($p < 0,01$).
4. Die Mehrheit aller Patienten (92%) erreichte während des ARG+GHRH die Maximal-Ausschüttung an WH in den ersten 60 Minuten des Tests. Auch die übrigen Patienten wären (mit einer Ausnahme) auf Grund ihrer WH-Werte korrekt als richtig positiv oder negativ klassifiziert worden, wenn der Test nur 60 Minuten gedauert hätte.

4 Diskussion

Die geschätzte Prävalenz von GHD in Kindern sowie auch Erwachsenen liegt bei 1:4000 und 1:10.000 [53]. Für fast alle Patienten, die in ihrer Kindheit mit GHD diagnostiziert wurden, besteht in der Adoleszenz die Indikation zur Re-Evaluation auf einen möglichen schweren GHD des Erwachsenenalters [22]. Dies setzt zuverlässige und akkurate diagnostische Verfahren voraus, um einen solchen sicher ausschließen oder frühzeitig adäquat behandeln zu können.

Zur Diskussion stehen folgende Ergebnisse:

- 1) a) Die Bestimmung eines *cut-offs* des ARG+GHRH im Adoleszentenalter ist essentiell für eine verlässliche Diagnostik in Hinsicht auf einen schweren GHD des Erwachsenenalters. Der speziell für den ARG+GHRH ermittelte *cut-off* dieser Arbeit wird mit bisherigen Studienergebnissen für die Altersgruppe junger Erwachsener verglichen und analysiert.
b) Die Problematik beim Ermitteln eines *cut-offs* für Adoleszente besteht unter anderem in dem Fehlen einer idealen Kontroll-Gruppe von gesunden Jugendlichen. Inwiefern Ergebnisse anderer Studien dennoch als Vergleich dienen können, soll hier diskutiert werden.
- 2) Weiter zur Diskussion steht die gefundene positive Korrelation zwischen den gemessenen WH-Werten der Kindheit und denen des Retests im Adoleszentenalter. Die in der vorliegenden Arbeit erstmalig gefundene Korrelation kann die Präselektion für Patienten, die einen Retest benötigen, erleichtern. Es gilt, dies durch weitere unabhängige Validationsstudien zu bestätigen.
- 3) Es wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Testergebnissen bei normalem und hohem BMI festgestellt. Auf Grund der geringen Patientenzahl war eine Bestimmung eines eigenen *cut-off*-Wertes für verschiedene BMI-SDS-Gruppen nicht möglich. Der in dieser Arbeit gefundene statistisch signifikante Unterschied stellt eine gesicherte Grundlage für weitergehende Studien bezüglich *cut-off*-Werten in verschiedenen BMI-Klassen dar.

- 4) Die Dauer der Durchführung des ARG+GHRH beeinflusst die benötigten Ressourcen in der Klinik. Es kann davon ausgegangen werden, dass falls die Ergebnisse dieser Arbeit, die auf eine mögliche kürzere Dauer bei gleicher Relevanz der Testergebnisse hinweisen, in anderen Validierungsstudien bestätigt werden können, die mit einer kürzeren Testdauer des ARG+GHRH einhergehenden wirtschaftlichen Vorteile realisiert werden können.

4.1 *Cut-off*-Wert im ARG+GHRH bei Adoleszenten

Es gibt bis heute wenig Daten zu *cut-off*-Werten für den ARG+GHRH in Adoleszenten und jungen Erwachsenen. Dabei weist der ARG+GHRH generell im Gegensatz zum ITT eine hohe Sensitivität und Spezifität, eine gute intra-individuelle Reproduzierbarkeit, eine leichte Durchführung, weniger Kontraindikationen und kaum ernste Nebenwirkungen auf [25-27, 32, 33]. Aus diesen Gründen stellt er die bevorzugte diagnostische Alternative zu herkömmlichen Stimulationstests dar. Um eine häufigere Anwendung des ARG+GHRH in der Zukunft zu implementieren, diene diese Arbeit dazu, einen optimalen *cut-off*-Wert für Adoleszente bei nahezu abgeschlossenem Wachstum mit einem niedrigeren Alter als in der Literatur bisher beschrieben, zu ermitteln.

Retrospektiv wurden die Daten von Patienten mit Wachstumshormonmangel des Kindesalters, die beim Erreichen der Endgröße mit dem ARG+GHRH nach einer Therapiepause von drei Monaten wieder getestet wurden, ausgewertet. Basierend auf 144 Tests, die in einem Zentrum vorgenommen wurden, wurde ein *cut-off*-Wert von 15,9ng/ml ermittelt. Für diesen Wert lag die Sensitivität bei 90,1% und die Spezifität bei 88,5%. Der hohe NPV mit 98,2% belegt ein ausgesprochen hohes Differenzierungspotential des Tests, richtig negative (wirklich gesunde) Patienten zu erkennen. Da der PPV bei 58,8% liegt, müssen bei einem positivem Testergebnis andere diagnostische Kriterien (wie IGF-I-Werte, IGF-I-Verlauf, Änderungen der Körperzusammensetzung mit Hilfe von DEXA-Messungen) mit hinzugezogen werden um einen schweren GHD des Erwachsenenalters mit ausreichender Sicherheit bestätigen oder ausschließen zu können.

Es ist bekannt, dass die quantitative Bestimmung des WH Spiegels stark von der Art des benutzten Assays [54, 55] abhängt. Aus diesem Grund müssen die Werte der WH Se-

Diskussion

rumlevel anderer Studien erst konvertiert werden um mit dem *cut-off* dieser Arbeit verglichen werden zu können. Eine Studie von 2011 berechnete Umrechnungsfaktoren für sieben Assays, welche erlauben, einen WH-Wert eines Assays entsprechend zu konvertieren [56]. Bei den Assays der Studie handelte es sich neben dem In-House-RIA der pädiatrischen Abteilung der Universität Tübingen um den AutoDELFIA-Assay, den IMMULITE, den BC-IRMA, den ELISA (Mediagnost), den iSYS, den Liaison und den UniCel DxI 800 Access [56]. Die konvertierten Werte des ermittelten *cut-offs* von 15,9ng/ml für diese Assays können Tabelle 5 entnommen werden. Sie erlauben eine Referenz für zukünftige Studien.

Assay	Konvertierter <i>cut-off</i> -Wert (ng/ml)
AutoDELFIA	21,2
IMMULITE	21,5
BC-IRMA	11,7
ELISA (Mediagnost)	15,5
iSYS	18,9
Liaison	17,7
UniCel DxI 800 Access	15,2

Tab. 5 Konvertierte *cut-off*-Werte für 7 ausgewählte Assays

Basierend auf den Umrechnungsfaktoren der Studie von Muller *et al.* (2011) zeigt diese Tabelle die Werte, die dem neu ermittelten *cut-off*-Wert von 15,9ng/ml der vorliegenden Arbeit für sieben andere Assays entsprechen.

Die Daten aus dieser Tabelle wurde bereits veröffentlicht [49].

Corneli *et al.* errechneten 2007 einen *cut-off*-Wert für den ARG+GHRH in jungen Erwachsenen [45]. Aus 152 Patienten mit GHD der Kindheit und 201 gesunden Testpersonen wurde ein *cut-off*-Wert von 19,0ng/ml festgelegt. Die Patientenkohorte bestand aus normalgewichtigen Jugendlichen mit einem Durchschnittsalter von $19,2 \pm 0,2$ Jahren, die zum Zeitpunkt des Tests alle mindestens drei Monate ihre WH-Therapie pausiert hatten. Unter ihnen befanden sich Patienten die das gesamte Spektrum abdeckten:

Diskussion

keine zusätzlichen Hormonausfälle bis hin zum Panhypopituitarismus. Der für diese Studie benutzte Assay war der HGH-CTK IRMA (Diasorin, Sallugia, Italien). Bisher liegt noch kein bekannter Umrechnungsfaktor für den Diasorin IRMA vor, weshalb der in dieser Arbeit bestimmte neue *cut-off* von 15,9ng/ml zu diesem Zeitpunkt nur approximativ mit dem *cut-off* von 19,0ng/ml vergleichbar ist. Auffallend ist das deutlich höhere Durchschnittsalter der Patientenkohorte von Corneli *et al.* im Vergleich zu der vorliegenden Studie (siehe Tabelle 6, Übersicht der Literaturrecherche). Mit einem Durchschnittsalter von 16,8 Jahren repräsentiert diese Arbeit eher das typische Alter von Adoleszenten mit beinahe erreichter Endgröße zum Zeitpunkt der Re-Evaluierung [22], weshalb die Studie von Corneli *et al.* für diesen Lebenszeitpunkt nur bedingt aussagekräftig ist.

Donaubauer *et al.* (2003) beschrieben in einer anderen Studie für den ARG+GHRH eine *cut-off*-Spannbreite von 15,1-20,3ng/ml in jungen Erwachsenen [46]. Es handelte sich um 43 Patienten und 40 gesunde Testpersonen mit einer BMI-Spannweite von 16,3-35,8kg/m². Bei den Patienten war die WH-Therapie ebenfalls mindestens drei Monate vor dem Test pausiert worden. Als Assay wurde der AutoDELFIA (Wallac, Turku, Finnland) benutzt. Da dieser Teil der Assay-Konvertierungsstudie von 2011 war, lassen sich die benötigten Umrechnungen vornehmen: der neu ermittelte *cut-off*-Wert (15,9ng/ml) entspräche demnach einem Wert von 21,2ng/ml im AutoDELFIA-Assay und liegt somit höher als in der Studie von 2003. Es muss hierzu angemerkt werden, dass das Durchschnittsalter der Kohorte von Donaubauer *et al.* mit 20,4 Jahren ebenfalls signifikant höher war als das der vorliegenden Arbeit. Der Unterschied im Altersdurchschnitt könnte den höheren *cut-off* dieser Studie erklären. In der hier vorliegenden Arbeit konnte zwar kein signifikanter Einfluss von Alter auf die WH-Sekretion der Kohorte mit einer Altersspanne von 13 bis 27 Jahren festgestellt werden; eine Studie von Maghnie *et al.* (2002) stellte jedoch fest, dass WH-Spiegel im ARG+GHRH von Patienten unter 18 Jahren höher sind als die Erwachsener, welches daraufhin deutet, dass die Testergebnisse durch das Alter beeinflusst werden [57].

Clayton *et al.* schlagen in dem Konsensus Statement von 2005 auf einen allgemeinen für alle Stimulationstests anwendbaren *cut-off*-Wert für die Phase der Transition in das Erwachsenenalter vor [22]. Dieser wurde als Wert zwischen dem empfohlenen *cut-off* für Erwachsene, < 3ng/ml, und dem für Kinder, < 7ng/ml, mit < 5ng/ml festgelegt [22,

Diskussion

27, 48]. Es herrscht jedoch allgemeine Übereinstimmung, dass diagnostische *cut-off*-Werte für jeden Stimulationstest in einer dazu passenden Kohorte und für entsprechende Altersgruppen validiert werden sollten [29, 48]. Maghnie *et al.* ermittelten in diesem Fall kurze Zeit später einen tatsächlichen *cut-off* für den ITT von 6,1ng/ml für Adoleszente und junge Erwachsene [35]. Für den *cut-off* im ARG+GHRH liegen in diesem Fall bisher nur die bereits erläuterten Studien von Corneli *et al.* und Donaubaueer *et al.* vor. Der nicht evidenzbasierte Wert von Clayton *et al.* lässt sich demnach schwer mit dem *cut-off* der vorliegenden Arbeit vergleichen, er belegt jedoch die Notwendigkeit ausreichend validierter Bestimmungen von *cut-off*-Werten für verschiedene Stimulationstests und Altersgruppen.

An dieser Stelle sollen die möglichen Einschränkungen zur Bestimmung eines *cut-offs* in dieser Arbeit erörtert werden. Da bisher kein Goldstandard-Stimulationstest zur Re-Testung von Adoleszenten existiert, konnte der *cut-off*-Wert nur in Abwesenheit eines solchen errechnet werden. Hierfür wurden in der vorliegenden Studie die Patienten als Richtig Positiv oder Richtig Negativ definiert, wenn sie entweder IGF-I-Spiegel unter oder über der Grenze von -2 SDS nach einem Pausieren der WH-Therapie von mindestens 3 Monaten hatten [22]. Anderweitige Faktoren, die sonst einen Abfall der IGF-I-Spiegel zur Folge haben können, wie Übergewicht, Hypogonadismus oder Mangelernährung, wurden ausgeschlossen. Es ist jedoch möglich, dass durch die Definition der IGF-I-Spiegel nicht alle richtig positiven erkannt wurden.

Außerdem lagen aus ethischen Gründen keine ARG+GHRH-Ergebnisse von gesunden Adoleszenten vor. Als adäquate Kontrollgruppe fungierte in diesem Fall jedoch die Patientengruppe mit vorher festgelegten Kriterien für eine ausreichende WH-Sekretion des Erwachsenenalters. Ghigo *et al.* untersuchte in einer früheren Studie 81 normal wachsende Kinder (Altersdurchschnitt: $11,9 \pm 0,3$ Jahre) mit dem ARG+GHRH [27]. Der hierfür benutzte Assay war der HGH-CPK der Firma Sorin. Die durchschnittliche WH-Sekretion lag bei $61,8 \pm 2,8$ ng/ml. Der niedrigste Wert der gesunden Getesteten belief sich auf 19,4ng/ml, was ein Indiz dafür ist, dass WH-Werte für Patienten mit GHD niedriger als dieser Wert sein sollten. Obwohl in jener Studie ein anderer Assay benutzt wurde und das Durchschnittsalter niedriger war als in der vorliegenden Studie, unterstützt der neu errechnete *cut-off* von 15,9 ng/ml diese Annahme.

Diskussion

	Corneli 2007	Donaubauer 2003	Ghigo 2002	Corneli 2005	Diese Arbeit
Patientenanzahl (m/w)	152 (85/67)	43 (30/13)	81 (53/28)	Krank: 322 (174/148) Gesund: 318 (147/171)	149 (108/41)
Patientenalter	19,2 ± 0,2	20,4 ± 2,5	11,9 ± 0,3	Krank: 47,8 ± 1,2 Gesund: 39,9 ± 0,8	16,8 ± 1,7
Diagnose	coGHD	coGHD	gesund	TPHD, PHD und gesund	coGHD
Test	ARG+GHRH	ARG+GHRH	ARG+GHRH	ARG+GHRH	ARG+GHRH
Ohne WH	mindestens 3 Monate	mindestens 3 Monate	-	Kranke unter WH-Therapie	mindestens 3 Monate
Cut-off	19,0ng/ml	15,1 - 20,3ng/ml	Kein <i>cut-off</i> , aber niedrigster Wert bei Gesunden 19,4ng/ml	Je nach BMI: (1) 11,5ng/ml (2) 8ng/ml (3) 4,3ng/ml	15,9ng/ml
Assay	HGH-CTK, IRMA, Diasorin, Sallugia, Italien	AutoDEFLIA, Wallac, Turku, Finnland	HGH-CPK, Sorin, Italien	HGH-CTK IRMA, Diasorin, Sallugia, Italien	In-House-RIA
BMI	< 25kg/m ²	23,5 ± 4,6kg/m ²	< 25 kg/m ²	(1) < 25kg/m ² (2) ≥ 25 und < 30kg/m ² (3) ≥ 30kg/m ²	20,9 ± 3,5kg/m ²

m = männlich, w = weiblich, coGHD = in der Kindheit beginnender GHD, TPHD = kompletter hypophysärer Hormon-Ausfall, PHD = keine bis zwei hypophysäre Hormon-Ausfälle

Tab. 6 Übersicht der Literaturrecherche

Die Studien von Corneli 2007 und Donaubauer 2003 enthalten empfohlene *cut-off*-Werte für junge Erwachsene, welche sich am Geeignesten zum Vergleich mit dem *cut-off* der hier vorliegenden Arbeit für Adoleszente eignen. Die Studie von Ghigo 2002 untersuchte WH-Werte bei Gesunden, welche als Kontrolle zur Plausibilität des *cut-offs* dieser Arbeit zur Rate hinzugezogen werden können. Mit *cut-off*-Werten für Patientengruppen mit unterschiedlichem BMI befasste sich die Studie von Corneli 2005. Die letzte Spalte zeigt eine Zusammenfassung der Daten dieser Arbeit zum Vergleich.

4.2 Korrelation zwischen WH-Werten der Kindheit und der Adoleszenz

Die Untersuchung eines Zusammenhanges zwischen den Test-Ergebnissen bei Erstdiagnose und denen des ARG+GHRH im Adoleszentenalter, ergab in der Tat eine positive Korrelation ($r = 0,32$; $p = 0,0003$). Zusätzlich wiesen Patienten, deren WH-Werte nur knapp unter dem *cut-off* bei Erstdiagnose lagen, später im Retest immer normale WH-Spiegel auf. Dies bedeutet für die Klinik, dass Resultate bei der Erstdiagnose im Kindesalter bereits einen Hinweis auf die späteren Ergebnisse bei der Re-Evaluierung im adoleszenten Alter geben könnten. Da bis heute nicht genügend Studien zu diesem Thema vorliegen und die in der vorliegenden Arbeit gefundene Korrelation eine Erstbeschreibung darstellt, sollten diese Resultate in ausführlichen Validierungsstudien bestätigt werden. Zusätzlich können mit Werten aus Studien, die Patientenkohorten schon während der WH-Therapie im Kindesalter bis hin zum Retest begleiten und beobachten [4], ebenfalls Korrelationen errechnet oder in Zukunft Studien konzipiert werden, die Parameter bei der Erstdiagnose erkennen, welche zum Zeitpunkt der Re-Evaluation einen Schluss auf das Ergebnis zulassen. Bis zum Vorliegen größerer Validierungsstudien sollte bei der Re-Evaluierung in der klinischen Routine allerdings weiterhin auf die bewährten Methoden des Stimulationstests und der IGF-I-Auswertung zurückgegriffen werden.

4.3 Einfluss von BMI auf WH-Sekretion im Adoleszentenalter

Ein Einfluss von BMI auf die WH-Sekretion ist bereits bekannt, bei gesunden Personen wie auch in GHD-betroffenen Patienten [58-63]. Für das Erwachsenenalter liegen für den ARG+GHRH mehrere Studien vor [58, 61, 62, 64, 65], unter anderem eine Arbeit von Corneli *et al.*, die einen separaten *cut-off*-Wert im ARG+GHRH für Patienten mit hohem BMI vorschlägt [64]. Wie man Tabelle 6 (Übersicht der Literaturrecherche) entnehmen kann, handelte es sich hier um eine Patientenkohorte mit einem Durchschnittsalter von $47,8 \pm 1,2$ Jahren, welche einem ARG+GHRH unterzogen wurden, der mittels GHG-CTK IRMA (Diasorin, Sallugia, Italien) ausgewertet wurde. Corneli *et al.* legten

Diskussion

einen *cut-off* von 8ng/ml für die Gruppe mit einem BMI von ≥ 25 und $< 30\text{kg/m}^2$, und 4,3ng/ml für die Gruppe mit einem BMI von $\geq 30\text{kg/m}^2$ fest. *Cut-off*-Werte sind erwartungsgemäß in einem höheren BMI-Bereich niedriger als bei Patienten mit geringerem BMI. Um zu bestätigen, dass dies auch in der Altersgruppe der Adoleszenten der Fall ist, war es ein Ziel dieser Arbeit, einen signifikanten Unterschied zwischen den WH-Werten im ARG+GHRH der vier verschiedenen BMI-SDS-Gruppen zu untersuchen. Die WH-Spiegel der Patienten mit normalem BMI ($-1 < \text{SDS} < 0$) waren in der Tat signifikant erhöht gegenüber der WH-Werte derjenigen Patienten mit hohem BMI ($> +1$ SDS) ($p < 0,01$). Eine Studie von Perotti *et al.* (2013) [66], beurteilte ebenfalls die Übergangsphase zwischen Kindes- und Erwachsenenalter in Hinsicht auf WH-Werte im ARG+GHRH und Übergewicht. Perotti *et al.* untersuchten 30 gesunde Adoleszente mit einem Durchschnittsalter von $15,9 \pm 0,3$ Jahren. Es wurde bei den 28 normalgewichtigen und zwei übergewichtigen Patienten ein ARG+GHRH durchgeführt und je nach gemessenem WH-Wert verschiedene Parameter wie BMI, Körperfettmasse und fettfreie Masse evaluiert. Es zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen der Körperfettmasse, sowie auch dem BMI, und den Ergebnissen des ARG+GHRH. Auch eine Studie von Misra *et al.* konnte signifikant niedrigere WH-Spiegel bei übergewichtigen Adoleszenten im Vergleich zu gleichaltrigen normalgewichtigen Testpersonen nachweisen [67]. In diesem Fall beschränkte sich die Kohorte jedoch ausschließlich auf weibliche Teilnehmer. Es kann demnach davon ausgegangen werden, dass der BMI einen maßgeblichen Einfluss auf die Höhe der WH-Werte in Adoleszenten hat. Bisher fehlen jedoch *cut-off*-Werte für diese Altersgruppe, die eine genaue Unterscheidung zwischen gesunden und kranken Übergewichtigen erlauben. In der vorliegenden Arbeit war es auf Grund der geringen Anzahl von übergewichtigen Patienten nicht möglich einen statistisch signifikanten *cut-off* zu ermitteln. Um falsch positive Testergebnisse im ARG+GHRH bei Adoleszenten zu minimieren, sind deshalb weitere Studien nötig, die BMI-Subgruppen-spezifische *cut-off*-Werte für den ARG+GHRH statistisch signifikant determinieren.

4.4 Dauer des ARG+GHRH

Grundsätzlich bietet ein kürzer dauernder Stimulationstest viele Vorteile und bringt im klinischen Alltag eine große Kostenersparnis mit sich. Bei einem kürzeren Test würden sowohl weniger materielle Ressourcen, wie die Menge an Medikamenten und Infusionen, als auch Personal, welches während der Testdauer zur Überwachung des Patienten notwendig ist, benötigt. Ein kürzer dauernder Eingriff reduziert gleichzeitig das Risiko an Nebenwirkungen, welchem der Patient während der Dauer des Tests ausgesetzt ist. Die bisher empfohlene Länge des ARG+GHRH von zwei Stunden dient dazu, auch ein eventuelles späteres WH-Maximum zu verzeichnen, welches sonst nicht registriert würde. Durch eine häufige Verwendung des ARG+GHRH ist es zum heutigen Tag jedoch möglich, anhand vorliegender Daten die notwendige Dauer des Tests erneut zu überprüfen und sie wenn möglich zu kürzen. Aimaretti *et al.* unternahmen bereits 2001 diesen Versuch, indem sie evaluierten, zu welchen Zeitpunkten im Test die WH-Maxima bei 184 Testpersonen auftraten [68]. Ihre Konklusion lautete, dass eine Kürzung des ARG+GHRH in der Tat möglich sei und hiermit Kosten und Ressourcen signifikant reduziert werden könnten. Die vorliegende Arbeit kam zu einer ähnlichen Schlussfolgerung. Ein Großteil der Patienten (92%) erreichte ihr WH-Maximum in den ersten 60 Minuten des ARG+GHRH. Die übrigen 8% hatten ihre WH-Maxima zwar später im Test, wären allerdings mit einer Ausnahme alle korrekt klassifiziert geworden, wenn man nur ihre WH-Werte der ersten 60 Minuten evaluiert hätte. Die eine Ausnahme hätte hierdurch zwar im ARG+GHRH falsch positive Ergebnisse aufgewiesen, aber die IGF-I-Werte lagen im normalen Bereich und hätten in diesem Fall auch zu einer richtigen Diagnose geführt. Zusammengefasst bedeutet dies, dass ein um die Hälfte verkürzter ARG+GHRH (120 Minuten auf 60 Minuten) für diese Patientenkohorte ausgereicht hätte, um eine korrekte Diagnose zu stellen. Durch eine zusätzliche Validierung dieser Ergebnisse mit größeren Fallzahlen kann die Dauer des ARG+GHRH in Zukunft möglicherweise signifikant gekürzt werden.

4.5 Ausblick

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der ARG+GHRH sich als Stimulationstest für die Retestung von Adoleszenten mit annähernd erreichter Endgröße gut eignet. Diese Funktion erfüllt er zuverlässig und effizient und bietet zudem einen geringeren Aufwand in der Durchführung und weniger ernsthafte Nebenwirkungen als seine Alternative, der ITT. Die vorliegende Arbeit liefert einen *cut-off*-Wert für den ARG+GHRH, der auf einer retrospektiven Evaluierung basiert. Für weitere Validierungen dieses *cut-offs* ist zusätzlich eine Kontrollgruppe mit gesunden Adoleszenten, sowie weitere Studien mit großen Patientenzahlen zu empfehlen. Eine Kontrollgruppe aus gesunden Adoleszenten für den ARG+GHRH ist derzeit aus ethischen Gründen in Deutschland nicht möglich.

Darüber hinaus wäre es sinnvoll, weitere *cut-off*-Werte mit Rücksicht auf den BMI der Patienten zu erforschen. Es gilt hierfür, separate *cut-offs* für verschiedene BMI-Gruppen in jeglichen Lebensphasen zu ermitteln. Dies ist notwendig, um bei Auswertung der Testergebnisse die Anzahl an falsch positiven Ergebnissen zu minimieren.

Des Weiteren zeigen die Ergebnisse, dass durchaus die Möglichkeit besteht, die Durchführungsdauer des ARG+GHRH signifikant zu kürzen. Hierzu empfiehlt sich eine Auswertung bereits ausreichend vorhandener Daten mit großen Patientenzahlen und anschließenden Validierungsstudien.

Zu den aufgezählten Punkten besteht zum jetzigen Zeitpunkt weiterhin Bedarf an ausführlichen Studien. Auf Grund dessen sollten wie gehabt zur Absicherung der Diagnose eines schweren GHD des Erwachsenenalters zur Auswertung der Testergebnisse des ARG+GHRH die IGF-I-Spiegel und die klinische Anamnese des Patienten zusätzlich berücksichtigt werden.

5 Zusammenfassung

Die Re-Evaluierung von Adoleszenten, die in der Kindheit mit einem GHD diagnostiziert wurden, ist von großer Bedeutung hinsichtlich einer weiteren notwendigen Therapie bei Vorliegen eines schweren GHD des Erwachsenenalters. Ohne Therapie manifestiert sich ein schwerer GHD des Erwachsenenalters metabolisch mit Reduktion der Muskelmasse, Verminderung der Knochendichte und Vermehrung der Fettmasse. Für den sogenannten Retest wird bei Adoleszenten, deren Wachstumsgeschwindigkeit sich gegen Ende der Pubertät verringert und die nahezu ihre Endgröße erreicht haben, ein Stimulationstest durchgeführt. Es existiert bis heute noch kein Goldstandard für dieses Alter, der Insulintoleranztest (ITT) und der Arginin-GHRH-Test (ARG+GHRH) finden jedoch gehäuft Anwendung. Um die diagnostische Wertigkeit des ARG+GHRH in dieser Phase der Transition von der Pubertät zum Erwachsenenalter genauer zu bestimmen, ermittelte die vorliegende Arbeit durch retrospektive Evaluierung der ARG+GHRH-Testergebnisse von 144 Patienten einen *cut-off*-Wert, welcher zwischen Personen, bei denen kein oder ein schwerer GHD des Erwachsenenalters vorliegt, unterscheidet. Auf Grund vorher definierter Kriterien (IGF-I-Spiegel zum Zeitpunkt des Retests $<$ oder $>$ - 2 SDS), der die Kohorte in richtig positive ($n=22$) und richtig negative ($n=122$) unterteilte, ließ sich ein *cut-off*-Wert von 15,9ng/ml ermitteln (Sensitivität 90,1%; Spezifität 88,5%, PPV 58,8%, NPV 98,2%). Obwohl *cut-off*-Werte bei jungen Erwachsenen für den ARG+GHRH schon vereinzelt ermittelt wurden, liefert dieser Wert erstmalig eine Referenz für diese bestimmte Altersgruppe, d.h. für fast ausgewachsene Adoleszente, die beinahe ihre Endgröße erreicht haben. Da quantitative WH-Werte abhängig sind von dem Assay mit dem sie gemessen werden, wurde der *cut-off*-Wert für gängige Assays umgerechnet, für die Umrechnungsfaktoren vorlagen. Es wurde zusätzlich eine signifikante positive Korrelation zwischen den WH-Werten bei Erstdiagnose im Kindesalter und den WH-Werten des ARG+GHRH bei Retestung festgestellt. Ebenfalls signifikant unterschieden sich die WH-Werte des ARG+GHRH von Patienten mit normalem BMI ($-1 < \text{SDS} < 0$) und solchen mit hohem BMI ($1 < \text{SDS}$). Als letztes stellte diese Arbeit die Möglichkeit einer Kürzung der Durchführungsdauer des ARG+GHRH bei gleichen relevanten Testergebnissen fest.

Diskussion

Mit diesen Ergebnissen lässt sich eine gehäufte Nutzung des ARG+GHRH als Retest in der Transitionsphase implementieren, da dieser im Gegensatz zum ITT eine hohe Sensitivität und Spezifität bei Adoleszenten vorweist, sowie weitaus einfacher in der Durchführung im klinischen Alltag ist und weniger ernsthafte Nebenwirkungen beinhaltet. Es muss jedoch in Zukunft weitere Validierungsstudien zum *cut-off*-Wert bei Adoleszenten im ARG+GHRH, dem Einfluss von BMI auf das Testergebnis, sowie zur Durchführungsdauer des ARG+GHRH geben. Bis dahin sollte neben den ARG+GHRH Testergebnissen weiterhin auf bis jetzt bewährte Maßnahmen wie zusätzliche Interpretation der IGF-I-Spiegel und der klinischen Anamnese zurückgegriffen werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Peter P. Nawroth, R.Z., *Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. Springer 2001.
2. Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, D.G.f.K.u.J., Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften, *S2- Leitlinie Endokrinologie: Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter - Langfassung*. 2014(Registernummer 174-002).
3. Ranke, M.B., Bierich J.R., *Wachstumshormonmangel*. Deutsches Ärzteblatt, 1987.
4. Tauber, M., et al., *Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(2): p. 352-6.
5. Nicolson, A., et al., *The prevalence of severe growth hormone deficiency in adults who received growth hormone replacement in childhood [see comment]*. Clin Endocrinol (Oxf), 1996. **44**(3): p. 311-6.
6. Loche, S., et al., *Results of early reevaluation of growth hormone secretion in short children with apparent growth hormone deficiency*. J Pediatr, 2002. **140**(4): p. 445-9.
7. Longobardi, S., et al., *Reevaluation of growth hormone (GH) secretion in 69 adults diagnosed as GH-deficient patients during childhood*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(3): p. 1244-7.
8. Juul, A., et al., *Growth hormone (GH) provocative retesting of 108 young adults with childhood-onset GH deficiency and the diagnostic value of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(4): p. 1195-201.
9. Aimaretti, G., et al., *Retesting young adults with childhood-onset growth hormone (GH) deficiency with GH-releasing-hormone-plus-arginine test*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(10): p. 3693-9.
10. Attanasio, A.F., et al., *Confirmation of severe GH deficiency after final height in patients diagnosed as GH deficient during childhood*. Clin Endocrinol (Oxf), 2002. **56**(4): p. 503-7.
11. Maghnie, M., et al., *Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(4): p. 1324-8.
12. Thomas, J.D. and J.P. Monson, *Adult GH deficiency throughout lifetime*. Eur J Endocrinol, 2009. **161 Suppl 1**: p. S97-S106.
13. Rosen, T., et al., *Reduced bone mineral content in adult patients with growth hormone deficiency*. Acta Endocrinol (Copenh), 1993. **129**(3): p. 201-6.
14. Rosen, T. and B.A. Bengtsson, *Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism*. Lancet, 1990. **336**(8710): p. 285-8.
15. Rosen, T., et al., *Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency*. Acta Endocrinol (Copenh), 1993. **129**(3): p. 195-200.

Literaturverzeichnis

16. Merola, B., et al., *Cardiac structural and functional abnormalities in adult patients with growth hormone deficiency*. J Clin Endocrinol Metab, 1993. **77**(6): p. 1658-61.
17. Merola, B., et al., *Impairment of lung volumes and respiratory muscle strength in adult patients with growth hormone deficiency*. Eur J Endocrinol, 1995. **133**(6): p. 680-5.
18. Bengtsson, B.A., et al., *Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH*. J Clin Endocrinol Metab, 1993. **76**(2): p. 309-17.
19. Jorgensen, J.O., et al., *Long-term growth hormone treatment in growth hormone deficient adults*. Acta Endocrinol (Copenh), 1991. **125**(5): p. 449-53.
20. Jorgensen, J.O., et al., *Three years of growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults: near normalization of body composition and physical performance*. Eur J Endocrinol, 1994. **130**(3): p. 224-8.
21. Salomon, F., et al., *The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency*. N Engl J Med, 1989. **321**(26): p. 1797-803.
22. Clayton, P.E., et al., *Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care*. Eur J Endocrinol, 2005. **152**(2): p. 165-70.
23. Gasco, V., et al., *Retesting the childhood-onset GH-deficient patient*. Eur J Endocrinol, 2008. **159 Suppl 1**: p. S45-52.
24. Glynn, N. and A. Agha, *Diagnosing growth hormone deficiency in adults*. Int J Endocrinol, 2012. **2012**: p. 972617.
25. Hoeck, H.C., et al., *Test of growth hormone secretion in adults: poor reproducibility of the insulin tolerance test*. Eur J Endocrinol, 1995. **133**(3): p. 305-12.
26. Vestergaard, P., et al., *Reproducibility of growth hormone and cortisol responses to the insulin tolerance test and the short ACTH test in normal adults*. Horm Metab Res, 1997. **29**(3): p. 106-10.
27. Ghigo, E., et al., *Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(9): p. 3323-7.
28. Hoffman, D.M., et al., *Diagnosis of growth-hormone deficiency in adults*. Lancet, 1994. **343**(8905): p. 1064-8.
29. *Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(2): p. 379-81.
30. Abs, R., *Update on the diagnosis of GH deficiency in adults*. Eur J Endocrinol, 2003. **148 Suppl 2**: p. S3-8.
31. Ho, K.K. and G.H.D.C.W. Participants, *Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia*. Eur J Endocrinol, 2007. **157**(6): p. 695-700.
32. Burke, C.W., *The pituitary megatest: outdated?* Clin Endocrinol (Oxf), 1992. **36**(2): p. 133-4.

Literaturverzeichnis

33. Shah, A., R. Stanhope, and D. Matthew, *Hazards of pharmacological tests of growth hormone secretion in childhood*. *BMJ*, 1992. **304**(6820): p. 173-4.
34. Thorner, M.O., et al., *The diagnosis of growth hormone deficiency (GHD) in adults*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995. **80**(10): p. 3097-8.
35. Maghnie, M., et al., *Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement*. *Eur J Endocrinol*, 2005. **152**(4): p. 589-96.
36. Molitch, M.E., et al., *Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. **96**(6): p. 1587-609.
37. Tassoni, P., et al., *Variability of growth hormone response to pharmacological and sleep tests performed twice in short children*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990. **71**(1): p. 230-4.
38. Carel, J.C., et al., *Growth hormone testing for the diagnosis of growth hormone deficiency in childhood: a population register-based study*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. **82**(7): p. 2117-21.
39. Loche, S., et al., *Growth hormone response to oral clonidine test in normal and short children*. *J Endocrinol Invest*, 1993. **16**(11): p. 899-902.
40. Binder, G., et al., *Auxology-based cut-off values for biochemical testing of GH secretion in childhood*. *Growth Horm IGF Res*, 2011. **21**(4): p. 212-8.
41. Ghigo, E., et al., *Growth hormone-releasing hormone combined with arginine or growth hormone secretagogues for the diagnosis of growth hormone deficiency in adults*. *Endocrine*, 2001. **15**(1): p. 29-38.
42. Valetto, M.R., et al., *Reproducibility of the growth hormone response to stimulation with growth hormone-releasing hormone plus arginine during lifespan*. *Eur J Endocrinol*, 1996. **135**(5): p. 568-72.
43. Darzy, K.H., et al., *The usefulness of the combined growth hormone (GH)-releasing hormone and arginine stimulation test in the diagnosis of radiation-induced GH deficiency is dependent on the post-irradiation time interval*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(1): p. 95-102.
44. Ghigo, E., G. Aimaretti, and G. Corneli, *Diagnosis of adult GH deficiency*. *Growth Horm IGF Res*, 2008. **18**(1): p. 1-16.
45. Corneli, G., et al., *Cut-off limits of the GH response to GHRH plus arginine test and IGF-I levels for the diagnosis of GH deficiency in late adolescents and young adults*. *Eur J Endocrinol*, 2007. **157**(6): p. 701-8.
46. Donaubaue, J., et al., *Re-assessment of growth hormone secretion in young adult patients with childhood-onset growth hormone deficiency*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003. **58**(4): p. 456-63.
47. *Leistungsverzeichnis des Hormonlabors der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen*. 2015.
48. Growth Hormone Research, S., *Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society*. *GH Research Society*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. **85**(11): p. 3990-3.
49. Dreismann, L., et al., *Evaluation of the GHRH-arginine retest for young adolescents with childhood-onset GH deficiency*. *Growth Horm IGF Res*, 2016. **27**: p. 28-32.

Literaturverzeichnis

50. Blum, W.F., et al., *Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion.* J Clin Endocrinol Metab, 1993. **76**(6): p. 1610-6.
51. Zweig, M.H. and G. Campbell, *Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine.* Clin Chem, 1993. **39**(4): p. 561-77.
52. Taylor, R., *Interpretation of the Correlation Coefficient: A basic Review.* Journal of Diagnostic Medical Sonography, 1990.
53. Wales JK, W.J., Rogol AD, *Pediatric endocrinology and growth.* 2003.
54. Hauffa, B.P., et al., *Central reassessment of GH concentrations measured at local treatment centers in children with impaired growth: consequences for patient management.* Eur J Endocrinol, 2004. **150**(3): p. 291-7.
55. Bidlingmaier, M., *Problems with GH assays and strategies toward standardization.* Eur J Endocrinol, 2008. **159 Suppl 1**: p. S41-4.
56. Muller, A., et al., *Harmonization of growth hormone measurements with different immunoassays by data adjustment.* Clin Chem Lab Med, 2011. **49**(7): p. 1135-42.
57. Maghnie, M., et al., *GHRH plus arginine in the diagnosis of acquired GH deficiency of childhood-onset.* J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(6): p. 2740-4.
58. Bonert, V.S., et al., *Body mass index determines evoked growth hormone (GH) responsiveness in normal healthy male subjects: diagnostic caveat for adult GH deficiency.* J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(7): p. 3397-401.
59. Tzanela, M., et al., *The effect of body mass index on the diagnosis of GH deficiency in patients at risk due to a pituitary insult.* Eur J Endocrinol, 2010. **162**(1): p. 29-35.
60. Kopelman, P.G., et al., *Impaired growth hormone response to growth hormone releasing factor and insulin-hypoglycaemia in obesity.* Clin Endocrinol (Oxf), 1985. **23**(1): p. 87-94.
61. Maccario, M., et al., *Assessment of GH/IGF-I axis in obesity by evaluation of IGF-I levels and the GH response to GHRH+arginine test.* J Endocrinol Invest, 1999. **22**(6): p. 424-9.
62. Maccario, M., et al., *Maximal secretory capacity of somatotrope cells in obesity: comparison with GH deficiency.* Int J Obes Relat Metab Disord, 1997. **21**(1): p. 27-32.
63. Scacchi, M., A.I. Pincelli, and F. Cavagnini, *Growth hormone in obesity.* Int J Obes Relat Metab Disord, 1999. **23**(3): p. 260-71.
64. Corneli, G., et al., *The cut-off limits of the GH response to GH-releasing hormone-arginine test related to body mass index.* Eur J Endocrinol, 2005. **153**(2): p. 257-64.
65. Cordido, F., et al., *Comparison between insulin tolerance test, growth hormone (GH)-releasing hormone (GHRH), GHRH plus acipimox and GHRH plus GH-releasing peptide-6 for the diagnosis of adult GH deficiency in normal subjects, obese and hypopituitary patients.* Eur J Endocrinol, 2003. **149**(2): p. 117-22.
66. Perotti, M., et al., *Body fat mass is a strong and negative predictor of peak stimulated growth hormone and bone mineral density in healthy adolescents during transition period.* Horm Metab Res, 2013. **45**(10): p. 748-53.
67. Misra, M., et al., *Lower growth hormone and higher cortisol are associated with greater visceral adiposity, intramyocellular lipids, and insulin resistance in overweight girls.* Am J Physiol Endocrinol Metab, 2008. **295**(2): p. E385-92.

Literaturverzeichnis

68. Aimaretti, G., et al., *Short procedure of GHRH plus arginine test in clinical practice*. Pituitary, 2001. **4**(3): p. 129-34.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Professor Dr. med. Gerhard Binder, Oberarzt der endokrinologischen Abteilung der pädiatrischen Klinik der Universität Tübingen.

Das Zusammentragen sämtlicher klinischer Daten wurde nach Einarbeitung durch Dr. med. Roland Schweizer und Frau Karin Weber (MTA) eigenständig von mir durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie, sowie nach Anleitung durch Professor Dr. med. Gerhard Binder, durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Professor Dr. med. Gerhard Binder verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 30. September 2016

Laura Dreismann

8 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den folgender Publikation veröffentlicht:

- Dreismann, L., Schweizer, R., Blumenstock, G., Weber, K., Binder, G., *Evaluation of the GHRH-arginine retest for young adolescents with childhood-onset GH deficiency*. Growth Hormone & IGF Research, 2016. **27**: p.28-32.

9 Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen Mitarbeitern der endokrinologischen Abteilung der Pädiatrie der Universität Tübingen für die schöne und lehrreiche Zeit bedanken. Vielen Dank für die gute Zusammenarbeit, die Möglichkeit zum selbstständigen Arbeiten und die konstruktive Atmosphäre.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Gerhard Binder für seine Unterstützung und Begeisterung für mein Thema sowie die Möglichkeit, die vorliegende Dissertationsschrift anzufertigen. Zudem möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Roland Schweizer für die Einweisung in das Datenprogramm und für ein stets offenes Ohr bei jeglichen Fragen bedanken.

Für die Begutachtung meiner Arbeit bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Andreas Peter.

Meiner Büro-Partnerin, MTA Frau Karin Weber, danke ich für die zusätzliche Unterstützung, das Beantworten vieler Fragen und dafür, dass sie mich stets mit ihrer Freundlichkeit motivieren konnte, gerne ins Büro zu kommen.

Bedanken möchte ich mich auch bei den drei anderen medizinisch technischen Assistentinnen des Hormonlabors der Pädiatrie Tübingen, die zu der guten Atmosphäre im Labor beigetragen und immer eine willkommene Abwechslung waren.

10 Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name: Dreismann
Vorname: Laura
geboren: 30.08.1988 in Lörrach

Ausbildung

Februar 2016 Assistenzärztin der Gynäkologie in Rabenstein, Chemnitz
2014 - 2015 Doktorandin in der Kinderklinik Tübingen
2007 - 2014 Studium Humanmedizin an der Eberhardt-Karls-Universität Tübingen
2. Staatsexamen: 26.05.2014
1. Staatsexamen: 31.03.2009

Praktisches Jahr:

Chirurgie, Universitätsklinikum Ruhuna, Galle, Sri Lanka
Innere Medizin, Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart
Anästhesie, Inselspital Bern, Schweiz

Famulaturen:

Gynäkologie (2 Monate)
Innere Medizin (7 Wochen)
Notfallmedizin (1 Monat)
Augenheilkunde (1 Monat)
Chirurgie (3 Wochen)
Anästhesiologie (2 Wochen)

Auslandssemester:

Bordeaux, Frankreich

2002 - 2006 Monte Vista High School, Kalifornien, USA
2001 - 2002 Diablo Vista Middle School, Kalifornien, USA
1998 - 2001 Georg-Büchner-Gymnasium Rheinfelden