

---

**Örtlicher Bereich des Krankenhauses Lichtenberg  
Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Lindenhof  
Gotlindestraße 2-20, 10365 Berlin**

**Akademisches Lehrkrankenhaus  
des Universitätsklinikums Charité**

**DISSERTATION**

**AUXIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG BEI KINDERN MIT WACHSTUMSHORMON-  
MANGEL VOR UND UNTER DER SUBSTITUTIONSTHERAPIE MIT WACHSTUMS-  
HORMON**

**Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)**

**Vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité -  
Universitätsmedizin Berlin**

**von  
Jannie Weiten  
aus Berlin**

---

Dekane: Prof. Dr. med. Joachim W. Dudenhausen  
Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Herr Prof. Dr. med. V. Hesse  
2. Herr Prof. Dr. med. E. Kauf  
3. Frau Prof. Dr. nat. H. Greil

Datum der Promotion: 11.06.2004

---

## Vorwort

Herrn Prof. Dr. med. V. Hesse gilt ein herzliches Dankeschön für die Überlassung des Dissertationsthemas, sowie für die vielen Anregungen und Hinweise während der Entstehung dieser Arbeit. Seine ständige Ansprechbarkeit bei auftretenden Fragen und seine unermüdliche Motivation in schwierigen Phasen der Arbeit trugen wesentlich zum Gelingen bei.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Eva Judis und Frau Dr. Ullrich für die über den gesamten Zeitraum kontinuierliche Vermessung der vielen Kinder.

Ebenso gilt mein Dank den Mitarbeitern der endokrinologischen Sprechstunde, Ingeborg Zink und Christiane Friedrich für die stetige Rekrutierung der Patienten.

Besonders danken möchte ich Herrn PD Dr. Rainer Oesterreich, der mir bei der Auswertung der Daten eine ganz besondere Hilfestellung geleistet hat.

Nicht zuletzt will ich meiner Familie und meinen Freunden, besonders Susanne Rempfer und Ulrike Merkel, einen ganz besonderen Dank für die umfassende und ausdauernde Unterstützung aussprechen.

Mein Bruder Moritz stand mir bei Problemen mit dem Computerprogramm stets mit Rat und Tat zur Seite, dafür sei ihm ganz herzlich gedankt.

---

## Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung .....	2
1.1	Allgemeines .....	2
1.2	Grundlagen .....	2
1.2.1	Physiologie des Wachstums .....	2
1.2.2	Entdeckungsgeschichte des Wachstumshormons .....	6
1.2.3	Physiologie des Knochenwachstums .....	9
1.2.4	Störungen des Skelettwachstums .....	10
1.2.5	Wirkung von Wachstumshormon und IGF-I auf den Knochenstoffwechsel .....	11
1.3	Beurteilung von Wachstumsprozessen .....	17
1.4	Fragestellung .....	18
II	Material und Methodik .....	20
2.1	Patienten .....	20
2.2	Untersuchungsprogramm .....	20
2.3	Körpermaße .....	22
2.4	Knochenalter .....	27
2.5	Untersuchungsmaterial .....	28
2.6	Verwendete Normdaten .....	29
2.7	Datenaufbereitung und statistische Auswertung .....	30
2.8	Patientencharakteristik .....	33
III	Ergebnisse .....	35
3.1	Idiopathischer Wachstumshormonmangel .....	35
3.1.1	Körperhöhe, Stammhöhe, Beinlänge .....	36
3.1.2	Schulterbreite, Brustbreite, Brusttiefe, Beckenbreite .....	43
3.1.3	Oberarmlänge, Unterarmlänge .....	51
3.1.4	Handbreite, Handlänge, Fußbreite, Fußlänge .....	58
3.1.5	Kopflänge, Kopfbreite, Kopfumfang .....	65
3.1.6	Brustumfang, Taillenumfang, Hüftumfang .....	71
3.1.7	Hautfettfalten: Triceps, Subscapular, Suprailiacal .....	77
3.1.8	Relativgewicht (RBW), Körpermassenindex (KMI), Metrikindex .....	81
3.2	Organischer Wachstumshormonmangel .....	83
3.2.1	Patientencharakteristik .....	83
3.2.2	Körperproportionen vor Therapiebeginn .....	84
3.2.3	Körperhöhe, Stammlänge und Beinlänge .....	85
3.2.4	Schulterbreite, Brustbreite, Brusttiefe, Beckenbreite .....	86
3.2.5	Oberarmlänge, Unterarmlänge .....	86
3.2.6	Handbreite, Handlänge, Fußbreite, Fußlänge .....	86
3.2.7	Kopflänge, Kopfbreite, Kopfumfang .....	87
3.2.8	Brustumfang, Taillenumfang, Hüftumfang .....	87
3.2.9	Hautfettfalten .....	87
3.2.10	Relativgewicht, Körpermassenindex, Metrikindex .....	88
IV	Diskussion .....	89
4.1	Methodendiskussion .....	89
4.2	Beurteilung von Wachstumsprozessen .....	91
4.3	Diskussion der vorliegenden Ergebnisse zum Wachstumsverhalten der einzelnen auxiologischen Parameter anhand des bisherigen Stands der Wissenschaft .....	94
4.3.1	Körperhöhe, Stammhöhe, Beinlänge, Oberarm- und Unterarmlänge .....	94
4.3.2	Schulterbreite, Brustbreite, Brusttiefe, Beckenbreite .....	100
4.3.3	Handlänge, Handbreite, Fußlänge, Fußbreite .....	101
4.3.4	Kopflänge, Kopfbreite, Kopfumfang .....	103
4.3.5	Hautfettfalten, Körpermasseindex, Relativgewicht, Metrikindex .....	106
4.4	Fazit .....	107
V	Zusammenfassung .....	109
VI	Literaturverzeichnis .....	111

---

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 2.1:</b>	Messprotokoll.....	21
<b>Abb. 3.1:</b>	Knaben mit idiopathischem Wachstumshormonmangel. Individuelle Wachstumskurven der Körperhöhe unter der Substitutionstherapie.....	38
<b>Abb. 3.2:</b>	Knaben mit idiopathischem Wachstumshormonmangel. Individuelle Wachstumskurven der Stammhöhe unter der Substitutionstherapie. ....	39
<b>Abb. 3.3:</b>	95%-Confidenzintervall der Standarddeviationscores von Körperhöhe, Stammhöhe und Beinlänge in Abhängigkeit von der Therapiedauer. ....	40
<b>Abb. 3.4:</b>	95%-Confidenzintervalle der mittleren ipsativen Werte von Körperhöhe, Stammhöhe und Beinlänge.....	41
<b>Abb. 3.5:</b>	Boxplotdiagramm; Körperproportionen, ausgedrückt als Differenzen der Standarddeviationscores von Stammhöhe und Beinlänge zum Standard- deviationscore der Körperhöhe in Abhängigkeit von der Therapiedauer .....	42
<b>Abb. 3.6:</b>	Linienendiagramm; Knaben; Mädchen mit idiopathischem Wachstumshormonmangel. .... Veränderung der Differenzen der Standarddeviationscores von Stammhöhe und Beinlänge zum Standarddeviationscore der Körperhöhe in Abhängigkeit von der Therapiedauer.....	43
<b>Abb. 3.7:</b>	95%-Confidenzintervalle der Ober-/Untertlängenverhältnisse in Abhängigkeit von der Therapiedauer.....	43
<b>Abb. 3.8:</b>	Individuelle Wachstumskurven von Brustbreite und -tiefe der Knaben unter Substitutionstherapie.....	46
<b>Abb. 3.9:</b>	Individuelle Wachstumskurven von Schulterbreite und Beckenbreite der Knaben unter Substitutionstherapie.....	47
<b>Abb. 3.10:</b>	95%-Confidenzintervalle der Standarddeviationscores von Schulterbreite, Brustbreite und -tiefe, Beckenbreite und Körperhöhe in Abhängigkeit von der Therapiedauer.....	48
<b>Abb. 3.11:</b>	95%-Confidenzintervalle der mittleren ipsativen Werte von Schulterbreite, Brustbreite- und tiefe, sowie der Beckenbreite und der Körperhöhe in Abhängigkeit von der Therapiedauer.....	49
<b>Abb. 3.12:</b>	Boxplotdarstellung; Körperproportionen, ausgedrückt als Differenzen der Standarddeviationscores von Brustbreite und Brusttiefe, sowie Schulterbreite und Beckenbreite zum Standarddeviationscore der Körperhöhe in Abhängigkeit von der Therapiedauer.....	50
<b>Abb. 3.13:</b>	Linienendiagramme; einfaktorische Varianzanalyse mit ipsativen Werten, Veränderung der Mittelwerte der Differenzen der Standarddeviationscores von Brustkorbbreite, Brustkorbtiefe, Schulterbreite und Beckenbreite zum Standarddeviationscore der Körperhöhe in Abhängigkeit von der Therapiedauer.....	51
<b>Abb. 3.14:</b>	Individuelle Wachstumskurven von Ober- und der Unterarmlänge der Knaben unter der Substitutionstherapie.....	53
<b>Abb. 3.15:</b>	95%-Confidenzintervalle der Standarddeviationscores von Oberarm- und Unterarmlänge, sowie der Körperhöhe in Abhängigkeit von der Therapiedauer.....	54
<b>Abb. 3.16:</b>	95%-Confidenzintervalle der mittleren ipsativen Werte von Oberarm- und Unterarmlänge in Abhängigkeit von der Therapiedauer.....	55
<b>Abb. 3.17:</b>	Boxplotdarstellung der Veränderungen der Körperproportionen, ausgedrückt als Differenzen der Standarddeviationscores von Oberarmlänge und Unterarmlänge zum Standarddeviationscore der Körperhöhe in Abhängigkeit von der Therapiedauer.....	56
<b>Abb. 3.18:</b>	Linienendiagramme; einfaktorische Varianzanalyse mit ipsativen Werten, Veränderung der Mittelwerte der Differenzen der Standarddeviationscores von Oberarmlänge und Unterarmlänge zum Standarddeviationscore der Körperhöhe in Abhängigkeit von der Therapiedauer.....	57

<b>Abb. 3.19:</b>	Individuelle Wachstumskurven von Handbreite und -länge der Knaben unter Substitutionstherapie. ....	60
<b>Abb. 3.20:</b>	Individuelle Wachstumskurven von Fußbreite und Fußlänge der Knaben unter Substitutionstherapie. ....	61
<b>Abb. 3.21:</b>	95%-Confidenzintervalle der Standarddeviationscores von Handbreite und -länge, sowie Fußbreite und -länge in Abhängigkeit von der Therapiedauer. ....	62
<b>Abb. 3.22:</b>	95%-Confidenzintervalle der mittleren ipsativen Werte von Handlänge und -breite, sowie Fußlänge und -breite in Abhängigkeit von der Therapiedauer. ....	63
<b>Abb. 3.23:</b>	Boxplotdarstellung; Körperproportionen, ausgedrückt als Differenzen der Standarddeviationscores von Handbreite und -länge zum Standarddeviationscore der Körperhöhe in Abhängigkeit von der Therapiedauer. ....	64
<b>Abb. 3.24:</b>	Linien diagramme; einfaktorische Varianzanalyse mit ipsativen Werten, Veränderung der Mittelwerte der Differenzen der Standarddeviationscores von Handbreite, Handlänge, Fußbreite und der Fußlänge zum jeweiligen Standarddeviationscore der Körperhöhe. ...	65
<b>Abb. 3.25:</b>	95%-Confidenzintervalle der Standarddeviationscores von Kopfbreite und -länge, sowie Kopfumfang in Abhängigkeit von der Therapiedauer. ....	67
<b>Abb. 3.26:</b>	95%-Confidenzintervalle der mittleren ipsativen Werte von Kopflänge und -breite, sowie Kopfumfang in Abhängigkeit von der Therapiedauer. ....	68
<b>Abb. 3.27:</b>	Boxplotdiagramm; Körperproportionen in Abhängigkeit von der Therapiedauer, ausgedrückt als Differenz der Standarddeviationscores von Kopflänge, Kopfbreite und Kopfumfang zum Standarddeviationscore der Körperhöhe. ....	69
<b>Abb. 3.28:</b>	Linien diagramme; einfaktorische Varianzanalyse mit ipsativen Werten, Veränderung der Mittelwerte der Differenzen der Standarddeviationscores von Kopfbreite, Kopflänge und Kopfumfang zum Standarddeviationscore der Körperhöhe in Abhängigkeit von der Therapiedauer. ....	70
<b>Abb. 3.29:</b>	95%-Confidenzintervalle der Standarddeviationscores von Brust-, Taillen- und Hüftumfang in Abhängigkeit von der Therapiedauer. ....	73
<b>Abb. 3.30:</b>	95%-Confidenzintervalle der mittleren ipsativen Werte von Brust-, Taillen- und Hüftumfang in Abhängigkeit von der Therapiedauer. ....	74
<b>Abb. 3.31:</b>	Boxplotdiagramme; Körperproportionen in Abhängigkeit von der Therapiedauer, ausgedrückt als Differenz der Standarddeviationscores des Taillenumfanges, des Brustkorbumfanges und des Hüftumfanges zum Standarddeviationscore der Körperhöhe. ....	75
<b>Abb. 3.32:</b>	Linien diagramme; einfaktorische Varianzanalyse mit ipsativen Werten, Veränderung der Mittelwerte der Differenzen der Standarddeviationscores des Brustkorbumfanges, des Taillenumfanges und Hüftumfanges zum Standarddeviationscore der Körperhöhe in Abhängigkeit von der Therapiedauer. ....	76
<b>Abb. 3.33:</b>	95%-Confidenzintervalle der mittleren Standarddeviationscores der Hautfettfalten des Triceps, subscapular, suprailiacal in Abhängigkeit von der Therapiedauer. ....	78
<b>Abb. 3.34:</b>	95%-Confidenzintervalle der mittleren ipsativen Werte der Hautfettfalten in Abhängigkeit von der Therapiedauer. ....	79
<b>Abb. 3.35:</b>	Linien diagramme; einfaktorische Varianzanalyse mit ipsativen Werten, Veränderung der Mittelwerte der Differenzen der Hautfettfalten von Triceps, subscapular und suprailiacal zum Standarddeviationscore der Körperhöhe in Abhängigkeit von der Therapiedauer. ....	80
<b>Abb. 3.36:</b>	Balkendiagramm, Relativgewichtsklassen, Körpermassenindexperzentilen und Metriindex. Prozentuale Verteilung der einzelnen Kategorien in Abhängigkeit von der Therapiedauer. ....	82
<b>Abb. 3.37:</b>	Boxplotdiagramm: Körperparameter in SDS vor Therapiebeginn. ....	85

---

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b>	Historische Übersicht.....	7
<b>Tabelle 2</b>	Gemessene Körpermaße nach Flügel, Greil und Sommer.....	23
<b>Tabelle 3</b>	Hautfettfalten .....	26
<b>Tabelle 4</b>	Berechnete Körpermaße .....	26
<b>Tabelle 5</b>	Klassifizierung des Kleinwuchses nach Ranke .....	34
<b>Tabelle 6</b>	Alter bei Therapiebeginn bzw. bei Erstmessung, Behandlungsdauer bei Erstmessung, Beobachtungszeitraum sowie maximale Behandlungsdauer in Abhängigkeit von der Ätiologie des Wachstumshormonmangels.....	35
<b>Tabelle 7</b>	Anzahl der vermessenen Kinder je Therapieintervall.....	36
<b>Tabelle 8</b>	Knochenalter der vor Therapiebeginn vermessenen Kinder mit idiopathischem Wachstumshormonmangel .....	36

# **I Einleitung**

## **1.1 Allgemeines**

Ziel dieser Arbeit ist es, das Wachstumsverhalten von Kindern und Jugendlichen mit Wachstumshormonmangel vor und während der Behandlung mit Wachstumshormon anhand von anthropometrischen Messungen retrospektiv zu analysieren.

Die vorliegende Untersuchung wurde im Zusammenarbeit mit dem Deutschen Zentrum für Wachstum, Entwicklung und Gesundheitsförderung durchgeführt.

Einen besonderen Schwerpunkt des Zentrums stellt neben wissenschaftlichen und gesellschaftspolitischen Fragestellungen die gezielte Betreuung von kleinwüchsigen Kindern und deren Familien dar.

Betroffene Familien werden im Umgang mit der Erkrankung ihrer Kinder beraten und bei gezielten Fragestellungen konkret unterstützt. Neben dieser sozialen Zielgebung stehen wissenschaftlichen Fragestellungen wie zum Beispiel Dokumentation und Auswertung auxiologischer Veränderungen bei Kindern mit Wachstumsstörungen.

## **1.2 Grundlagen**

### **1.2.1 Physiologie des Wachstums**

Körpermaße und -proportionen kennzeichnen den individuellen Entwicklungs- und Gesundheitszustand eines Menschen. Die Beurteilung der Körpergröße und des Wachstumsverhaltens ist ein essentieller Bestandteil der pädiatrischen Untersuchung.

Jede chronische Erkrankung, organischer oder auch psychosozialer Natur, kann zur Beeinträchtigung des Wachstums führen.

Im Verlauf der Entwicklung vom Neugeborenen bis zum Erwachsenen erfährt der menschliche Körper eine enorme Größen- und Massenverschiebung. Dieses physiologische Wachstum ist ein komplexer Vorgang, der unter endo- und exogenen Einflüssen steht und keineswegs linear verläuft. Körperdimensionen und -proportionen verändern sich in den unterschiedlichen Wachstumsphasen.

Die Wachstumsprozesse beim gesunden Menschen sind weitestgehend untersucht und bekannt [Greil, 1971]. Eine Voraussetzung für die Beurteilung ist die genaue Kenntnis des normalen Verlaufs und der Variabilität der körperlichen Entwicklung.

Zur Erstellung entsprechender altersabhängiger Normwerttabellen wurden eine Vielzahl von Querschnittsuntersuchungen, sowie einzelner Längsschnittuntersuchungen durchgeführt [Jaeger, 1980], [Prader, 1986], [Hesse, 1990], [Wiesner, 1992]. Bei der Benutzung solcher Normwerte zu Vergleichszwecken sollte jedoch berücksichtigt werden, dass sich das anthropometrische Erscheinungsbild einer Bevölkerung im Verlaufe der Zeit verändern kann. So hat im Sinne einer säkularen Akzeleration die durchschnittliche Körperhöhe in den vergangenen Jahrzehnten deutlich zugenommen, bei insgesamt wenig veränderten Proportionen [Sälzer, 1979], [Jaeger, 1998].

Die Dynamik des **Längenwachstums** beider Geschlechter zeigt altersabhängig unterschiedlich stark ausgeprägte Differenzen. Während der ersten drei Lebensjahre findet der stärkste Längenzuwachs statt. Bis zum sogenannten Pubertätswachstumsschub, der bei Mädchen früher und weniger ausgeprägt stattfindet, zeigt sich bei beiden Geschlechtern eine relativ geringe Längenzunahme. Die alters- und geschlechtsabhängigen Füllungs- und Streckungsphasen führen im Verlauf der Entwicklung zu Proportionsverschiebungen [Greil, 1971]. Neugeborene haben im Vergleich zum ausgewachsenen Menschen relativ kurze Beine bei einem relativ großem Kopf und einem relativ langen Rumpf. Die Arme sind zu diesem Zeitpunkt länger als die Beine. Im Säuglingsalter findet ein schnelles Wachstum in allen Dimensionen statt [Greil, 1987], wobei Hände und Füße deutlich langsamer wachsen als die anderen Gliedmaßen und folglich relative Hand- und Fußlänge während des ersten Lebensjahres abnehmen. Die Beine wachsen schneller als die Arme, so dass etwa mit zwei Jahren die oberen und unteren Extremitäten gleich lang sind und erst im Kleinkindalter die Beinlänge schließlich die Armlänge übertrifft. Während der Übergangszeit zwischen Kleinkindalter und frühem Schulalter beginnt sich der Körper zu strecken [Grimm, 1966], [Greil, 1983], die Kopfgröße nimmt im Verhältnis zur Körperhöhe ab. Man spricht in diesem Zusammenhang auch vom ersten Gestaltwandel. Im folgenden Schulalter werden die Kinder durch abnehmendes Unterhautfettgewebe schlanker, die Extremitäten werden im Verhältnis länger, der Brustkorb flacher. Eine Taille bildet sich aus. Dieser Streckphase schließt sich eine Phase der sogenannten "zweiten Fülle" an, in der die Geschlechtsdifferenzierung zunehmend deutlicher wird. Danach folgt der pubertäre Wachstumsschub. Er wird als zweiter Gestaltwandel bezeichnet und betrifft besonders das Gliedmaßenwachstum, so dass bezogen auf die Körperhöhe die relativen Arm- und Beinlängen der Jugendlichen die höchsten Werte erreichen. Verglichen mit der Oberarmlänge erreicht die Unterarmlänge bedingt durch den früheren Epiphysenfugenschluss des Radius ihre höchsten Durchschnittswerte bereits etwas früher [Greil, 1987]. Diese Werte bleiben bis ins hohe Erwachsenenalter weitestgehend konstant. Während des letzten Abschnittes des Reifungsalters in der sogenannten Adoleszenz verläuft das Wachstum langsamer, es kommt zu einer

weiteren relativen Abnahme des Kopf- und Rumpfhöhenanteils bei gleichzeitiger Zunahme der Beinlänge [Tanner, 1955], [Flügel, 1986].

Beide Geschlechter durchlaufen die gleichen Wachstumsperioden, allerdings in zeitlich versetzten Abständen. Bereits zur Geburt besteht ein Körperhöhenunterschied zwischen Knaben und Mädchen von einem Zentimeter. Die Höhendifferenz bleibt bis zum Ende der Kindheit bestehen. Der erste Wachstumsschub, der bei den Mädchen etwas früher einsetzt, führt zu einer Angleichung der Körperhöhen beider Geschlechter, bis die Knaben den gleichen Längenschub erfahren und damit wieder größer sind. Im Rahmen des zweiten, pubertären Wachstumsschubes überholen die Mädchen die Knaben in ihren Körperhöhen, bis dieser bei den Knaben einsetzt und länger anhält, so dass letztendlich eine Größendifferenz von etwa sieben Prozent (in Nordmitteleuropa ca. 12-13 cm) zwischen beiden Geschlechtern erreicht wird [Greil, 1997]. Auch bei Betrachtung der Körperproportionen fallen deutliche Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern auf. Im Verhältnis zur Gesamtkörperhöhe haben die Männer im Durchschnitt einen kurzen Rumpf bei langen Beinen, während bei den Frauen das Verhältnis umgekehrt ist, das heisst, sie haben im Durchschnitt eher einen langen Rumpf bei kürzeren Beinen [Zunft, 1996].

Die **Schulter-, Thorax- und Beckenbreite** zeigen analog zum Körperhöhenwachstum in den ersten Lebensmonaten die höchsten Zuwachsraten [Kramer, 1995]. Bei allen drei Breitenmaßen überwiegt der Zuwachs dem Körperlängenwachstum, so dass die auf die Körperhöhe bezogenen Relativmaße in den ersten Lebensmonaten (am ausgeprägtesten in den ersten Lebenswochen) stetig ansteigen. Die Maxima werden zu unterschiedlichen Zeitpunkten erreicht. In den Folgejahren schließen sich weitere Zu- und Abnahmen der relativen Breiten an, die aber deutlich weniger ausgeprägt sind. Charakteristisch ist ein dem Längenwachstum vorgeschobener präpubertärer Wachstumsschub, während der pubertäre Wachstumsschub für Thorax- und Beckenbreite harmonisch mit dem Körperhöhenzuwachs verläuft [Wiesner, 1992].

Anders verhält es sich mit der Wachstumsdynamik der relativen **Thoraxtiefe**. Zur Geburt hat die auf die Körperlänge bezogene relative Thoraxtiefe ihren höchsten Wert. Bis zum achten Lebensjahr fällt die relative Thoraxtiefe allmählich wieder ab und zeigt in den Folgejahren nur noch geringfügige Änderungen.

Die Veränderungen der **Kopfproportion** bezogen auf die Körperhöhe sind besonders ausgeprägt. So haben Neugeborene im Vergleich zum ausgewachsenen Menschen relativ große Köpfe. Im Säuglingsalter findet ein schnelles Wachstum in allen Dimensionen statt, erst später im Kleinkindalter beginnt sich der Körper zu strecken, die Kopfgröße nimmt im Verhältnis zur Körperhöhe ab [Greil, 1987], [Prader, 1989].

Die Relativmaße der **Akren** nehmen alle bezogen auf die Körperhöhe langsam, aber kontinuierlich bis zum Abschluss des Längenwachstums ab.

Die Veränderungen der einzelnen Körpermaße stehen in ständiger Abhängigkeit zueinander, wobei die Längenmaße stark untereinander korrelieren und relativ unabhängig von den Breiten-, Tiefen- und Umfangsmaßen sind. Man spricht auch von Längen- und Breitenwuchstendenz. Beide Parameter sind bei jedem Individuum unterschiedlich stark entwickelt.

Der **Körperbau** ist definiert durch das Verhältnis von Längen- und Breitenwuchstendenz. Er ist genetisch determiniert, jedoch im Verlauf von Wachstum und Entwicklung einem Alterswandel unterworfen und durch unterschiedlichste Einflüsse überformbar. Für die Bestimmung des Körperbautyps stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Weitestgehend durchgesetzt hat sich der von Strömgen und Conrad [Conrad, 1963] entwickelte Metrik-Index. Der Metrik-Index wird aus Körperhöhe, Brustkorbbreite und Brustkorbtiefe nach einer geschlechtsspezifischen Formel berechnet und gibt ein statistisch gewichtetes Proportionsverhältnis wieder. Der menschliche Körper wird als Zylinder aufgefasst. Die Form der Grundfläche wird durch das Verhältnis von Brustkorbbreite und -tiefe bestimmt. Die Körperhöhe entspricht der "Zylinderhöhe". Entsprechend "der Zylinderform" wird zwischen lepto-, metro- und pyknomorphen Typen unterschieden. Auf die altersphysiologischen Veränderungen der Längen-Breiten-Tiefen-Proportionen des Körpers wurde bereits eingegangen. Entsprechend ändert sich der Metriindex alters- und geschlechtsabhängig. Für die Zuordnung zu den einzelnen Körperbautypen werden altersspezifische Perzentilenkurven verwendet [Greil, 1988], [Zunft, 1996].

Neben den Längen- und Tiefenmaßen, die die Körperproportion bestimmen, hat der **Körperfettanteil** einen wesentlichen Einfluss auf den Körperbau. Seine Einschätzung ist außerdem für die Beurteilung des Ernährungszustandes eines Menschen wesentlich. Da eine direkte Fettmessung zu aufwendig und kostspielig ist, hat man sich weltweit auf die Verwendung des Körpermasseindex (Body mass index, BMI) geeinigt. Er ist der Quotient aus dem Körpergewicht in Kilogramm gemessen und dem Quadrat der Körperhöhe in Meter gemessen. Auch der Körpermasseindex ist einer geschlechts- und altersspezifischen Veränderung unterworfen. Insgesamt steigt der Körpermasseindex mit dem Alter, wobei es in mehreren Lebensphasen, in denen das Längenwachstum der Gewichtszunahme überwiegt, zu einer leichten Abnahme der Werte kommt. Die tiefsten Werte werden bei beiden Geschlechtern um das sechste Lebensjahr herum erreicht. Die anschließende Zunahme hält bis zum Beginn des Greisenalters an [Hesse, 1999].

## 1.2.2 Entdeckungsgeschichte des Wachstumshormons

Endo- und exogene Faktoren steuern und beeinflussen die beschriebene Wachstumsdynamik. Zu den physiologischen endogenen Faktoren zählen neben den genetischen Voraussetzungen, die neurohormonale Regulation, das Ansprechen der Endorgane auf hormonale und metabolische Faktoren, die Resorption von Nährstoffen, sowie die Umsetzung der entsprechenden Metabolite.

Gesunde, altersentsprechende Ernährung, sowie zahlreiche andere Milieufaktoren haben ebenfalls als exogene Faktoren einen Einfluss auf die physiologischen Wachstumsprozesse.

Ein wichtiger endogener Einflussfaktor ist das Wachstumshormon (GH). Es wird in den somatotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens synthetisiert und pulsatil sezerniert. Seine Freisetzung wird durch das hypothalamische Releasinghormon GhRh und durch Ghrelin gesteuert. Zu den Zielorganen des Wachstumshormons gehören Knochen-, Knorpel-, Fett- und Lebergewebe, sowie Muskulatur.

Das Wachstumshormon wurde 1956 [Li CH, 1956] erstmals isoliert und als artspezifisch erkannt. Ein Jahr später fanden Salmon und Daughaday [Salmon, 1957] heraus, dass Wachstumshormon die Synthese sogenannter Somatomedine induziert, die als Mediatoren die wachstumsfördernde Wirkung vermitteln. 1958 führte Raben die ersten erfolgreichen Behandlungsversuche mit humanen GH durch [Raben, 1958]. Durch die limitierten Mengen und unterschiedliche Präparationen waren die Behandlungsmöglichkeiten und der langfristige Erfolg beschränkt. Jedoch wurde schnell erkannt, dass die Wachstumsraten von Kindern mit Wachstumshormonmangel unter der Substitution deutlich verbessert werden konnten.

Die Messung von hGH mittels Radioimmunassays war erstmals 1963 möglich. Es folgte die Entwicklung von Stimulationstests zur Bestimmung der hGH-Reserve. Mit der Entdeckung der IGF-Bindungsproteine im Jahr 1975 war es möglich die Regulationsmechanismen von IGF-I besser zu verstehen. 1979 gelang erstmals die Biosynthese von hGH mit rekombinanter DNA-Technologie in *E. coli* [Goeddel, 1979], erste klinische Versuche erfolgten 1981. Im folgenden Jahr war die primäre Struktur des GH-releasing-Faktors bekannt und seine Synthese wurde möglich. Seit 1985 erfolgte die Behandlung des Wachstumshormonmangels mit rekombinantem humanem GH [Kaplan, 1986]. Die Indikationen zur Behandlung konnten nun etwas großzügiger gestellt werden. Der Kleinwuchs beim Ullrich-Turner-Syndrom, die chronische Niereninsuffizienz, das Prader-Willi-Labhart-Syndrom und der intrauterine Kleinwuchs gehören inzwischen zu den ebenfalls in Deutschland zugelassenen Diagnosen für eine Substitutionstherapie.

Die Dosierung wurde von dreimal pro Woche auf tägliche subkutane Injektionen umgestellt.

1985 gelang die Sequenzierung des Gens des GH-relasing Faktors [Mayo, 1985]. Das Wachstumshormon-Bindungsprotein wurde erstmals im Serum nachgewiesen. Zwei Jahre später, nämlich 1987 war die Struktur des Wachstumshormonrezeptors bzw. des Bindungsproteins bekannt [Leung, 1987]. Nach einem weiteren Jahr führte man bei den ersten Patienten mit GH-Resistenz eine Behandlung mit rekombinatem IGF-I durch. Außerdem gelang die Klonierung von Pit-1 (pituitary factor1) [Ingraham, 1988]. Pit-1 ist ein im Hypophysenvorderlappen exprimierter Transkriptionsfaktor. Er bewirkt die Transaktivierung seiner Zielgene, u. a. die des Wachstumshormons. Unter der Expression von Pit-1 kommt es zur Differenzierung der GH bildenden Zelllinien. In den Jahren 1993-95 wurden die molekularen Mechanismen der Interaktion vom Wachstumshormon und seinem Rezeptor immer detaillierter aufgeschlüsselt. 1996 erfolgte die Sequenzierung von PROP1 (Prophet von Pit-1) [Sornson, 1996]. Dabei handelt es sich um einen weiteren Transkriptionsfaktor, der jedoch im Unterschied zu Pit-1 nur passager in der Hypophyse exprimiert wird und zum Zeitpunkt der Geburt nicht mehr nachweisbar ist. Mutationen im Pit-1 bzw. PROP-1 Gen führen zu ganz bestimmten Phänotypen, die mit einem schweren Kleinwuchs einhergehen [Pfäffle, 2000].

Seit 1981 wurden immer mehr solcher Mutationen, die zu einem Kleinwuchs führen, identifiziert (Mutation des hGH-Gens 1981; Mutation des GH-Rezeptorgens 1989, Mutation im Pit-I-Gen 1992; Mutationen im GRF-Rezeptorgen 1996; Mutationen im IGF-I-Gen 1996; Mutationen im PROP1-Gen 1997) [Grumbach, 1998]. Tabelle 1 gibt eine zusammenfassende Übersicht der historisch-wissenschaftlichen Meilensteine.

**Tabelle 1. Historische Übersicht**

Jahr	
<b>1956</b>	<b>Entdeckung des Wachstumshormons (GH); Li CH</b>
1957	GH induziert Synthese sogenannter Somatomedine; Salmon und Daughaday
1958	Erste erfolgreiche Behandlungsversuche mit GH; Raben
1963	Erste Messung hGH mittels Radioimmunassays
1975	Entdeckung der IGF-Bindungsproteine
1979	Biosynthese von hGH mit rekombinanter DNA-Technologie in E. coli; Goeddel
1981	Erste klinische Versuche mit rekombinantem GH
1981	Identifikation von Mutationen des GH-Gens
1985	Klinischer Einsatz von rekombinantem GH
1985	Sequenzierung des Gens des GH-relasing Faktors; Mayo
1987	Aufschlüsselung der Struktur des Wachstumshormonrezeptors und die der Bindungsproteine; Leung
1988	Klonierung von Pit-1; Ingraham

Jahr	
1989	Identifikation von Mutationen des GH-Rezeptorgens
1992	Identifikation von Mutationen im Pit-I-Gen
1993-1995	Aufschlüsselung der molekularen Mechanismen der Interaktion zwischen GH und seinem Rezeptor
1996	Sequenzierung von PROP-1, Sornson
1996	Identifikation von Mutationen im GRF-Rezeptorgen und im IGF-I-Gen
1997	Identifikation von Mutationen im PROP-1 Gen

Entsprechend der Ätiologie gruppiert man den Kleinwuchs in verschiedene Unterformen, von denen eine große Untergruppe der Wachstumshormonmangel darstellt. Dieser wird wiederum in unterschiedliche Klassen eingeteilt.

Die häufigste Form ist der idiopathische Wachstumshormonmangel im Kindesalter mit einer Inzidenz von 1: 4.000-10.000 [Rona, 1977], [Vimpani, 1977]. Davon unterschieden wird der Wachstumshormonmangel, der als Folge einer kongenitalen organischen Veränderung (z. B. anatomische Veränderungen im Bereich der Hypophyse, genetische Veränderungen) bzw. einer erworbenen organischen Veränderung (vor allem Tumore) auftritt. Daneben gibt es noch weitere Unterformen (Tabelle 5 auf Seite 34). Aufgrund der zunehmenden Möglichkeiten der molekulargenetischen Diagnostik sowie der bildgebenden Verfahren zeigt sich, dass bei einem Teil der Kinder mit "idiopathischem Wachstumshormonmangel" genetische Defekte oder morphologische Veränderungen der Hypophyse vorliegen [Pfäffle, 2000].

Durch den ständigen Zugewinn neuer Erkenntnisse unterliegt der Begriff "Wachstumshormonmangel" einem ständigen Wandel. Bevor es die Möglichkeit des biochemischen Nachweises des Wachstumshormons bzw. seinem Fehlen gab, standen die klinischen, auxiologischen Parameter im Vordergrund, um einen Wachstumshormonmangel zu diagnostizieren. Der klassische Phänotyp des kongenitalen Wachstumshormonmangels wird als extremer Kleinwuchs mit einer Körperhöhe, die 3,5 bis sechs Standardabweichung von der Norm abweicht, dem sog. "Puppengesicht" mit prominenter Stirn und kleinem Gesichtsschädel, einer rumpfbetonten Adipositas und einer Akromikrie beschrieben [Rosenfeld, 1995], [Hesse 2001].

Seit der Verfügbarkeit von kompetitiven Bindungsassays und damit der Möglichkeit der Bestimmung der Wachstumshormonkonzentration im Serum, ist der biochemische Nachweis eines Mangels entscheidend für die Diagnosestellung.

Dabei erfolgt die pharmakologische Nachahmung der physiologischen Regelkreise der somatotropen Achse. Die Wachstumshormonausschüttung im Hypophysenvorderlappen wird stimuliert und die Konzentration von hGH im Serum gemessen. In den meisten Zentren Deutschlands

wird ein Grenzwert von 10 ng/ml hGh in zwei durchgeführten Tests zur Differenzierung der Betroffenen von Kleinwüchsigen ohne Wachstumshormonmangel festgelegt [Andersson, 1995].

Der Erfolg einer Substitutionstherapie mit Wachstumshormon ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Die größten Zuwachsraten werden bei der Therapie idiopathischen Wachstumshormonmangels erreicht. Neben der Ätiologie sind das Alter bei Therapiebeginn, die Differenz der gemessenen Körperhöhe bei Pubertätsbeginn zu der elterlichen Zielgröße und die gewählte Dosis der Wachstumshormontherapie wichtige Einflussfaktoren [Schönau, 2001].

Über Auswirkungen von stark erniedrigtem bzw. fehlendem Wachstumshormon auf das Längen- und Breitenwachstum einzelner auxiologischer Parameter und die Folgen einer Wachstumshormonsubstitutionstherapie auf die Körperproportion im Einzelnen ist außer den Kenntnissen über die Körperhöhenveränderung wenig untersucht.

In der Praxis wird zwar versucht, die Substitution des Wachstumshormons möglichst dem physiologischem Sekretionsverhalten anzupassen, es kann aber kaum gelingen, den pulsatilem, von vielen verschiedenen Einflussfaktoren abhängigen Regelmechanismus durch eine einmal tägliche Injektion zu ersetzen.

### **1.2.3 Physiologie des Knochenwachstums**

Man unterscheidet die desmale von der chondralen Ossifikation. Bei der desmalen, auch "direkten Knochenbildung", gehen aus den Mesenchymzellen Osteoblasten hervor. Sie bilden an der Oberfläche des Knochens eine zusammenhängende Schicht. Durch Abgabe von Knochengrundsubstanz werden die Osteoblasten in den Knochen einbezogen und damit in Osteozyten umgewandelt.

Desmal werden unter anderem große Teile des Schädels und die Knochenmanschetten der Röhrenknochen gebildet. Das Wachstum desmal angelegter Knochen erfolgt appositionell: Während an der äußeren Oberfläche neuer Knochen gebildet wird, wird an der gegenüberliegenden (inneren) Oberfläche Knochen abgebaut.

Röhrenknochen entstehen durch chondrale Ossifikation, wobei perichondrale von enchondrale Ossifikation unterschieden wird. Die perichondrale Knochenmanschette der Röhrenknochen wird von osteogenen Zellen des Perichondriums (Knorpelhaul) gebildet (desmale Knochenbildung). Als enchondrale Ossifikation wird der Abbau der Knorpelmasse bei gleichzeitiger Knochenneubildung (Geflechtknochen oder Bindegewebsknochen) bezeichnet. Der Knorpelabbau beginnt mit einer Hypertrophie der Knorpelzellen (Blasenknorpel), die teilweise zugrunde gehen. In die verbleibende Grundsubstanz lagern sich Kalksalze ein. Mesenchymzellen dringen durch die

Knochenmanschette, werden zum Teil zu Osteoblasten und bilden an der Oberfläche der Knorpelreste Geflechtknochen.

Die Räume zwischen den Knochenbälkchen werden schließlich von Mesenchym und Blutgefäßen ausgefüllt. Aus den Mesenchymzellen resultieren die Retikulumzellen, die für die Bildung des Knochenmarks verantwortlich sind. Die Knochenmarkshöhle erweitert sich im Laufe der Zeit bis auf eine sogenannte Umbauzone (Metaphyse, Epiphysenplatte, Wachstumsfuge) zwischen Dia- und Epiphyse, in der weiterhin enchondrale Ossifikation stattfindet.

Das Längenwachstum des Knochens findet im Bereich der Wachstumsfuge statt. Es kommt dadurch zustande, dass das Gebiet der enchondralen Verknöcherung unter Beibehaltung der Dicke der Wachstumsfuge langsam epiphysenwärts rückt.

In der Wachstumsfuge werden verschiedene Knorpelzonen unterschieden, die sich in ihren Stoffwechselaktivitäten unterscheiden. Man spricht von einer Reserve-, Proliferations- und einer Hypertrophiezone. Die Reservezone dient der Bildung und Speicherung von Grundsubstanz. In der Proliferationszone findet neben der Grundsubstanzbildung die Knorpelzellproliferation statt. Die hypertrophe Zone unterteilt sich wiederum in eine Reifungs-, eine Degenerations- und eine Knorpelverkalkungszone. In der Reifungs- und der Degenerationszone findet die Vorbereitung für die Verkalkung statt (Verkalkungszone) [Schiebler, 1987].

Das Knochendickenwachstum ist im wesentlichen appositionelles Wachstum.

#### **1.2.4 Störungen des Skelettwachstums**

Die wachsenden und sich entwickelnden Strukturen des Bewegungsapparates werden von verschiedenen Mechanismen gesteuert, die sich wiederum interaktionär gegenseitig beeinflussen. Zu diesen Steuermechanismen zählen genetische, endokrine, metabolische und mechanische Einflüsse. Sie können in verschiedenen Entwicklungsstadien, in utero, postnatal, im Kindes- und Jugendalter und auch später unterschiedlichen Störungen ausgesetzt sein.

Die beschriebenen anatomisch-histologischen Knorpelschichten haben unterschiedliche Stoffwechselaktivitäten. Pathologische Mechanismen haben demzufolge in den verschiedenen Zonen unterschiedliche Folgen. Einige dieser Pathomechanismen können inzwischen bestimmten Zonen zugeordnet und die entsprechenden Krankheitsbilder davon abgeleitet werden [Enderle, 1996].

Der Wachstumshormonmangel wirkt sich am stärksten auf die Proliferationszone mit verminderter Zellproliferation aus [Ohlsson, 1998].

Außerdem ist die Wachstumsleistung an den verschiedenen Wachstumsfugen des Skelettes sehr unterschiedlich. Wachstumsabhängige krankhafte Prozesse werden sich demzufolge unter-

schiedlich auf die verschiedenen Regionen auswirken. So findet man bei der Achondroplasie ein gestörtes enchondrales Wachstum bei gleichzeitig ungestörtem desmalen Wachstum. Daraus resultiert die für diese Erkrankung auffällige Schädelkonfiguration mit großer Kalotte bei gleichzeitiger Mittelgesichtshypoplasie. Das pathomorphologische Ergebnis komplexer Störmechanismen ist an allen Skelettelementen (Röhrenknochen, kuboide oder platte Knochen) in unterschiedlicher Weise nachzuweisen [Enderle, 1996].

### **1.2.5 Wirkung von Wachstumshormon und IGF-I auf den Knochenstoffwechsel**

Das Längenwachstum des Knochens wird durch eine Vielzahl von Hormonen, Regulationsmechanismen und Wachstumsfaktoren gesteuert. Zu den wesentlichen Steuergrößen des Längenwachstums gehört das Wachstumshormon (GH).

Lange Zeit wurde kontrovers diskutiert, wie die wachstumsfördernde Wirkung von Wachstumshormon zu erklären sei. Der präzise Mechanismus, insbesondere das Zusammenspiel des Wachstumshormons und seinen Mediatoren, den sogenannten Wachstumsfaktoren, ist bis heute nicht vollends geklärt.

Nach der Entdeckung von IGF-I in den späten 50er Jahren ging man davon aus, dass die Effekte allein durch das unter dem GH-Einfluss in der Leber gebildete IGF-I zu erklären seien.

Die Beobachtungen von Salmon und Daughaday [Salmon, 1957] führten zu der sogenannten "Somatomedin-Hypothese", die postulierte, dass die wachstumsstimulierende Wirkung von GH über zirkulierende Somatomedine vermittelt wird. In ihren Untersuchungen applizierten sie hypophysectomierten Ratten entweder Wachstumshormon oder Serum von hypophysectomierten, aber mit GH behandelten Ratten direkt in den Knorpel der Wachstumsfugen. Nur bei den Tieren der zweiten Gruppe ließ sich ein vermehrtes Sulfat-Uptake in den Knochen nachweisen.

Im Jahr 1978 gelang Rinderknecht und Humbel [Rinderknecht, 1978] die Identifikation zweier Peptide mit insulin- und somatomedin ähnlichen Wirkungen. Aufgrund ihrer biologischen und strukturellen Ähnlichkeit zu Proinsulin wurden sie IGF-I und IGF-II ("Insulin like growth factor") genannt. Es folgten eine Vielzahl von Untersuchungen, meist an Ratten durchgeführt, die zu kontroversen Ergebnissen kamen. Erst die Verfügbarkeit von rekombinantem IGF-I und die Entdeckung der Patientengruppe mit GHRD ("growth hormone receptor defect") ermöglichte Untersuchungen am "menschlichen Modell" [Berg, 1992]. Die Tatsache, dass Patienten mit GHRD unter IGF-I-Substitution wuchsen, interpretierte man als Bestätigung der "Somatomedin Hypothese".

Insgesamt sechs Bindungsproteine wurden identifiziert. In den folgenden Jahren gelang die Aufschlüsselung ihrer Gene, und ihrer Rezeptoren [Blum, 1996].

Das Gen von IGF-I ist auf Chromosom 12, das Gen von IGF-II auf Chromosom 11 lokalisiert.

Der Typ I des IGF-Rezeptors vermittelt die meisten Wirkungen von IGF-I und II. Er ähnelt dem Insulinrezeptor und besteht aus zwei alpha- und zwei beta-Ketten. Der Typ II Rezeptor ist mit dem Mannose-6-Phosphatase Rezeptor identisch und besteht aus einem einkettigem, transmembranösen Protein [Van Wyk, 1999].

In den frühen 80er Jahren wurde der Nachweis erbracht, dass auch GH selbst einen direkten Einfluss auf das Knochenwachstum ausübt.

Isaksson und Mitarbeitern zeigten 1982, dass kleine Dosen GH, die direkt in die Wachstumsfuge appliziert wurden, Knochenwachstum induzieren und folgerten daraus, dass GH selbst Knorpelwachstum in der Wachstumsfuge stimuliert [Isaksson, 1982].

Green und Mitarbeiter erbrachten mit ihren Untersuchungen den Nachweis, dass GH und IGF-I an verschiedenen Reifungsstadien der Knorpelzellen angreifen. Der Prozess wurde "dual effector theory" genannt [Green, 1985]. Auch in anderen Untersuchungen mit hypophysectomierten Ratten konnte gezeigt werden, dass GH und IGF-I unterschiedliche und zum Teil von einander unabhängige Effekte ausüben [Isaksson, 1982], [Nilsson, 1986]. Das Wachstumshormon übt seine Wirkungen vor allem in der Proliferationszone des Knorpels aus.

Untersuchungen mit transgenetischen Mäusen, die entweder GH oder IGF-I überexprimieren, zeigten, dass die Überexpression von GH, nicht aber von IGF-I zu übermäßigem Wachstum führt. Lokal appliziertes GH, nicht jedoch lokal appliziertes IGF-I stimuliert die Transkription des IGF-I Gens [Isgaard, 1988]. Nach der Gabe von IGF-I Antikörpern werden die Effekte von GH wieder aufgehoben, so dass man davon ausgehen kann, dass lokal produziertes IGF-I eine entscheidende Rolle für die lokalen Effekte des GH spielt [Isaksson, 1987], [Ohlsson, 1993].

GH übt direkte Effekte auf das Längen- und Dickenwachstum des Knochens aus. Wirkort des Längenwachstums sind die Prechondrozyten der Reservezone. GH führt zu einer Zellvermehrung und -vergrößerung [Kember, 1978], sowie zu einer Verkürzung des Zellzyklus. Nach etwa drei Behandlungsmonaten zeigt sich im Tierversuch eine Kortikaliszunahme um ca. zwei Prozent. Die subperiostale Knochenstruktur verändert sich, jedoch ohne Beeinflussung der endostalen Knochenoberfläche [Andreassen, 1995].

In vitro wurde in Knochenkulturen aus embryonaler Rattentibia die Bildung neuer trabekulärer Knochenmatrix unter der Zugabe von GH nachgewiesen [Maor, 1989]. Die Effekte von GH auf die Osteoblasten und -klasten sind inzwischen ebenfalls untersucht. Neben der Stimulation der Osteoblastenproliferation [Ernst, 1988] übt GH einen Einfluss auf verschiedene Zellfunktionen

aus, wie zum Beispiel die Synthese von alkalischer Phosphatase, Osteocalcin oder Typ I Kollagen [Slootweg, 1993].

Zu den Wirkungen von GH am Osteoklasten gibt es kontroverse Untersuchungsergebnisse, die in Zukunft weiter differenziert werden müssen. Sowohl hemmende als auch stimulierende Mechanismen sind in unterschiedlichen Studien nachgewiesen worden [Ransjö, 1996], [Nishiyama, 1996].

Der Knochenstoffwechsel wird sowohl über die direkten Wirkungen an den am Knochenstoffwechsel beteiligten Zellen, als auch indirekt über Stimulation anderer Mediatoren (IGF-I, Vitamin D Metabolite) beeinflusst [Goff, 1990].

In Untersuchungen an hypopyhsektomierten und mit Schilddrüsenhormonen und Glukokortikoiden substituierten Ratten konnte gezeigt werden, dass GH-Mangel zu einer Abnahme der trabekulären Knochenmasse führt. Eine Substitution mit GH hatte neben einer Zunahme der Knochenmasse auch eine verbesserte Festigkeit gegenüber Zug zur Folge [Yeh, 1995]. Untersuchungen im schwerelosen Raum bestätigen, dass die erhöhte trabekuläre Knochenmasse nicht nur durch vermehrte mechanische Belastung bei gleichzeitiger Gewichtszunahme der behandelten Tiere zu erklären ist.

Wachstumshormongaben an Tiere mit regelrechter GH-Sekretion führten dagegen lediglich zur Zunahme der kortikalen Knochenmasse durch Induktion der subperiostalen Knochenbildung, während kein großer Effekt auf die trabekuläre Knochenmasse sichtbar wurde [Andreassen, 1996]. Die unter Wachstumshormon neu gebildeten Kollagenfasern glichen in ihrem Verlauf den bereits bestehenden Strukturen.

Es zeigten sich regionale Unterschiede der GH-induzierten subperiostalen Knochenbildung, die sowohl verschiedene Knochen (Wirbelkörper, Röhrenknochen) betrifft, als auch am selben Knochen zu beobachten waren (ausschließlich Knochenbildung auf den Außenseiten des Wirbelkörpers und nicht auf der Seite des Wirbelkanals [Andreassen, 1996]).

In Untersuchungen an gentransformierten Mausmodellen (Modell mit exzessiver lokaler GH-Konzentration und Modelle mit hohen, 100 bis 800-fach erhöhten Serumkonzentrationen von Wachstumshormon) erreichten die betroffenen Tiere das bis zu 1,8fache Gewicht im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Gewichtszunahme beginnt dabei reproduzierbar in der dritten Lebenswoche. Die hohen Serumkonzentrationen führten zu einem gesteigerten Knochenwachstum und einem gesteigerten Mineralgehalt des Knochens (BMC = bone mineral content), ohne dass sich die Knochendichte (BMC/Volumen) änderte [Ohlsson, 1996]. Eine andere Arbeitsgruppe beobachtete unter den supraphysiologischen Dosen ein disproportionalen Skelettwachstum [Wolf, 1991]. Die

Wachstumsstimulation der inneren Organe war dabei nicht proportional zur Gewichtszunahme. Die Leber, die Milz und etwas weniger ausgeprägt die Nieren wuchsen relativ schneller als das Herz, die Lunge und das Gehirn [Klinger, 1995].

Auch transgene Mäusen mit vermehrter lokaler GH-Konzentration zeigten eine Zunahme der Wachstumsrate, der Kortikalisdicke und der mechanischen Stärke [Baker, 1992].

Naetiere unterscheiden sich vom Primaten durch einen späteren Schluss ihrer Wachstumsfugen. Sass et al. untersuchten die Effekte von GH bei älteren, weiblichen Affen und bestätigten mit ihren Untersuchungen, dass GH zu einer vermehrten Knochenbildung führt, wobei diese Effekte nur an den Röhrenknochen (Tibia, Femur) und nicht an den Wirbelkörpern (trabekulärer Knochen) nachweisbar waren [Sass, 1997].

Die Studien zu den Wachstumshormoneffekten am menschlichen Knochen führten zu unterschiedlichen Ergebnissen. Untersuchungsergebnisse an Patienten mit Akromegalie, d. h. Situationen mit einer überhöhten GH-Sekretion, belegen eine vermehrte Knochenmasse. Sie ist größtenteils bedingt durch die Zunahme von trabekulären Knochen. Kontrovers werden die Folgen eines Wachstumshormonmangels diskutiert. Einige Untersuchungen zeigen eine zunehmende, andere eine abnehmende Osteoblastentätigkeit [Holmes, 1995].

Die Wirkung des Wachstumshormons wird durch Bindung an seinen Rezeptor vermittelt. Der Wachstumshormonrezeptor gehört zur Familie der Zytokinrezeptoren. Er existiert in drei Formationen. In seiner ganzen Länge besteht er aus 620 Aminosäuren, als kurze Form hat er 277 bzw. 279 Aminosäuren. Die gelöste Form des GH-Rezeptors ist als GH-Bindungsprotein (GHBP) bekannt. Sie entspricht der extrazellulären Domäne des Rezeptors.

GHBP wird in den verschiedenen Spezies auf unterschiedliche Weise synthetisiert. Bei Ratten und Mäusen erfolgt die Enkodierung durch eine spezifische mRNA [Kelly, 2001] in anderen Spezies durch Proteolyse des membrangebundenen Rezeptors vom Gesamtrezeptor. Die Mechanismen der Signaltransduktion sind weitestgehend bekannt. Dabei induziert die Ligandenbindung eine Rezeptordimerisierung, mit der Folge der Aktivierung (Phosphorylierung) einer assoziierten Tyrosinkinase, Janus kinase 2 (JAK2). Dem folgt eine Tyrosinphosphorylierung des Rezeptors und weiterer cytoplasmatischer Proteine mit nachfolgender Signalkette bis hin zur Aktivierung von Transkriptionsfaktoren [Argetsinger, 1994] und Zellkernproteinen. (Kaskade via STAT-Proteine) [Gronowski, 1995].

Die Somatomedine IGF-I und II vermindern die Anzahl der GH-Rezeptoren zeit- und dosisabhängig, im Sinne einer lokalen autokrinen Feedback-Regulation der GH/IGF-I-Achse.

Sexualhormone, Glukokortikoide und andere Faktoren modulieren über Hemmung und Aktivierung der GH-Rezeptorexpression die GH-Wirkung.

Untersuchungen am sogenannten GH-Rezeptor knock-out (KO)-Mausmodell zeigten, dass ein fehlender Rezeptor zu reduziertem Knochenwachstum führt, welches Folge einer frühzeitigen Reduktion der Chondrozytenproliferation und eines reduzierten Kortikaliswachstum ist. Das trabekuläre Knochenvolumen und die Trabekeldicke blieben unverändert. Die Knochenbildungsrate war ebenfalls stark reduziert, ebenso einige histochemische Marker des Knochenstoffwechsels. Unter Behandlung mit IGF-I kam es unter den steigenden systemischen IGF-I Spiegel zu einem kompletten Verschwinden der beobachteten Effekte.

Neben den beschriebenen direkten Effekten auf den Knochen gibt es zahlreiche Untersuchungen zum Verständnis der indirekten Effekte. Im Vordergrund stehen die Regulation und Wirkungen der Somatomedine (IGF-I und IGF-II). Über die Wirkungen von IGF-II ist weitaus weniger bekannt als über die von IGF-I.

Während man früher davon aus ging, dass IGF-II besonders für das fetale Wachstum verantwortlich sei, weiß man heute, dass beide Somatomedine für pre- und postnatales Wachstum essentiell sind [Spagnoli, 1996].

Die IGF-I Serumspiegel verändern sich in Abhängigkeit von der Entwicklung, im Nabelschnurserum findet man niedrige Werte, die während der Kindheit zunehmen und während des puberalen Wachstumsspurtes ihren Höhepunkt haben. Ab der dritten Lebensdekade bleiben sie in etwa konstant, um dann im Alter wieder leicht abzufallen [Hesse, 1994]. Die Serumspiegel werden durch GH und den Ernährungszustand reguliert. IGF-II Serumspiegel zeigen nur wenige Veränderungen in Abhängigkeit vom Lebensalter.

Der Hauptanteil des zirkulierenden IGF-I wird in der Leber gebildet, wobei die Expression des IGF-I Gens durch GH reguliert wird. Daneben führt GH am Knochen durch Stimulation der Transkription des IGF-I-Gens zu lokaler IGF-I-Produktion [Isgaard, 1988].

Es wird postuliert, dass unter der Bindung von GH an die Rezeptoren der unreifen Vorläuferzellen der Keimzellschicht, sich diese differenzieren, auf IGF-I ansprechbar werden und das IGF-I Gen exprimieren [Grenn, 1985], [Isaksson, 1987]. Differenzierte, in die proliferative Zellschicht eingewanderte Chondrozyten binden lokal gebildetes IGF-II, wodurch die klonale Expansion dieser Zellreihen angeregt wird und schließlich die zytoplasmatische Ausreifung der Chondrozyten in der hypertrophen Zellschicht der Wachstumsfuge folgt.

Weitere Faktoren wie zum Beispiel Schilddrüsenhormone, Östrogene, PTH, Cortisol und andere Wachstumsfaktoren regulieren die lokale IGF-Synthese [Canalis, 2001], [Hesse, 2000/2].

Systemisch appliziertes IGF-I stimuliert insbesondere nicht-skelettales Wachstum. Organe sprechen unterschiedlich auf die Applikation von IGF-I an, besonders das Wachstum von Nieren, Milz und Thymus wird stimuliert [Guler, 1988].

Die Bedeutung der Somatomedine für das Längenwachstum des Knochens wurde inzwischen in zahlreichen Studien untersucht.

Die Knorpelzellen reagieren in Abhängigkeit von ihrem Reifegrad mit vermehrter DNA-Synthese (Proliferationszone) oder vermehrter Matrix-Synthese (hypertrophe Zone) [Van Wyk, 1999].

Isaksson [Isaksson, 1987] postulierte, dass IGF-I sich von GH besonders durch seinen Angriffsort (spätere Reifungsstadien) unterscheidet und IGF-I insbesondere die Reifung der Chondrozyten in der Proliferationszone induziert.

In vitro-Untersuchungen zeigten, dass sowohl GH, als auch IGF-I die Formation der Chondrozytenkolonien stimulieren, wobei GH die Proliferation der großen Stammzellkolonien induziert, während die schmalen und mittleren Kolonien der Intermediärzone Angriffsort des IGF-I sind [Walker, 1992].

In vivo Versuche von Ohlsson und Mitarbeitern bestätigten, dass GH und IGF-I an unterschiedlichen Zielzellen angreifen [Ohlsson 1992].

Reinecke und Mitarbeiter untersuchten den Effekt von GH und IGF-I auf die Expression von IGF-I Messenger Ribonukleinsäure in der Wachstumsfuge der Tibia von Ratten [Reinicke, 2000]. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Infusion von GH in hypophysektomierten Ratten die Chondrozytenreifung und Differenzierung in allen Stadien beschleunigt. Sie folgerten, dass die Zunahme der Stammzellaktivitäten unter GH-Behandlung durch von den Zellen selbst sezerniertes IGF-I vermittelt werden. Unter dem Einfluss von GH zeigt sich eine deutliche Zunahme von IGF-I mRNA und Eiweiß in den Chondrozyten aller Stadien (auch in den Stammzellen). IGF-I induziert als Mediator die Chondrozytenreifung und somit das Längenwachstum über einen autokrinen/parakrinen Weg. Im Sinne der Dual-Effektor-Theorie werden die GH-Effekte als sogenannte Primingeffekte verstanden.

Die gleiche Arbeitsgruppe hatte bereits in der Vergangenheit die unterschiedlichen Effekte von GH und IGF-I auf die Reifung und Entwicklung der Chondrozyten der Wachstumsfuge untersucht [Ernst, 1988] und konnte eine Abnahme der Zellzykluszeit der Stammzellen von 50 auf 15 Tage unter IGF-I-Infusion nachweisen.

Die Wirkung der Somatomedine wird durch ihre Bindungsproteine (IGFBPs) moduliert [Mohan, 1995]. Sechs verschiedene Bindungsproteine wurden wie bereits erwähnt identifiziert. Sie

regulieren die IGF-Clearance. Die Bindung führt es zu einer Verlängerung der Halbwertszeit von zirkulierendem IGF von 30 Minuten auf 12-15 Stunden. Es schützt vor akuten insulinähnlichen Effekten, hemmt und fördert die Rezeptorpräsentation. Des weiteren wurden IGF-unabhängige Wirkungen durch Bindungen an eigene spezifische Zellrezeptoren nachgewiesen. IGFBP3 ist der Hauptcarrier für IGF-I. Es zirkuliert als Teil eines sog. 150kd-Komplexes im Serum. Dieser Komplex setzt sich neben IGFBP3 und IGF-I aus ALS (acid-labile subunit) zusammen [Spagnoli, 1996]. ALS wird von den Hepatozyten exprimiert und durch GH stimuliert. IGFBP3 wird von den Endothelzellen und den Kupferzellen der Leber synthetisiert. Die Regulation erfolgt direkt durch GH. Die Tatsache, dass Patienten mit GH-Mangel niedrige IGFBP3-Spiegel haben, die unter Substitutionstherapie ansteigen [Kassem, 1993], belegen dies. Verschiedene Proteasen fragmentieren IGFBP3 und beeinflussen so die IGF-Affinität zum Bindungsprotein, sie führen zu erhöhten freien IGF-Spiegeln und zur erhöhten Verfügbarkeit für die IGF-I-Rezeptoren [Spagnoli, 1996].

### **1.3 Beurteilung von Wachstumsprozessen**

Physiologische Wachstumsprozesse sind ein komplexes Geschehen. Nicht nur die Körpermaße verändern sich mit zunehmendem Alter, sondern auch ihre Relationen zueinander. Körperproportionen zeigen eine große Variabilität. In den seltensten Fällen wachsen alle Körpermaße eines Individuums in der selben Perzentile. So ist bekannt, dass kleinere Menschen häufig in Relation zu ihrer Körperhöhe noch kürzere Beine haben und im Gegensatz dazu große, leptomorphe Individuen typischerweise durch besonders lange Extremitäten gekennzeichnet sind [Greil, 1997]. Die Beurteilung von Körpermaßen und deren Proportionen spielen eine wesentliche Rolle in der Diagnostik endokrinologischer Erkrankungen. Der Übergang von der physiologischen Variabilität zur pathologischen Disproportion ist fließend. Für die Beurteilung von Körpermaßen werden altersentsprechende Normwerte herangezogen. Differenzen von mehr als zwei Standardabweichungen werden bekanntermaßen als zu klein bzw. zu groß definiert. Von einer Disproportion kann man im strengsten Sinne erst dann sprechen, wenn eine Differenz von größer zwei Standardabweichungen zum Normalwert vorliegt, wobei der Normalwert in diesem Fall die Relation zweier Körpermaße darstellt. Solche Normwerte sind in der Literatur kaum zu finden. Im anthropologischen Atlas von Flügel, Greil und Sommer [Flügel, 1986] werden altersabhängige Relativmaße als Prozent zur Körperhöhe angegeben, Standardabweichungen oder Perzentilen sind für diese Relativmaße jedoch nicht berechnet worden.

Die Komplexität, die erhebliche Variabilität physiologischer Wachstumsprozesse und das Fehlen von Normbereichen für Körperproportionen erschwert jedoch eine eindeutige Bewertung.

Weitaus einfacher als die Definition der Disproportion ist die Beurteilung von Wachstumsverläufen, da Wachstum in der Regel (zumindest vom ersten bis zum zehnten Lebensjahr) perzentil-konform verläuft. Übersteigt die Wachstumsgeschwindigkeit eines bestimmten Körpermaßes die altersentsprechende "Normgeschwindigkeit" oder fällt sie unter diese, so ändert sich zwangsläufig der "Perzentilenkanal" bzw. der Standarddeviationscore für diesen Parameter. Im Zusammenhang mit einer Wachstumshormonsubstitution spricht man bei ansteigenden Standarddeviationscores von Aufholwachstum oder auch "catch-up-Wachstum". Dass eine Substitutionstherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Wachstumshormonmangel besonders im ersten Therapiejahr ein solches Aufholwachstum der Körperhöhe zur Folge hat, ist bekannt und durch viele Untersuchungen belegt [Burns, 1981], [Wit, 1996], [Blethen, 1997] worden.

## 1.4 Fragestellung

Die physiologischen Größenveränderungen vom Neugeborenen bis zum Erwachsenen sind vielfach untersucht, entsprechende Normwerte wurden veröffentlicht. Hinter diesen Größenveränderungen steht das außerordentlich komplexe Geschehen des Wachstums, das von vielen exo- und endogenen Faktoren gesteuert wird. Bis heute sind nicht alle dafür verantwortlichen physiologischen Prozesse geklärt. Dass das Wachstumshormon ein wesentliches Steuerelement von Wachstumsprozessen ist, ist jedoch unbestritten. Die Mechanismen, über die Wachstumshormon Längen- und Breitenwachstum der Knochen stimuliert, sind vielschichtig. Es gibt zahlreiche Untersuchungen am Tiermodell. Eine entsprechende Bestätigung der Ergebnisse für den Menschen ist äußerst schwierig und noch nicht bis ins letzte Detail erfolgt.

Genau wie die physiologischen Wachstumsvorgänge sind auch Wachstumsstörungen von vielseitiger Natur. Zu Wachstumsverläufen sowie Veränderungen der Körperproportionen bei Kindern und Jugendlichen mit Wachstumsstörungen gibt es nur wenige Daten. Über die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen weiß man in vielen Fällen noch weniger.

Bei einigen Formen von Wachstumsstörungen besteht die Möglichkeit einer spezifischen Therapie. So gehört die Substitution von Wachstumshormon beim hypophysärem Kleinwuchs zu den bezüglich des Körperhöhenwachstum am erfolgreichsten und am besten untersuchten Therapien.

Ziel dieser Arbeit ist es, das Wachstumsverhalten von Kindern und Jugendlichen mit Wachstumshormonmangel vor und während der Behandlung mit Wachstumshormon anhand von anthropometrischen Messungen retrospektiv zu analysieren.

Diese Arbeit zeichnet sich durch die große Vielfalt der verwendeten anthropometrischen Variablen aus. Durch ihre Erfassung ist es möglich, die pathophysiologischen Folgen eines Wachstumshormonmangels und den Einfluss einer Substitutionstherapie auf die Wachstumsprozesse gezielter zu untersuchen. Dabei wird insbesondere folgenden Fragen nachgegangen:

- Wie wirkt sich eine verminderte Wachstumshormonausschüttung auf das Längen und Breitenwachstum verschiedener Knochen aus?
- Kann dem idiopathischen Wachstumshormonmangel ein charakteristisches anthropometrisches Bild zugeordnet werden?
- Wie verändern sich die einzelnen anthropometrischen Parameter unter einer Substitutionstherapie?
- Kommt es durch unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeiten zu Veränderungen von Körperproportionen?
- Gibt es sowohl vor als auch unter der Therapie charakteristische Geschlechtsunterschiede?
- Sind anhand der Ergebnisse pathophysiologische Rückschlüsse zur Wirkung von Wachstumshormon auf den Knochenstoffwechsel (Längen- und Breitenwachstum) möglich?

## II Material und Methodik

### 2.1 Patienten

Die anthropometrischen Untersuchungen wurden an Kindern durchgeführt, die primär in der endokrinologischen Sprechstunde der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Lindenhof am Krankenhaus Berlin-Lichtenberg betreut werden.

Alle Untersuchungen wurden mit der Einwilligung der Patienten (Mädchen und Jungen) und ihrer Erziehungsberechtigten vorgenommen. Sie kommen überwiegend aus den Ländern Berlin oder Brandenburg.

### 2.2 Untersuchungsprogramm

Auf vorgefertigten Erfassungsbögen wurden von den Patienten neben den Geburtsdaten (Zeitpunkt, Gewicht, Länge) und dem Geschlecht die Diagnose, die Therapieform und der Therapiebeginn sowie die Größe der Eltern dokumentiert (Abbildung 2.1; Seite 21). In einem annähernd halbjährigen Abstand wurden 22 Körpermaße gemessen und vier weitere berechnet und dokumentiert.

Das Messteam bestand aus zwei Personen, die mit der Handhabung der Messinstrumente vertraut sind und in die Messtechnik eingewiesen wurden.

Um eine Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit zu gewährleisten, ist die Anwendung einer definierten Methodik mit exakt festgelegten Messstrecken eine unabdingbare Voraussetzung. Als Grundlage diente der "Anthropologische Atlas" von Flügel, Greil, Sommer [Flügel, 1986] sowie das Lehrbuch der Anthropologie von Martin [Martin, 1929], [Knußmann, 1988]. Die Vermessung erfolgte in wenigen standardisierten Grundhaltungen nach einheitlichen anthropometrischen Vorschriften entweder im Sitzen oder Stehen. Säuglinge und Kleinkinder bis zum zweiten Geburtstag werden im Liegen gemessen. Dabei wird der Kopf so positioniert, dass der tiefste Punkt des unteren knöchernen Augenhöhlenrandes des rechten Auges und der vordere Oberrand des rechten und des linken Ohrdeckelknorpels an der Stelle, an der dieser in die Ohrbasis übergeht, eine vertikale Ohr-Augen-Ebene bilden (sogenannte Frankfurter Horizontale). Die Messung erfolgte an den nur mit einem Slip bekleideten Patienten. Nicht in der Medianlinie liegende Maße wurden an der rechten Körperhälfte gemessen.

Name, Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_  
 Anschrift: \_\_\_\_\_  
 Geburtslänge: \_\_\_\_\_  
 Geburtsgewicht: \_\_\_\_\_  
 Gestationsalter: \_\_\_\_\_

Mutter: \_\_\_\_\_ Vater: \_\_\_\_\_  
 Geb.Dat.: \_\_\_\_\_ Geb.Dat.: \_\_\_\_\_  
 Körperhöhe: \_\_\_\_\_ Körperhöhe: \_\_\_\_\_

Diagnose: \_\_\_\_\_

<b>MESSDATEN</b>				
<b>Körpergewicht</b>				
<b>Körperhöhe</b>				
<b>Stammhöhe</b>				
<b>Armspanne</b>				
<b>Akr. Schulterbreite</b>				
<b>Brustkorbbreite</b>				
<b>Brustkorbtiefe</b>				
<b>Beckenbreite</b>				
<b>add. Armlänge</b>				
<b>Oberarmlänge</b>				
<b>Unterarmlänge</b>				
<b>Kopfbreite</b>				
<b>Kopflänge</b>				
<b>Kopfhöhe</b>				
<b>Handlänge</b>				
<b>Handbreite</b>				
<b>Fußlänge</b>				
<b>Fußbreite</b>				
<b>Kopfumfang</b>				
<b>Halsumfang</b>				
<b>Brustkorbumfang</b>				
<b>Taillenumfang</b>				
<b>Hüftumfang</b>				
<b>HFD triceps</b>				
<b>HFD subscap.</b>				
<b>HFD suprailiac.</b>				

Weitere Symptome: \_\_\_\_\_

Abb. 2.1: Messprotokoll

## 2.3 Körpermaße

Die benutzten Messstrecken basieren auf den im “Anthropologischen Atlas” von Flügel, Greil und Sommer festgelegten Messpunkten [Flügel, 1986]. Dabei werden Längenmaße von Breiten- und Umfangsmaßen unterschieden. Als **Längenmaße** wurden die Körperhöhe, die Stammhöhe, die Oberarm- und Unterarmlänge, die Beinlänge, die Kopflänge, sowie die Hand- und Fußlänge vermessen. Kopfbreite, akromiale Schulterbreite, Brustkorbbreite und -tiefe, Beckenbreite, sowie Hand- und Fußbreite wurden als **Breitenparameter** dokumentiert. Gemessene **Umfangsmaße** sind der Kopfumfang, der Brustumfang, der Taillen- und der Hüftumfang. Tabelle 2 auf Seite 23 gibt einen Überblick über alle Maße und Messstrecken.

Die **Körperhöhe** ist definiert als die Distanz zwischen dem am weitesten distal gelegenen Punkt der Fußsohle und dem höchsten Punkt des Scheitels in der Medianebene. Wird das Maß im Liegen bestimmt, so spricht man von der Körperlänge. Untersuchungen an den selben Individuen haben gezeigt, dass bei Messung der Körperlänge im Vergleich zur Bestimmung der Körperhöhe etwa ein Prozent höhere Werte gemessen werden [Böttcher, 1995].

Das **Körpergewicht** wurde mit einer geeichten Digitalwaage mit einer Messgenauigkeit von 100 g ermittelt. Die Körpermasse ist abhängig von der Blasen- und Darmfüllung und ist damit verglichen mit den Messstrecken ein wesentlich variables anthropometrisches Maß.

Die **Stammlänge** oder auch Sitzhöhe wird in der Medianebene gemessen und ist die größte vertikale Entfernung von der Sitzfläche zum höchsten Punkt des Scheitels. Die Messung kann sowohl im Sitzen als auch im Liegen erfolgen.

Die **Oberarmlänge** wird definiert als geradlinige Entfernung vom am weitesten lateral vorragenden Punkt der Schulterhöhe des rechten Schulterblattes bis zu dem am weitesten proximal gelegenen Punkt des rechten Radiusköpfchens. Wird die genaue Messstrecke eingehalten, so ist sie von der Körperhaltung weitestgehend unabhängig.






Bei der **Unterarmlänge** wird die Länge eines einzelnen Röhrenknochens, dem Radius, gemessen, die beiden Messpunkte sind der am weitesten proximal gelegene Punkt des Radiusköpfchens und der am weitesten distal gelegene Punkt des Stylion radiale (Griffelfortsatz).



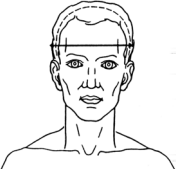




Die **Handlänge** wird bei gestreckter Hand gemessen. Sie umfasst die Verbindungslinie von dem am weitesten distal gelegenen Punkt der rechten Mittelfingerbeere zum Mittelpunkt der Verbindungslinie zwischen den distalsten Punkten beider Handgelenksknöchel.



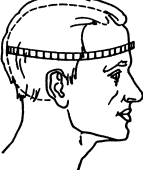
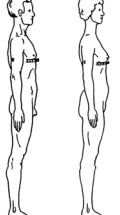


Da die direkte **Beinlänge**, die die Distanz zwischen der Standfläche bis zum höchsten Punkt des Oberschenkelkopfes in der Hüftgelenkspfanne umfasst, am Lebenden nicht messbar ist, bedient man sich der morphologischen Beinlänge, die an der Innenseite des Beines als vertikale Ent-

fernung von der Standfläche bis zum distalen Punkt des rechten Sitzbeinknochens gemessen wird. Sie kann allerdings nur im Stehen bestimmt werden. Um ein einheitliches Maß zu verwenden, wurde in der vorliegenden Untersuchung die physiognomische Beinlänge, die sich aus der Differenz zwischen Körperlänge und Sitzhöhe ergibt, verwendet. Diese ist stets kürzer als die morphologische Beinlänge.

**Tabelle 2. Gemessene Körpermaße nach Flügel, Greil und Sommer[Flügel, 1986]**

Körpermaße	Messstrecke
<b>Längenmaße</b>	
Kopflänge 	geradlinige Entfernung von dem in der Medianebene am weitesten vorspringendem Punkt der im unteren Teil der Stirn gelegenen Erhebung zwischen den Augenbrauen zu dem am weitesten dorsal vortragenden Punkt des Hinterhauptes in der Medianebene (Glabello-Occipital-Länge)
Körperhöhe 	vertikale Entfernung von der Standfläche zum höchsten Punkt des Scheitels in der Medianebene
Stammhöhe 	vertikale Entfernung von der Sitzfläche zum höchsten Punkt des Scheitels in der Medianebene
Oberarmlänge 	geradlinige Entfernung von dem am weitesten lateral vortragenden Punkt der Schulterhöhe des rechten Schulterblattes zu dem am weitesten proximal gelegenen Punkt des rechten Radiusköpfchens
Unterarmlänge 	geradlinige Entfernung von dem am weitesten proximal gelegenen Punkt des rechten Radiusköpfchens zu dem am weitesten distal gelegenen Punkt des Griffelfortsatzes der Speiche

Körpermaße	Messstrecke
<b>Handlänge</b> 	geradlinige Entfernung vom Mittelpunkt einer Verbindungslinie dorsal zwischen den distalen Punkten der beiden Handgelenksknöchel zu dem am weitesten distal befindlichen Punkt der rechten Mittelfingerbeere bei gestreckter Hand
<b>Fußlänge</b> 	geradlinige Entfernung von dem am weitesten nach hinten vorspringenden Punkt der rechten Ferse zu demjenigen Punkt der ersten oder zweiten Zehe, der bei belastetem Fuß am weitesten vorsteht
<b>Breitenmaße</b>	
<b>Kopfbreite</b> 	größte horizontale Breite des Kopfes in einer senkrecht zur Medianebene liegenden Frontalebene
<b>akr. Schulterbreite</b> 	geradlinige Entfernung der am weitesten lateral vorragenden Punkte der Schulterhöhe des rechten und linken Schulterblattes
<b>Brustkorbbreite</b> 	horizontale Entfernung zwischen den beiden am weitesten lateral ausladenden Rippenpunkten in einer Frontalebene in Höhe des unteren knöchernen Brustbeinrandes
<b>Brustkorbtiefe</b> 	geradlinige Entfernung vom Unterrand des knöchernen Brustbeins zu dem am weitesten dorsal vorragenden Punkt der Dornfortsatzspitze des in derselben Horizontalebene gelegenen Brustwirbels
<b>Beckenbreite</b> 	geradlinige Entfernung der beiden am weitesten lateral vorspringenden Punkte am Außenrand der Oberkante des Darmbeinkamms voneinander

Körpermaße	Messstrecke
<b>Handbreite</b> 	geradlinige Entfernung von dem am weitesten lateral vorragendem Punkt des Mittelhandknochens II im Bereich des Zeigefingergrundgelenks zu dem am weitesten lateral vorragendem Punkt des Mittelhandknochens V im Bereich des Kleinfingergrundgelenks der rechten Hand
<b>Fußbreite</b> 	projektivische Entfernung von dem am weitesten medial vorragenden Punkt des 1. Mittelfußknochens im Bereich des Großzehengrundgelenks des belasteten Fußes zu dem am weitesten lateral vorragenden Punkt des 5. Mittelfußknochens im Bereich des Kleinzehengrundgelenks
<b>Umfangsmaße</b>	
<b>Kopfumfang</b> 	Umfang um den Kopf in Höhe der stärksten dorsalen Auslenkung des Hinterhauptes
<b>horizontaler Brustumfang</b> 	horizontaler Umfang um den Rumpf in Höhe des unteren knöchernen Brustbeinrandes
<b>Taillenumfang</b> 	horizontaler Umfang um den Rumpf in Höhe der stärksten medialen Einziehung der Rumpfsseitenkontur zwischen Darmbeinkamm und unterem Rippenbogen
<b>Hüftumfang</b> 	horizontaler Umfang um die Hüfte in Höhe der Trochanter major

**Tabelle 3. Hautfettfalten**

Hautfettfalten	Messung
Triceps	Hautfalte auf der dorsalen Seite des Oberarms über dem Musculus triceps brachii in der Mitte zwischen Acromion und Olecranon, Hautfaltenhebung parallel zur Längsachse des Oberarms
Subscapula	Hautfalte unmittelbar unter der unteren Spitze der Scapula, Hautfaltenhebung schräg zur Längsachse des Körpers
Suprailiacal	Hautfalte auf der vorderen Axillarlinie auf der Höhe des Beckenkammes; Hautfaltenabhebung schräg zur Längsachse des Körpers

**Tabelle 4. Berechnete Körpermaße**

Projektivische Beinlänge [cm] = Körperhöhe [cm] – Stammhöhe [cm]
Körpermasseindex [kg/m <sup>2</sup> ] = Gewicht [kg] / (Länge) <sup>2</sup> [m <sup>2</sup> ]
Relativgewicht [%] = IST-Gewicht[kg] * 100 /längenbezogenes SOLL-Gewicht [kg]

Zur Beurteilung der **Körperproportionen** wurden die intraindividuellen Differenzen der Standarddeviationscores der einzelnen Körperparameter zum Standarddeviationscore der Körperhöhe zum gleichen Untersuchungszeitpunkt gebildet (s.a. Kapitel 2.6: Datenaufbereitung und statistische Auswertung).

Als Maß zur Beurteilung des Gewichts wurden der **Körper-Masse-Index** (KMI) sowie das **Relativgewicht** verwendet. Der KMI berechnet sich aus Körperhöhe und Körpergewicht und ist altersabhängig, während das Relativgewicht altersunabhängig ist. Die Berechnungen beider Parameter werden in Tabelle 4 dargestellt.

Zur Bestimmung des Körperbautyps der Patienten wird der **Metrik-Index** berechnet. Dieser stellt ein statistisch gewichtetes Proportionsverhältnis aus Körperhöhe, Brustkorbbreite und Brustkorbtiefe dar und wird geschlechtsspezifisch nach folgenden Formeln berechnet:

$$\begin{aligned} \text{Metrik-Index (männlich)} &= -0,365 - (0,040 \times \text{Körperhöhe}) + (0,125 \times \text{Brustkorbbreite}) \\ &\quad + (0,154 \times \text{Brustkorbtiefe}) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Metrik-Index (weiblich)} &= -2,654 - (0,035 \times \text{Körperhöhe}) + (0,164 \times \text{Brustkorbbreite}) \\ &\quad + (0,180 \times \text{Brustkorbtiefe}) \end{aligned}$$

In der ursprünglichen Stichprobe war der Mittelwert des Index für beide Geschlechter so transformiert, dass er im Nullpunkt lag. Bei negativen Werten sprach man vom leptomorphen, bei positiven vom pyknomorphen Körperbautyp. Bedingt durch den säkularen Trend kam es insbesondere bei den erwachsenen Frauen zu einer Verschiebung der Normwerte, so dass man von der altersunabhängigen Skalierung abgewichen ist und dafür altersspezifische Perzentilenwerte des Index selbst verwendet. Die 20% mit den niedrigsten Indexwerten einer Stichprobe werden als leptomorphe, die 20% mit den höchsten Indexwerten als pyknomorphe und die übrigen 60% als metroporphe Körperbautypen bezeichnet [Greil, 1998].

## 2.4 Knochenalter

Üblicherweise wird bei allen Kindern mit Wachstumshormonmangel vor Therapiebeginn, sowie im halbjährigen Abstand unter der Therapie das Skeletalter bestimmt. Für alle in die vorliegende Untersuchung einbezogenen Kinder lag ein Knochenalter vor Therapiebeginn vor. Da die radiologischen Verlaufsuntersuchungen im Rahmen der endokrinologischen Betreuung nicht immer zeitgleich mit den Vermessungen der Kinder stattfanden, lagen nicht zu allen Vorstellungsterminen äquivalente Skeletalterbestimmungen vor. In der Datenauswertung wird aus diesem Grund ausschließlich das Eingangsknochenalter berücksichtigt.

Die Bestimmung des Knochenalters erfolgte nach dem Atlas von Greulich und Pyle [Greulich, 1959].

## 2.5 Untersuchungsmaterial

Der verwendete Messgerätesatz besteht aus folgenden Messinstrumenten:

Messinstrument	Körpermaß
Anthropometer	Körperhöhe Stammlänge
großer Tasterzirkel	akromiale Schulterbreite Brustkorbbreite Brustkorbtiefe Beckenbreite Oberarmlänge Unterarmlänge
kleiner Tasterzirkel	Kopfbreite Kopflänge
Gleitzirkel	Handbreite Handlänge
Stangenzirkel	Fußbreite Fußlänge
Maßband	Kopfumfang Brustkorbumfang Taillenumfang Hüftumfang
Holtain skinfold caliper	Hautfettfalte Triceps Hautfettfalte subscapular Hautfettfalte suprailiacal
elektronische Personenwaage	Gewicht

## 2.6 Verwendete Normdaten

Zur Berechnung der Standarddeviationscores wurden die in der Dissertation “Zur Entwicklung von Geschlechtsunterschieden in den Dimensionen des heranwachsenden menschlichen Körpers – Ergebnisse der Querschnittsstudie 1987/89 des Forschungsprojektes Medizin 44 (Gesundheitsschutz im Kindes- und Jugendalter)” [Wiesner, 1992] veröffentlichten Daten als Normdaten zugrunde gelegt.

Die Daten beruhen auf einer Teilstichprobe von 13.314 gesunden Probanden der insgesamt mehr als 30.000 umfassenden Gesamtstichprobe aus allen Gebieten der ehemaligen DDR in den Jahren 1987 bis 1989. Die in der Arbeit angegebenen Normwerte erschienen uns aufgrund des großen Stichprobenumfangs und der zeitnahen Erhebung als Referenzdaten besonders gut geeignet.

Der Körpermasseindex der Patienten wird zu den 1999 von Hesse et al. [Hesse, 1999] veröffentlichten Normdaten in Beziehung gesetzt. In diese kombinierte Längsschnitt-/Querschnittstudie waren 2820 Kinder und Jugendliche in der Stadt Jena in Thüringen in den Jahren 1978 bis 1993 einbezogen worden. Nach Empfehlungen der European Childhood Obesity Group sollen Kinder und Jugendliche mit einem Körpermasseindex zwischen der 90. und 97. Perzentile bezogen auf Geschlecht und Alter als übergewichtig und mit einem Körper-Masse-Index über der 97. Perzentile als adipös eingestuft werden [Zwieauer, 1997].

Als Vergleichswerte für den Metrikindex werden die 1996 in der Zeitschrift “Ernährungsforschung” [Zunft, 1996] publizierte Daten verwendet. Diese entstammen ebenfalls der oben genannten 1987/89 durchgeführten Querschnittsstudie.

## 2.7 Datenaufbereitung und statistische Auswertung

Für die Erfassung und Aufarbeitung der Daten wurde eine Access-Datenbank programmiert. Nach jeder Vermessung erfolgte über dafür erstellte Formularmasken die Eingabe der erhobenen Messwerte. Das Programm berechnet automatisch unter Zuhilfenahme der zuvor eingespeisten Normwerte die Standarddeviationscores, die relativen Körpermaße, das Relativgewicht, den Körpermasseindex, sowie den MetrikindeX. Die weitere statistische Auswertung sowie die Erstellung der Diagramme erfolgte mit SPSS und Excel.

Schwerpunkt der Arbeit stellt die Beurteilung des Wachstumsverlaufes und die Veränderungen der Körperproportionen der vermessenen kleinwüchsigen Kinder unter der Substitutionstherapie mit Wachstumshormon in Abhängigkeit von der Therapiedauer dar. Um eine gemeinsame Auswertung der Patienten unterschiedlichen Alters vornehmen zu können, erfolgte die Umrechnung der anthropometrischen Variablen in SDS-Werte (Standarddeviationscores). Dabei handelt es sich um ein übliches, häufig angewendetes Verfahren, bei dem die Differenz des gemessenen Wertes zum altersentsprechenden Normwert gebildet und diese durch die altersbezogene einfache Standardabweichung des entsprechenden Parameters dividiert wird.

Für die statistische Aufbereitung der Daten wurden die arithmetischen Mittelwerte und die Medianwerte der jeweiligen Standarddeviationscores berechnet. Das arithmetische Mittel ist an normalverteilte Merkmale gebunden. Bei kleineren Datenmengen, wie sie in dieser Arbeit vorliegen, muss eine Verzerrung durch Höhe und Häufigkeit sogenannter Ausreißer berücksichtigt werden. Der Medianwert eignet sich in der Regel besser für die praktische anthropologische Arbeit. Bei seiner Verwendung muss bedacht werden, dass einzelne Extremwerte nicht ins Gewicht fallen.

Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte werden in dieser Arbeit beide Berechnungswerte vergleichend angegeben.

Zur Beurteilung von **intraindividuellen Veränderungen** in Abhängigkeit von der Therapiedauer wurden einfaktorielle Varianzanalysen mit ipsativen Werten durchgeführt. Das Vorgehen soll im Folgenden ausführlich dargestellt werden:

Die ipsativen Werte stellen die um den intraindividuellen Mittelwert korrigierten Standarddeviationscore eines Parameters dar. Ihre Berechnung ermöglicht die alleinige Betrachtung von Veränderungen über die Zeit ohne Berücksichtigung von interindividuellen Unterschieden zwischen einzelnen Messwerten.

Im ersten Schritt erfolgt die Berechnung des Mittelwertes der Standarddeviationscores der einzelnen Parameter (P1-21) eines jeden Patienten über alle Messzeitpunkte (Th0-Thm). Den Messzeitpunkten werden verschiedene Therapiejahresintervalle zugeordnet, die im Folgenden als Therapieklassen bezeichnet werden (s.a. Kapitel 2.7: Patientencharakteristik).

**Schritt 1:**

$$\overline{\text{SDSP}_x} = \text{PatNr}_{(1-n)} (\text{SDSP}_{(1-21)\text{Th}0} + \dots + \text{SDSP}_{(1-21)\text{Th}m}) / \text{Anzahl der Messungen}$$

Im zweiten Schritt werden die ipsativen Werte berechnet. Man erhält sie durch Subtraktion des Standarddeviationscores eines Parameters ( $P_x$ ) zu einem Messzeitpunkt ( $t_x$ ) vom im Schritt 1 errechneten Mittelwert  $\overline{\text{SDSP}_x}$  des gleichen Patienten ( $\text{PatNr}_x$ ).

**Schritt 2:**

$$\text{ipsativer Wert} = \text{PatNr}_{(1-n)} (\text{SDSP}_{(1-21)\text{Th}(1-m)} - \overline{\text{SDSP}_x})$$

Im dritten und letzten Schritt wird mit den erhaltenen ipsativen Werten eine einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt, mittels derer signifikante Mittelwertveränderungen nachgewiesen werden können.

Für die Beurteilung von **Körperproportionsveränderungen (KP)** werden zunächst die intra-individuellen Differenzen der Standarddeviationscores der einzelnen Parameter (P2-P21) zum Standarddeviationscore der Körperhöhe (P1) bezogen auf den gleichen Messzeitpunkt (Th0-o) gebildet.

**Schritt 1:**

$$\overline{\text{SDS KP}_x} = \text{PatNr}_{(1-n)} ((\text{SDSP}_{(2-m)\text{Th}(0)} - \text{SDSP}_{1\text{Th}(0)}) + \dots + \text{SDSP}_{(2-m)\text{Th}(0)} - \text{SDSP}_{1\text{Th}(0)}) / \text{Anzahl der Messungen}$$

Im folgenden Schritt werden die jeweiligen ipsativen Werte ermittelt, indem der Mittelwert der Differenzen zur Körperhöhe desselben Patienten und Parameters von der zu jedem Therapiezeitpunkt gebildeten Differenz subtrahiert wird.

**Schritt 2:**

$$\text{ipsativer Wert} = \text{PatNr}_{(1-n)} (\text{SDSKP}_{(1-21)} \text{Th}_{(1-m)} - \overline{\text{SDSKPx}})$$

Im letzten Schritt erfolgt zur Erkennung signifikanter Unterschiede in Abhängigkeit von der Therapiedauer (Th0-o) die Durchführung der einfaktoriellen Varianzanalyse.

Mit dieser Methode werden allein die intraindividuellen Veränderungen über den Zeitraum betrachtet, und große interindividuelle Unterschiede, die sich durch die geringen Datenmengen ergeben können, ausgeschaltet.

Für die graphische Darstellung wurden Linien-, Fehlerbalken- und Boxplotdiagramme verwendet.

Liniendiagramme und Fehlerbalkendiagramme zeigen die Veränderung der mittleren und medianen Standarddeviationscores der einzelnen auxiologischen Parameter in Abhängigkeit von der Therapiedauer. Ein Fehlerbalken stellt den Mittelwert der Stichprobe sowie die Maßzahlen für die vermutete Lage des Mittelwertes in der Grundgesamtheit dar. Die den senkrechten Strich begrenzenden Querbalken stellen die 95%-Confidenzintervalle für den Mittelwert in der Grundgesamtheit dar.

In Form von Boxplots wird die Verteilung der gesamten Werte gekennzeichnet. Die Box umfasst den Bereich zwischen dem 25%- und dem 75%-Perzentil, also die 50% mittleren Werte. Der Median wird durch einen schwarzen Balken gekennzeichnet. Die horizontal verlaufenden Striche über und unter der Box geben den größten und den kleinsten Wert an, der nicht als extremer Wert oder Ausreißer klassifiziert wird. Extremwerte und Ausreißer, also Werte, deren Abstand zum 75% bzw. 25% Perzentil größer als der 1,5fache Abstand zwischen dem 25% und dem 75% Perzentil ist, werden nicht mit dargestellt. Diese Darstellungsform eignet sich für eine Übersicht über die Verteilung der Lage der Werte und zum Vergleich mehrerer Gruppen. Die ausführliche Boxplotdarstellung wurde vor allem für die Beurteilung der Körperproportionen über den Therapieverlauf verwendet.

## 2.8 Patientencharakteristik

Diese Arbeit stellt eine retrospektive Auswertung der Daten dar, die von 1994 bis 2000 im Deutschen Zentrum für Wachstum und Entwicklung und Gesundheitsförderung im Kindes und Jugendalter in Berlin erhoben worden sind.

Die Grundlage der Arbeit sind die Daten von 82 Kindern mit Wachstumshormonmangel, die eine Substitutionstherapie mit Wachstumshormon erhalten, wobei die große Untergruppe des "idiopathischen Wachstumshormonmangels" (insgesamt 62 Kinder) den Schwerpunkt der Ergebnisse bildet.

Im Datenmaterial sind Daten von Patienten enthalten, die nicht von Therapiebeginn an vermessen worden sind. Dafür gibt es mehrere Gründe: Bei einigen Patienten wurde bereits vor 1994 die Diagnose gestellt und mit der Therapie begonnen, andere Patienten waren bereits bei Erstvorstellung in der Sprechstunde für Endokrinologie und Stoffwechselstörungen diagnostiziert und substituierten bereits Wachstumshormon.

Idealerweise war ein Messtermin im halben Jahr vorgesehen. Aufgrund verschiedener Ursachen kam es bei einigen Kindern zu Verschiebungen. Um die Daten vergleichen zu können, erfolgte eine Unterteilung in Halbjahrestherapieintervalle, auch Therapieklassen genannt. Bei Mehrfachmessungen innerhalb eines Therapiehalbjahres wurde der Mittelwert zwischen den stattgefundenen Untersuchungen ermittelt. Im Mittel wurden die Patienten über einen Zeitraum von 2,4 Jahren beobachtet (siehe auch Tabelle 7; Seite 36).

Für die Auswertung der Daten wurde die Querschnittsmethode gewählt. Verglichen wurden die Median- und Mittelwerte bzw. die ipsativen Werte der einzelnen Therapieklassen. Durch die oben beschriebenen Verschiebungen der Messtermine und durch die Tatsache, dass nicht alle Kinder von Therapiebeginn an vermessen worden sind, wurden in den Therapieintervallen jeweils unterschiedlich viele Kinder vermessen.

Es ist bekannt, dass die Ätiologie des Wachstumshormonmangels einen Einfluss auf das Körperhöhenwachstum, sowie auch auf das Ansprechen einer Substitutionstherapie hat [Blethen, 1993]. Deshalb wird auch in dieser Arbeit bei der Datenauswertung die Ätiologie des Wachstumshormonmangels berücksichtigt. Die Klassifizierung des Wachstumshormonmangels erfolgte in Anlehnung an den Code von Ranke (Tabelle 5 auf Seite 34) [Ranke, 1991]. Um einen geschlechterbedingten Einfluss auf das Wachstumsverhalten nicht zu übersehen, wurden die Daten geschlechtergetrennt aufbereitet.

**Tabelle 5. Klassifizierung des Kleinwuchses nach Ranke**

Klassifizierung	Ätiologie	Anzahl Knaben	Anzahl Mädchen	Gesamt
<b>1.</b>	<b>Idiopathischer STH-Mangel</b>	<b>45</b>	<b>17</b>	<b>62</b>
1.1.	Idiopathisch	30	15	45
1.2.	Neurosekretorische Dysfunktion	14	2	16
1.3.	Idiopathisch, multiple Hormondefizite	1	0	1
<b>2.</b>	<b>Organischer STH-Mangel</b>	<b>11</b>	<b>9</b>	<b>20</b>
2.1.	kongenitale, organische Ursache	4	5	9
2.1.1.	GH Gen-Defekt	1	4	5
2.1.2.	Centrale Malformation	3	0	3
...				
2.1.5.	Bioinaktives GH	0	1	1
2.2.	Postnatale, organische Ursache	6	3	9
2.2.1.	Hypophysen/Hypothalamustumor	2	2	4
2.2.2.	Gehirntumor	2	0	0
2.2.3.	Extrakranielle Tumorthherapie	2	1	3
2.3.	Organisch, multiple Hormondefizite	1	1	2
SUMME		<b>54</b>	<b>26</b>	<b>82</b>

## III Ergebnisse

### 3.1 Idiopathischer Wachstumshormonmangel

Zunächst soll die Auswertung der Patienten mit idiopathischen Wachstumshormonmangel erfolgen. Im Zeitraum 1994 bis 2000 wurden 45 Knaben und 17 Mädchen mit idiopathischem Wachstumshormonmangel vermessen.

Die Kriterien für die Sicherung der Diagnose Wachstumshormonmangel und die Entscheidung zu einer Substitutionstherapie entsprechen dem in der Einleitung dargestellten allgemein üblichen Verfahren. Die eingesetzten Wachstumshormondosen betragen in der Präpubertät 12 IE STH/m<sup>2</sup>\*Woche und in der Pubertät 14 IE STH/m<sup>2</sup>\*Woche.

Das mittlere Alter bei Therapiebeginn betrug 10,3 Jahre für die Knaben und 10,2 Jahre für die Mädchen. Die Kinder wurden im Mittel über einen Zeitraum von 2,4 Jahren (Knaben) bzw. 2,8 Jahren (Mädchen) mehrfach vermessen. 24 Kinder sind vor Therapiebeginn erstmalig vermessen worden (20 Knaben, 4 Mädchen), 11 Kinder waren zum Zeitpunkt der Erstmessung maximal ein halbes Jahr behandelt (8 Knaben, 3 Mädchen), 7 maximal ein Jahr (6 Knaben, 1 Mädchen) und 18 Kinder (11 Knaben, 7 Mädchen) länger als ein Jahr (Tabelle 6; Seite 35).

**Tabelle 6. Alter bei Therapiebeginn, bei Erstmessung, Behandlungsdauer bei Erstmessung, Beobachtungszeitraum sowie maximale Behandlungsdauer, geschlechtergetrennt und in Abhängigkeit von der Ätiologie des Wachstumshormonmangels. (\* Jahre vor Therapiebeginn).**

	Alter bei Therapiebeginn [Jahre]		Alter bei Erstmessung [Jahre]		Behandlungsdauer bei Erstmessung [Jahre]		Beobachtungszeitraum [Jahre]		Behandlungsdauer [Jahre]	
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w
<b>1. Idiopathischer Wachstumshormonmangel (45 Knaben, 17 Mädchen)</b>										
Mittelwert	10,3	10,2	10,9	11,4	0,6	1,2	2,4	2,8	2,9	4,0
Median	10,0	11,6	10,5	12,1	0,3	0,4	2,6	2,7	3,3	4,3
Min	5,0	4,6	5,2	5,9	-2,9*	-1,6*	----	----	----	----
Max	16,7	13,8	17,1	16,8	8,2	8,8	5,7	5,9	8,2	8,8
<b>2.1. Kongenitaler Wachstumshormonmangel mit organischer Ursache (4 Knaben, 5 Mädchen)</b>										
Mittelwert	5,5	9,7	5,3	9,6	-0,2*	-0,13*	2,9	1,9	2,8	1,8
Median	5,0	11	5,0	11	-0,2*	-0,1*	2,9	2,6	2,7	2,5
Min	2,4	4,5	2,1	4,2	-0,3*	-0,3*	----	----	----	----
Max	9,3	13,4	9,0	13,4	0	0	5,4	5,4	5,3	2,5

<b>2.2. Erworbenener Wachstumshormonmangel mit organischer Ursache (6 Knaben, 3 Mädchen)</b>										
Mittelwert	12,8	15,5	13,1	15,2	0,3	-0,4	2,5	1,6	2,8	1,2
Median	14,1	15,2	14,2	15	0,2	-0,2	2,6	1	2,8	0,8
Min	5,6	14,9	5,8	13,8	-0,1*	-1,1*	----	----	---	----
Max	15,8	16,4	16,6	16,6	1,0	0,2	5,1	3,7	5,3	2,6
<b>2.3. Erworbenener Wachstumshormonmangel mit organ. Ursache, multiple Hormondefizite (1 Knabe; 1 Mädchen)</b>										
	7,3	13,7	8,1	17,5	0,8	3,8	2,4	0,0	3,1	3,8

Tabelle 7. Anzahl der vermessenen Kinder je Therapieintervall

Therapie- klasse [Jahre]	<0,0	0,0-0,5	0,5-1,0	1,0-1,5	1,5-2,0	2,0-2,5	2,5-3,0	3,0-3,5	3,5-4,0	4-4,5
Anzahl der Knaben	20	22	15	17	21	16	19	21	16	11
Anzahl der Mädchen	7	7	8	3	5	6	8	6	7	6

Tabelle 8. Knochenalter der vor Therapiebeginn vermessenen Kinder mit idiopathischem Wachstumshormonmangel

	Jungen		Mädchen	
Alter [Jahre]	chronol. Alter	Knochenalter	chronol. Alter	Knochenalter
N	20		7	
Mittelwert	9,3	6,6	11,4	9,3
Median	9,5	6,3	11,3	9,5
Minium	5,2	2,8	9,4	6,8
Maximum	13,7	11	13,2	11,0

### 3.1.1 Körperhöhe, Stammhöhe, Beinlänge

Vor Therapiebeginn weichen die Knaben in der Körperhöhe im Mittel -2,6 Standardabweichungen vom Altersmittelwert ab. Die Mädchen sind mit einer mittleren Abweichung von -2,9 SDS noch etwas kleiner als die Knaben.

Mittlere Stammhöhen- (-2,4 SDS) und Beinlängenabweichung (-2,3 SDS) stimmen bei den Knaben in etwa überein, während bei den Mädchen die mittlere Stammhöhe (-2,0 SDS) deutlich geringer betroffen ist als die mittlere Beinlänge (-3,0 SDS).

Wählt man das Knochenalter als Bezugsgröße so entsprechen vor Therapiebeginn bei den Knaben alle drei Maße annähernd dem Altersmittelwert (mittlere/mediane Körperhöhe: -0,03/-0,3 SDS; mittlere/mediane Stammhöhe: -0,5/-0,4 SDS; mittlere Beinlänge: +0,4/+0,1 SDS). Bei den Mädchen liegen alle drei Parameter auch bei Zugrundelegung des Knochenalters unterhalb des al-

tersbezogenen Mittelwertes. Die beschriebene Disproportion zwischen Stammhöhe und Beinlänge bleibt innerhalb des Beobachtungszeitraums bestehen (mittlere/mediane Beinlänge: -1,6/-1,5 SDS, mittlere/mediane Stammhöhe: -0,7/-0,9 SDS).

Über weite Strecken des Therapieverlaufs besteht eine leichte Proportionsverschiebung zugunsten der Stammhöhe (Abbildung 3.5; Seite 42.). Die Unterschiede sind bis zum dritten Therapiejahr bei den Knaben bzw. bis zum zweiten Therapiejahr bei den Mädchen in fast allen Therapieklassen signifikant. Bei den Mädchen, nicht jedoch bei den Knaben, findet sich eine signifikante Korrelation ( $p=0,01$ ) von chronologischem Alter und der Proportionsverschiebung zugunsten der Sitzhöhe. Je jünger die Mädchen sind, desto ausgeprägter scheint diese Proportionsverschiebung.

In der Abbildung 3.3 (Seite 40) sind die Veränderungen der mittleren Standarddeviationscores in Abhängigkeit von der Therapiedauer als 95%-Confidenzintervalle dargestellt.

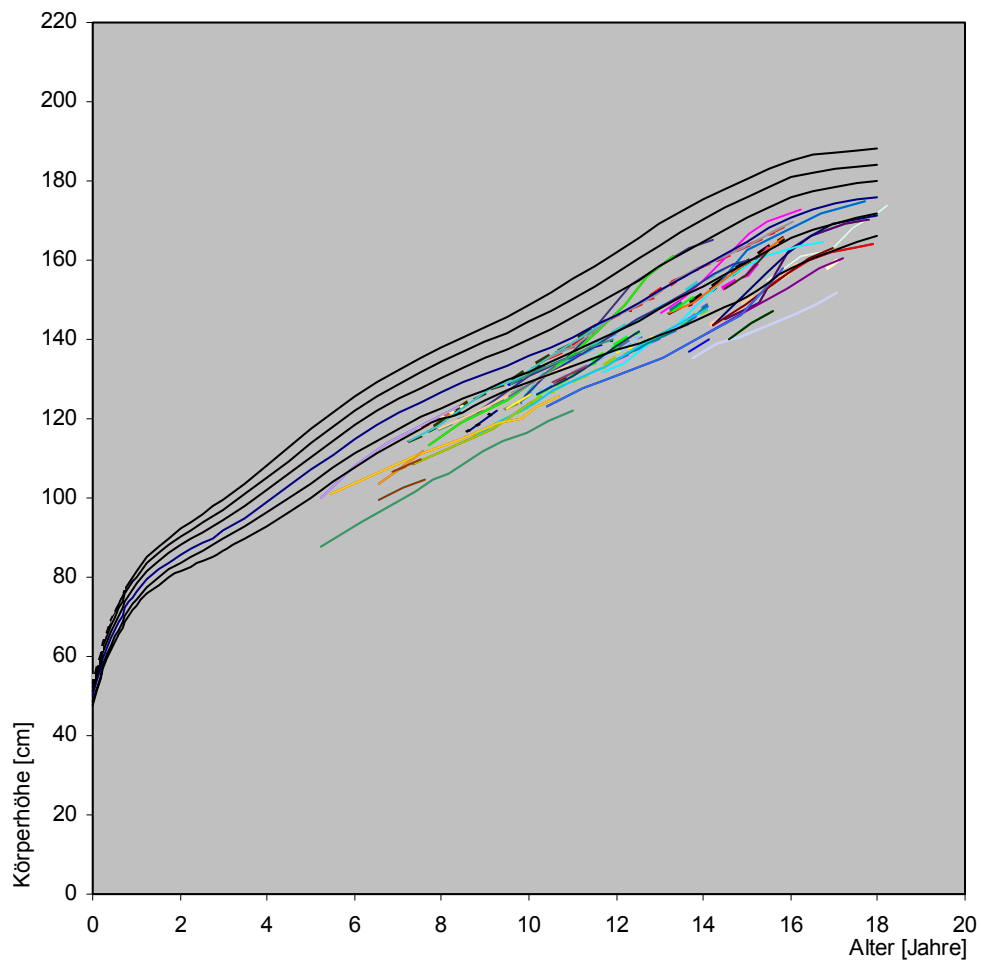
Unter der Therapie findet ein Aufholwachstum statt. In der durchgeführten einfaktoriellen Varianzanalyse (siehe „Datenaufbereitung und statistische Auswertung“, Seite 30) zeigt sich bei allen Parametern ein signifikanter Zuwachs der mittleren ipsativen Werte (der um den intraindividuellen Mittelwert korrigierten Standarddeviationscores der einzelnen Parameter in Abhängigkeit von der Therapiedauer) ( $p=0,000$  für die Knaben und  $p<0,02$  für die Mädchen).

Abbildung 3.4 (Seite 41) stellt die Verteilung der berechneten ipsativen Werte als 95%-Confidenzintervalle der Mittelwerte dar. Die Verschiebung der Intervalle in Richtung positive Werte in Abhängigkeit von der Therapiedauer ist deutlich erkennbar.

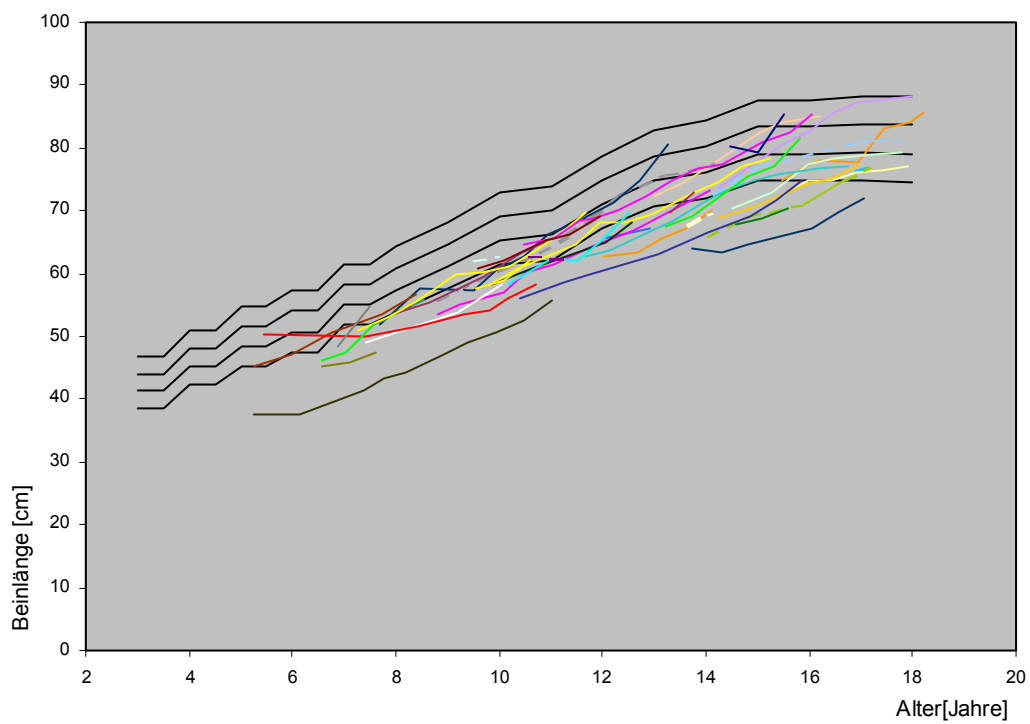
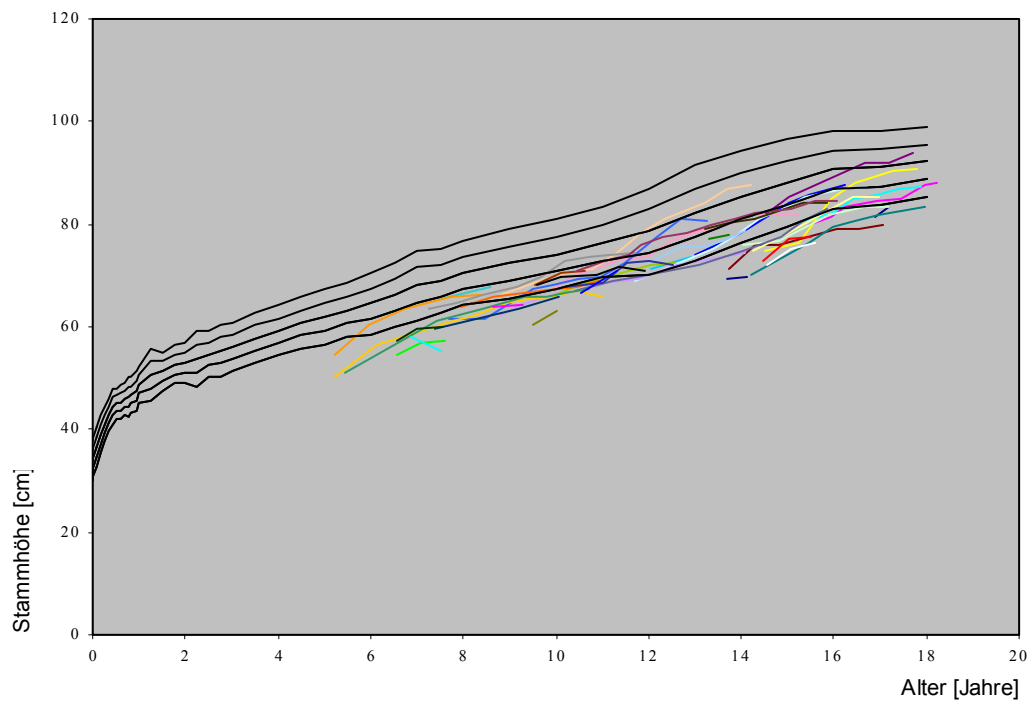
Zur Beurteilung von Körperproportionsveränderungen in Abhängigkeit von der Therapiedauer wurden die intraindividuellen Differenzen der SDS-Werte von Stammhöhe bzw. Beinlänge zur Körperhöhe (mittelwertkorrigiert) in Abhängigkeit von der Therapiedauer mittels einfaktorieller Varianzanalyse untersucht. In dem untersuchten Kollektiv sind keine signifikanten Veränderungen der Relation von Körperhöhe zu Stammhöhe bzw. von Körperhöhe zu Beinlänge in Abhängigkeit von der Therapiedauer nachweisbar (Abbildung 3.6; Seite 43).

Das Verhältnis von Ober- zu Unterlänge nimmt bei den Knaben unter der Therapie in der Tendenz leicht ab, während es bei den Mädchen über den Therapieverlauf in etwa gleich bleibt (Abbildung 3.7; Seite 43).

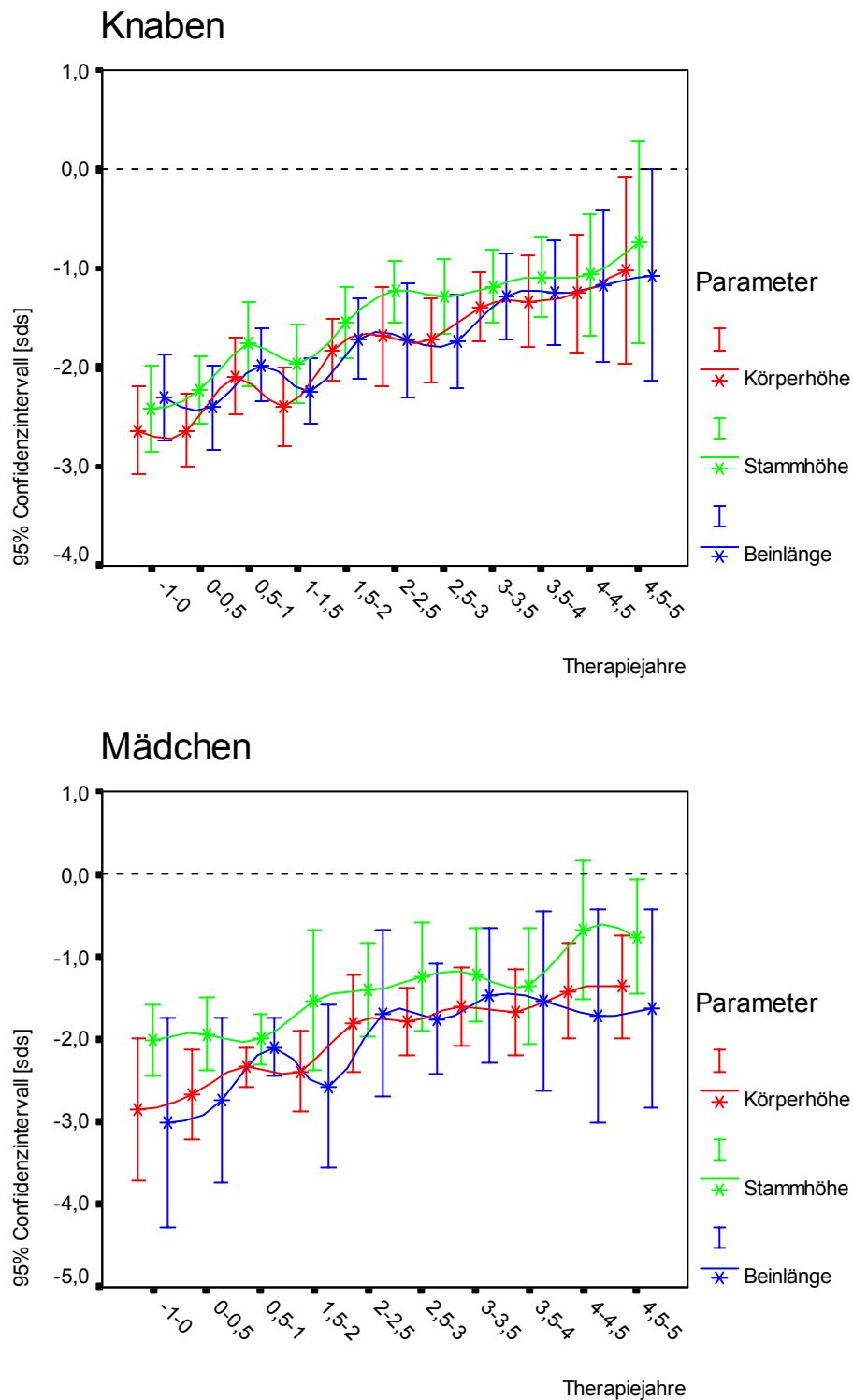
Zwischen den Gruppen idiopathischer Wachstumshormonmangel und neurosekretorischer Dysfunktion bestehen keine signifikanten Unterschiede.



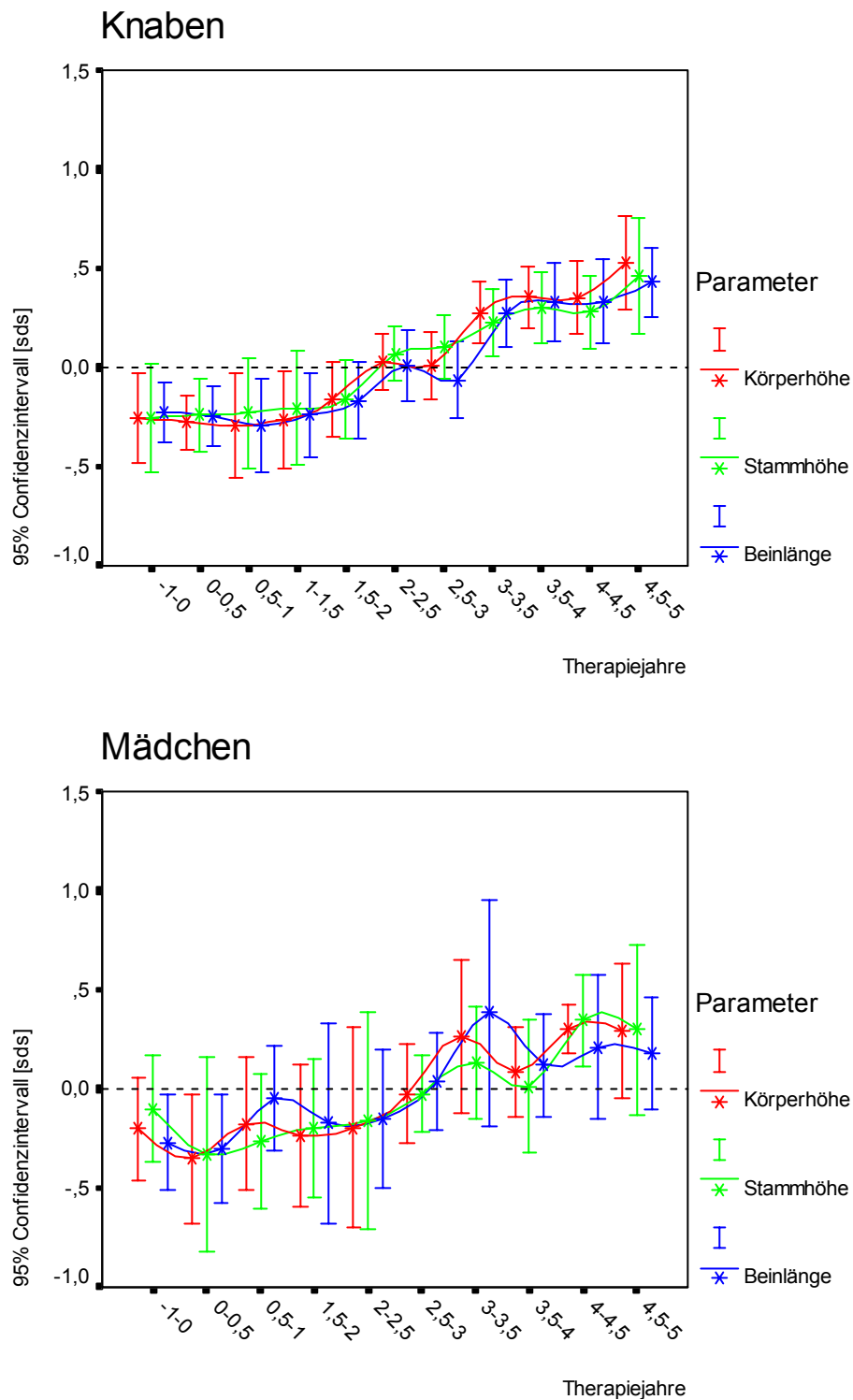
**Abb. 3.1:** Knaben mit idiopathischem Wachstumshormonmangel. Individuelle Wachstumskurven der Körperhöhe unter der Substitutionstherapie; n= 45. Referenzwerte nach Hesse et al, 1997.



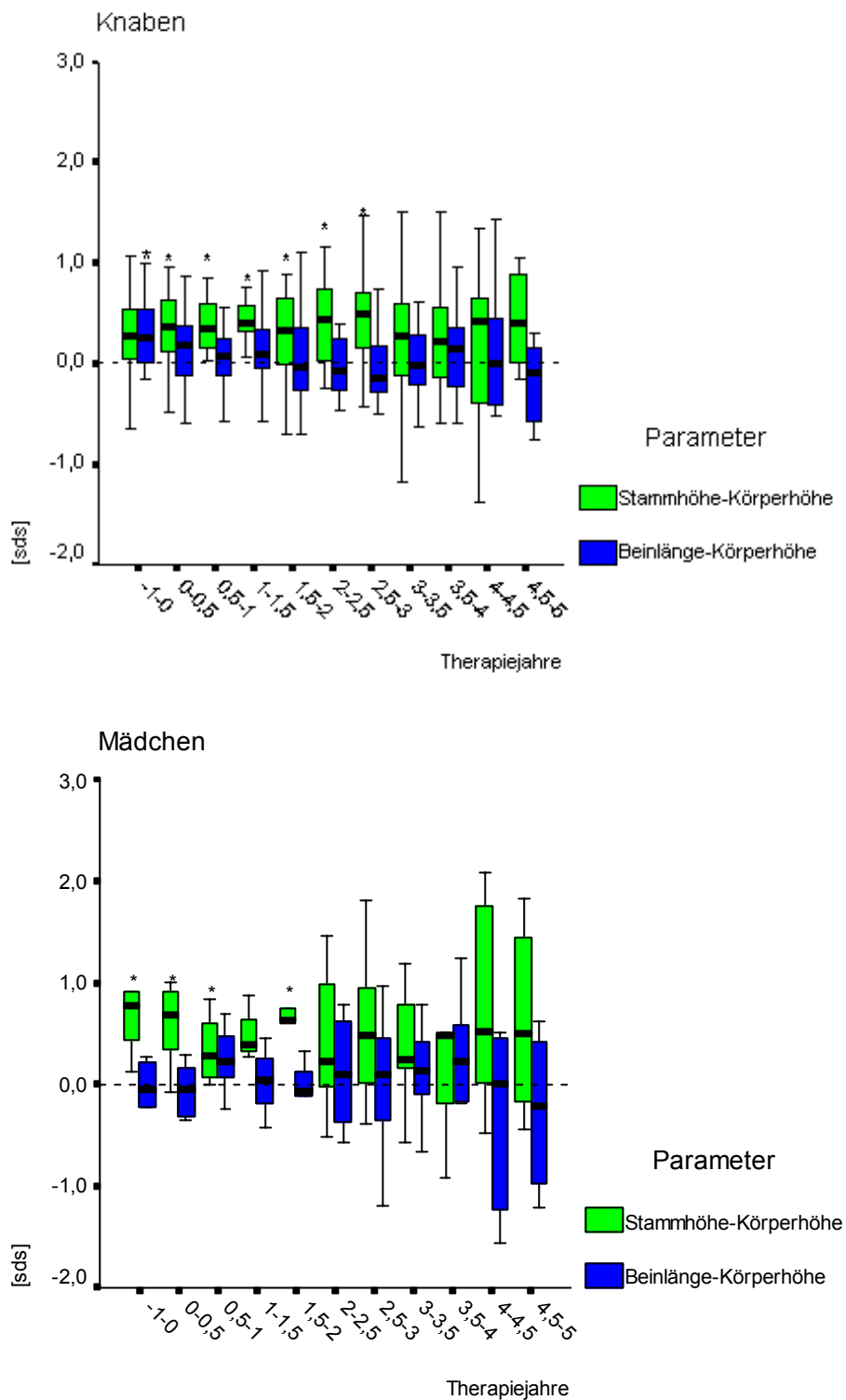
**Abb. 3.2:** Knaben mit idiopathischem Wachstumshormonmangel. Individuelle Wachstumskurven der Stammhöhe unter der Substitutionstherapie. n=45. Referenzwerte nach Wiesner, 1992.



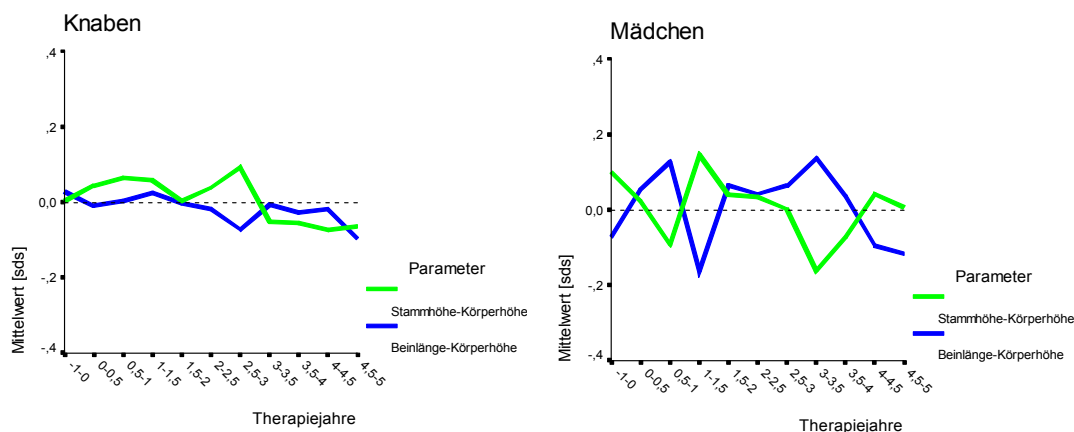
**Abb. 3.3:** 95%-Confidenzintervall der Standarddeviationscores von Körperhöhe, Stammhöhe und Beinlänge in Abhängigkeit von der Therapiedauer. Knaben: n = 45; Mädchen: n = 17.



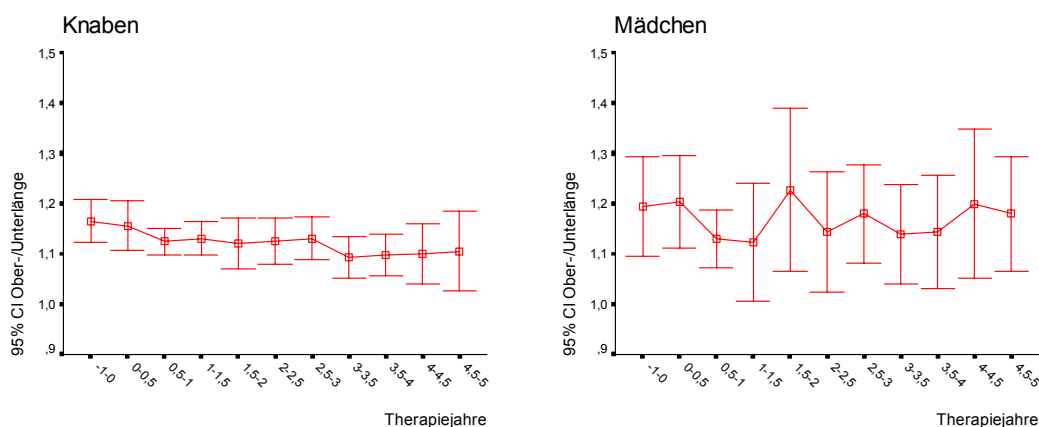
**Abb. 3.4:** 95%-Confidenzintervalle der mittleren ipsativen Werte (mittelwertkorrigierte intraindividuelle SDS Werte) von Körperhöhe, Stammhöhe und Beinlänge. Knaben: n = 45; Mädchen: n = 17.



**Abb. 3.5:** Boxplotdiagramm; Körperproportionen, ausgedrückt als Differenzen der Standarddeviationscores von Stammhöhe und Beinlänge zum Standarddeviationscore der Körperhöhe in Abhängigkeit von der Therapiedauer; Knaben: n = 45; Mädchen: n = 17. \*signifikante Proportionsverschiebung,  $p=0,00-0,05$ .



**Abb. 3.6:** Liniendiagramm; Knaben; Mädchen mit idiopathischem Wachstumshormonmangel. Einfaktorielle Varianzanalyse mit ipsativen Werten, Veränderung der Differenzen der Standarddeviationscores von Stammhöhe und Beinlänge zum Standarddeviationscore der Körperhöhe (mittelwertkorrigiert) in Abhängigkeit von der Therapiedauer.



**Abb. 3.7:** 95%-Confidenzintervalle der Ober-/Untertlängenverhältnisse in Abhängigkeit von der Therapiedauer; Knaben und Mädchen.

### 3.1.2 Schulterbreite, Brustbreite, Brusttiefe, Beckenbreite

Vor Therapiebeginn weicht bei den Knaben die Schulterbreite mit einem medianen und mittleren Standarddeviationscore von -2,4 SDS am stärksten vom Altersmittelwert ab und unterscheidet sich signifikant ( $p < 0,05$ ) von den drei anderen Parametern. Bei den Mädchen ist dieser signifikante Unterschied zwischen der Schulterbreite und den übrigen Breiten- und Tiefenmaßen nicht nachweisbar. Die mittlere Brustbreite entspricht bei den Mädchen in etwa dem Altersmittelwert (0,2 SDS), und liegt bei den Jungen im unteren Altersnormbereich (-0,8 SDS), die mittleren Abweichungen der anderen zwei Parameter liegen mit -0,9 SDS (Brusttiefe, Jungen) und -1,16 SDS (Brusttiefe, Mädchen) bzw. -1,40 SDS (Beckenbreite, Jungen) und -0,87 SDS (Beckenbreite,

Mädchen) noch im unteren Altersnormbereich. Bei Zugrundelegung des Knochenalters sind die Proportionsunterschiede vor Therapiebeginn geringer ausgeprägt aber in der Tendenz bei beiden Geschlechtern nachweisbar. Die Schulterbreitenabweichung (Mittelwert: +0,05 SDS; Median: -0,2 SDS) der Knaben entspricht annähernd der der Körperhöhe. Die Standarddeviationscores von Brustbreite (Mittelwert und Median: +0,6 SDS) und -tiefe (Mittelwert: +0,1 SDS; Median: +0,3 SDS) sowie der Beckenbreite (Mittelwert: +0,2 SDS, Median: 0,5 SDS) sind größer als die der Schulterbreite. Bei den Mädchen entsprechen Mittel- und Medianwerte von Schulter (+0,3/-0,2 SDS) und Beckenbreite (+0,3/+0,1 SDS) annähernd dem Altersmittelwert, die mittlere und mediane Brustbreite (+1,4/+1,1 SDS) liegt etwa eine Standardabweichung darüber, während die Brusttiefe (-0,4/-0,6 SDS) etwa eine halbe Standardabweichung unter dem Altersmittelwert liegt.

Unter der Substitutionstherapie steigen die Mittelwerte der Standarddeviationscores der vier Breiten- und Tiefenparameter des Stammes parallel an (Abbildung 3.10; Seite 48). Dabei sind bei den Knaben die mittleren Abweichungen vom Altersnormwert von Brustbreite und -tiefe sowie Beckenbreite über den gesamten Therapieverlauf signifikant geringer ausgeprägt als die Körperhöhenabweichung. Zwischen den mittleren SDS-Werten von Schulterbreite und Körperhöhe besteht kein signifikanter Unterschied, wobei die mittleren SDS-Werte der Schulterbreite stets geringfügig über den SDS-Werten der Körperhöhe liegen. Diese Verschiebung der Körperrelationen zeigt sich auch in den intraindividuellen positiven Differenzen zwischen den Breiten- und Tiefenmaßen von Brust und Becken und der Körperhöhe.

Die Kurvenverläufe der mittleren SD-Scores der Brust- und Beckenmaße der Mädchen gleichen denen der Knaben (Abbildung 3.10; Seite 48). Die Abweichungen der Schulterbreite sind bei den Mädchen geringer als bei den Knaben. Bedingt durch die weitaus geringeren Fallzahlen sind die einzelnen Confidenzintervalle größer, so dass sich statistisch in den meisten Fällen kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Parametern zu gleichen Therapiezeitpunkten nachweisen lässt.

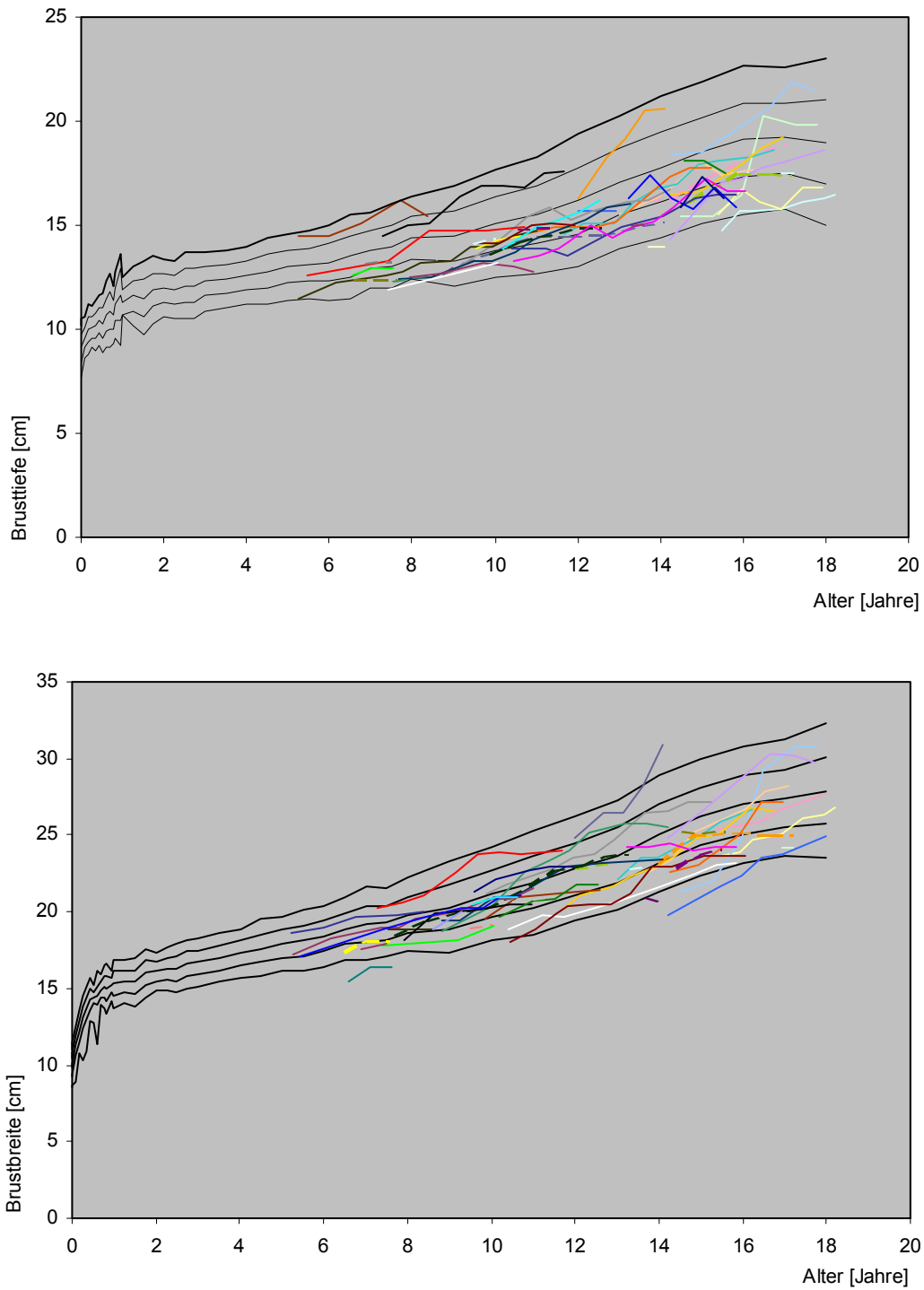
Vor Therapiebeginn unterscheiden sich die Geschlechter in ihrem Körperbau: Wesentlich deutlicher bei den Mädchen als bei den Knaben ist der Brustkorb in Relation zur Brustkorbtiefe zu breit. Die Knaben zeichnen sich durch bezogen auf das Becken schmale Schultern aus, die Mädchen haben in der Tendenz ein schmales Becken bei relativ breiteren Schultern (Abbildung 3.12; Seite 50). Unter der Substitutionstherapie verbessert sich die beschriebene Disproportion bei den Knaben, während bei den Mädchen keine eindeutige Tendenz erkennbar ist.

Für die Beurteilung der intraindividuellen Zuwachsraten der einzelnen Parameter unter der Therapie werden die Ergebnisse der durchgeführten einfaktoriellen Varianzanalyse herangezogen. Die ipsativen Werte aller Breiten- und Tiefenmaße der Knaben steigen in Abhängigkeit von der Therapiedauer signifikant an ( $p < 0,01$ ), was einem relativen Aufholwachstum entspricht (Abbildung 3.11; Seite 49).

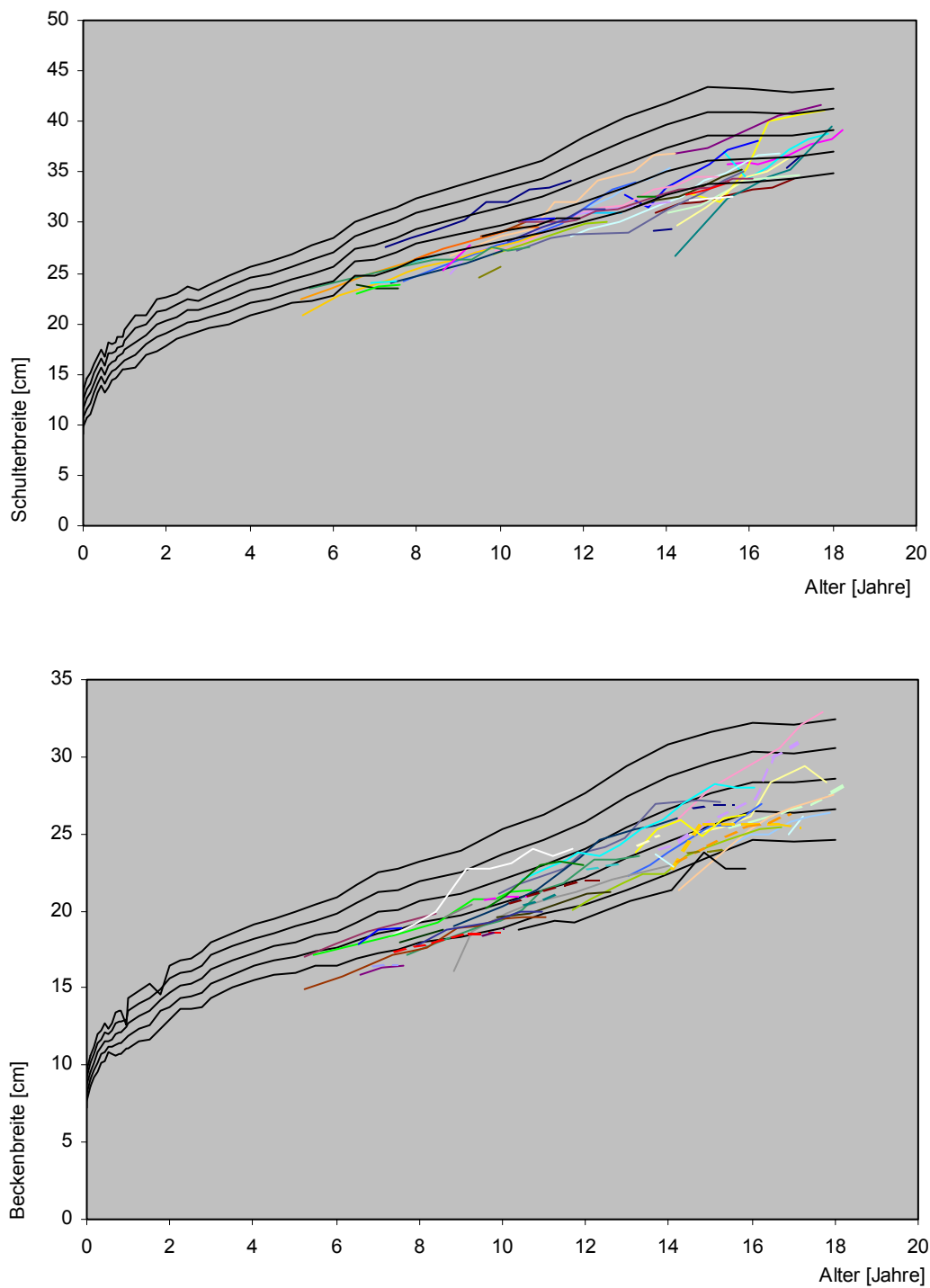
Bei den Mädchen zeigt sich ebenfalls ein tendenzieller Anstieg der Werte, jedoch ohne statistisch nachweisbare Signifikanz (Abbildung 3.11; Seite 49).

Um intraindividuelle Proportionsverschiebungen unter der Substitutionstherapie zu erkennen, wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse mit den um die intraindividuellen Mittelwerten korrigierten Differenzen der einzelnen Parameter zur Körperhöhe (ipsative Werte) durchgeführt („Datenaufbereitung und statistische Auswertung“, Seite 30).

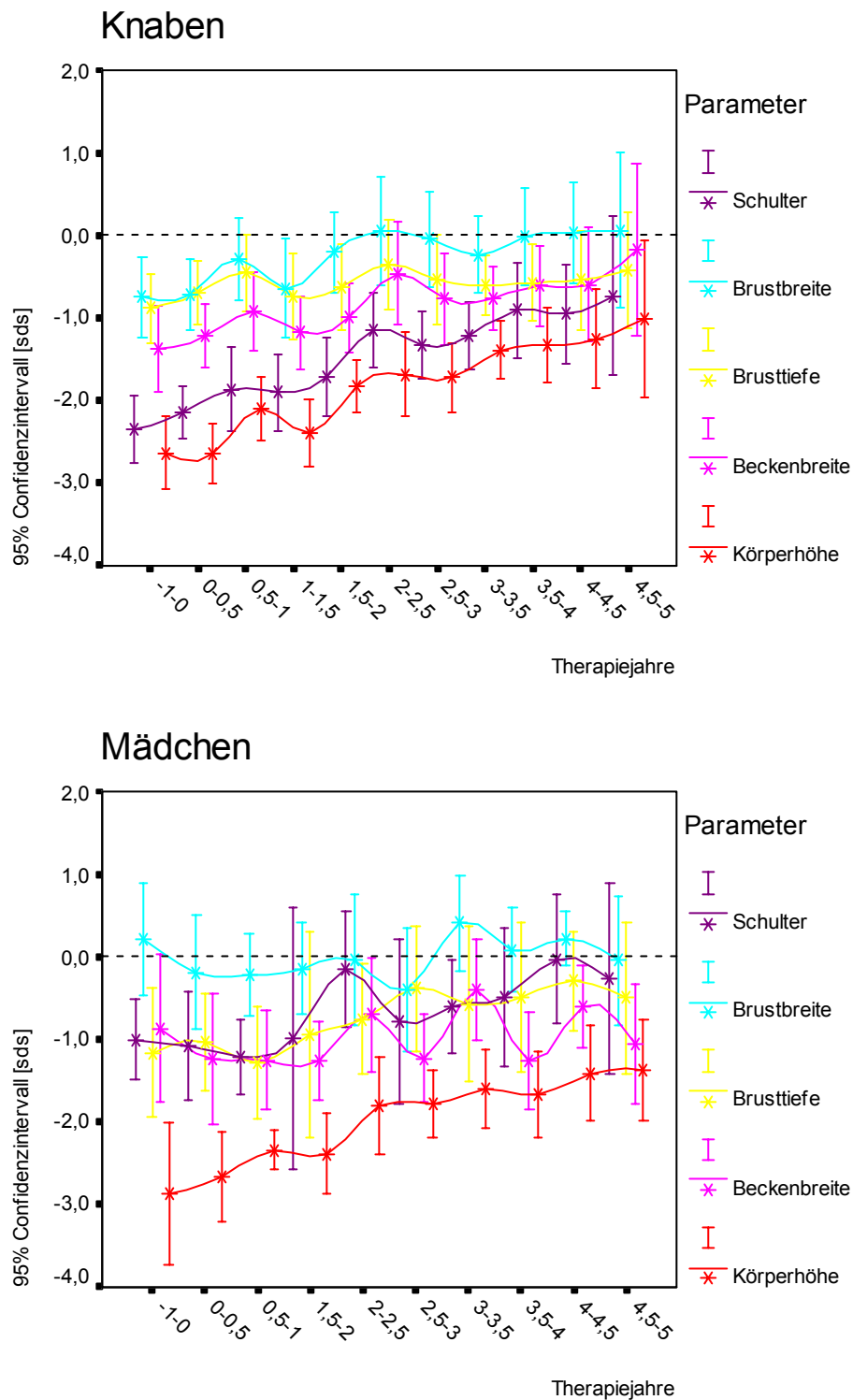
Bei den Knaben lassen sich signifikante Abnahmen der ipsativen Werte von Brustbreite-Körperhöhe ( $p < 0,05$ ) und Brusttiefe-Körperhöhe ( $p < 0,01$ ) nachweisen. Die Therapiedauer scheint also einen Einfluss auf die Relationen der Parameter zu haben (Abbildung 3.13; Seite 51). Für die Mädchen lässt sich keine signifikante Proportionsveränderung unter der Therapie nachweisen. Die Differenzen von Schulter- und Beckenbreite zur Körperhöhe verändern sich über den Behandlungszeitraum nur geringfügig, d.h. die Körperrelation bleibt unverändert. Bei den Mädchen sind für die untersuchten Parameter keine statistisch signifikanten Änderungen nachweisbar (Abbildung 3.13; Seite 51).



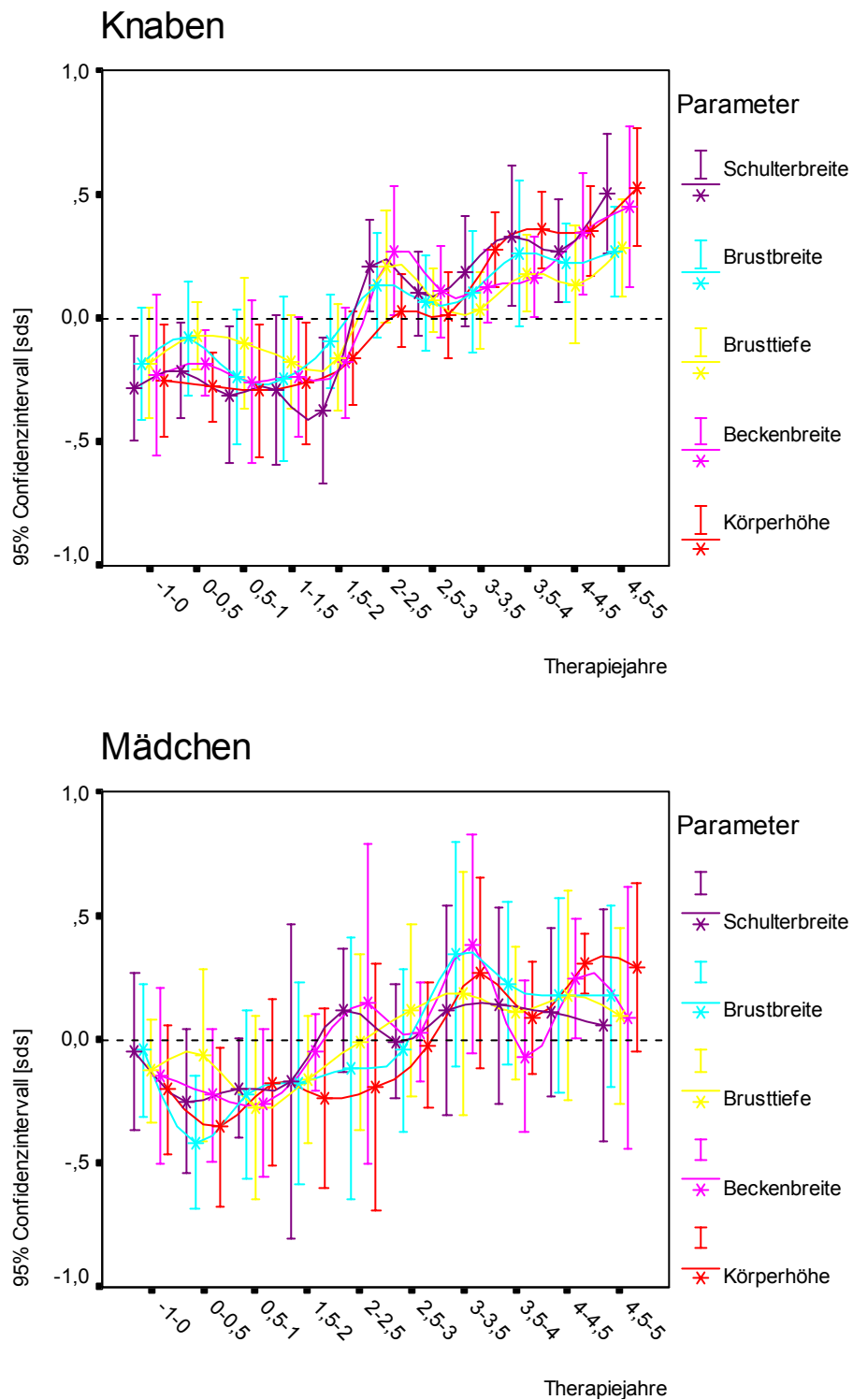
**Abb. 3.8:** Individuelle Wachstumskurven von Brustbreite und -tiefe der Knaben unter Substitutionstherapie. n=45. Vergleichswerte nach Wiesner, 1992.



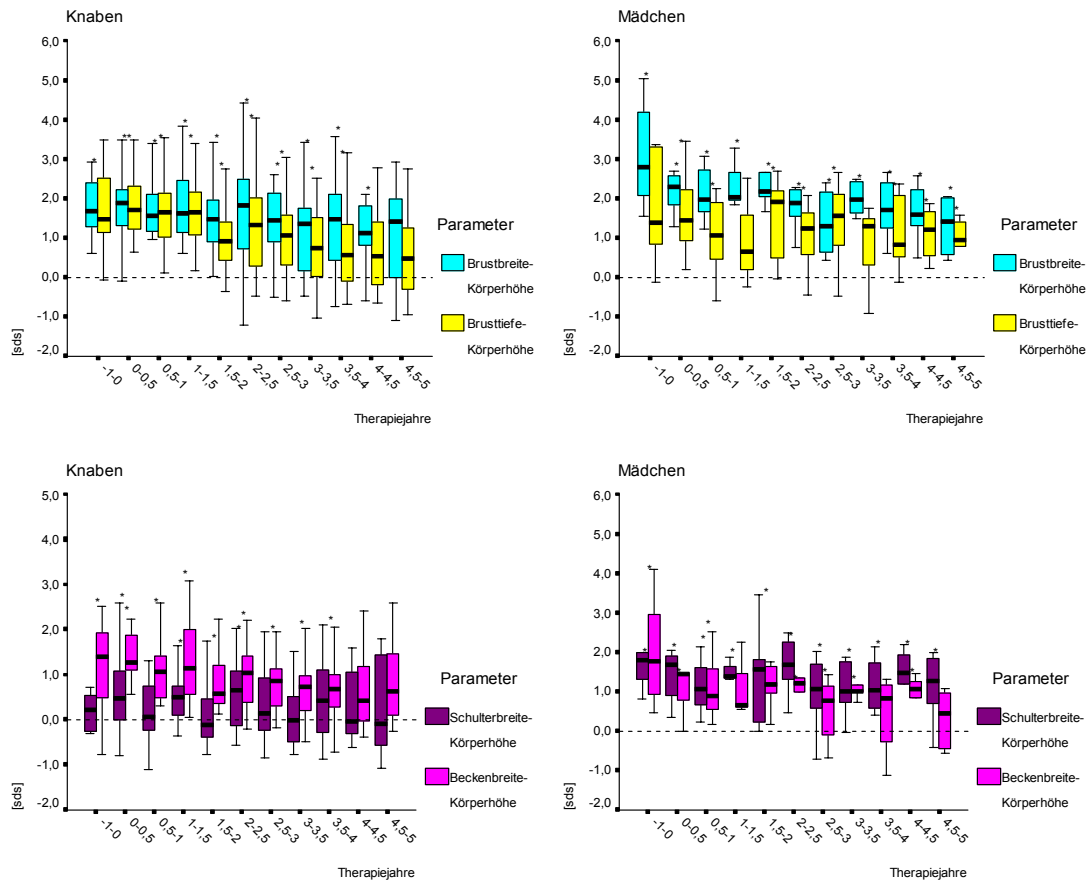
**Abb. 3.9:** Individuelle Wachstumskurven von Schulterbreite und Beckenbreite der Knaben unter Substitutionstherapie. n = 45. Vergleichswerte nach Wiesner, 1992.



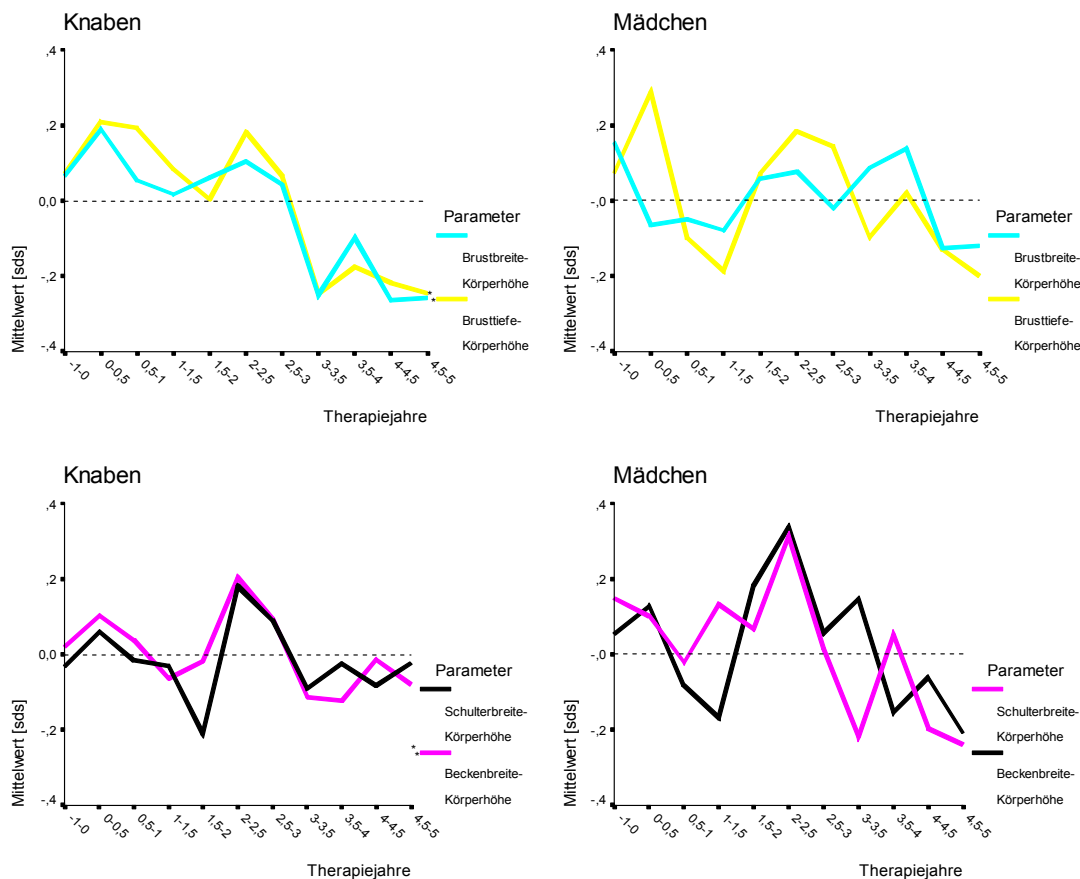
**Abb. 3.10:** 95%-Confidenzintervalle der Standarddeviationscores von Schulterbreite, Brustbreite und -tiefe, Beckenbreite und Körperhöhe in Abhängigkeit von der Therapiedauer. Knaben:  $n=45$ ; Mädchen:  $n=17$ .



**Abb. 3.11:** 95%-Confidenzintervalle der mittleren ipsativen Werte (mittelwertkorrigierte intraindividuelle SDS-Werte) von Schulterbreite, Brustbreite- und tiefe, sowie der Beckenbreite und der Körperhöhe in Abhängigkeit von der Therapiedauer. Knaben: n = 45; Mädchen: n = 17.



**Abb. 3.12:** Boxplotdarstellung; Körperproportionen, ausgedrückt als Differenzen der Standarddeviationscores von Brustbreite und Brusttiefe, sowie Schulterbreite und Beckenbreite zum Standarddeviationscore der Körperhöhe in Abhängigkeit von der Therapiedauer; Knaben: n= 45; Mädchen: n = 17.  
\* signifikante Proportionsverschiebung,  $p < 0,05$ .



**Abb. 3.13:** Liniendiagramme; einfaktorielle Varianzanalyse mit ipsativen Werten, Veränderung der Mittelwerte der Differenzen der Standarddeviationscores von Brustkorbbreite, Brustkorbtiefe, Schulterbreite und Beckenbreite zum Standarddeviationscore der Körperhöhe (korrigiert um den intraindividuellen Mittelwert) in Abhängigkeit von der Therapiedauer; \*signifikante Abnahme der Mittelwerte.

### 3.1.3 Oberarmlänge, Unterarmlänge

Vor Therapiebeginn weichen die Oberarme bei den Knaben im Mittel -1,23 SDS (Median -1,34) und die Unterarme im Mittel -1,49 SDS (Median: -1,21) vom Altersmittelwert ab. Es besteht ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,01$ ) zum mittleren Standarddeviationscore der Körperhöhe. Bei Zugrundelegung des Knochenalters als Bezugsgröße sind die beschriebenen Disproportionen zwischen Armlänge und Körperhöhe geringer ausgeprägt. Der mittlere und der mediane Standarddeviationscore der Oberarmlänge beträgt bezogen auf das Skeletalter bei den Knaben +0,9 beziehungsweise +0,4 SDS, der der Unterarmlänge +0,1 beziehungsweise -0,1 SDS.

Die Armlängen der Mädchen weichen verglichen mit den Knaben stärker vom Altersmittelwert ab (Oberarme: Mittelwert: -1,64 SDS, Median: -1,37; Unterarme: Mittelwert: -2,07, Median: -1,80 SDS). Die Differenz zum Mittelwert der Körperhöhe ist ebenfalls statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Diese vor Therapiebeginn bestehende Disproportion (bezogen auf die Körper-

höhe zu lange Arme und im Verhältnis längere Oberarme als Unterarme) bleibt auch bei Zugrundelegung des Knochenalters nachweisbar. Die mittlere Standardabweichung der Oberarmlänge beträgt -0,54 SDS (Median: -0,68), die der Unterarme -1,11 SDS (Median: -1,00).

In Abbildung 3.15 (Seite 54) sind die Verläufe der mittleren Standarddeviationscores in Abhängigkeit von der Therapiedauer als 95%-Confidenzintervalle dargestellt. Die Kurven von Oberarmlänge und Körperhöhe verlaufen besonders bei den Knaben relativ parallel, wobei die mittleren Oberarmlängenwerte ca. eine Standardabweichung über denen der Körperhöhe liegen. Es besteht zu jedem Therapiezeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) zwischen beiden Parametern. Die Mittelwertkurve der Unterarme verläuft flacher dazwischen.

Verglichen mit der Körperhöhenabweichung weicht die Unterarmlänge statistisch signifikant ( $p < 0,03$ ) geringer vom Altersnormwert ab.

Bei den Mädchen nehmen die Mittelwerte der Standarddeviationscores über den Therapiezeitraum einen ähnlichen Verlauf wie bei den Knaben. Bedingt durch die geringeren Fallzahlen sind die einzelnen Confidenzintervalle größer. Nicht zu allen Therapiezeitpunkten ist ein signifikanter Unterschied zum Verlauf der Körperhöhe nachweisbar.

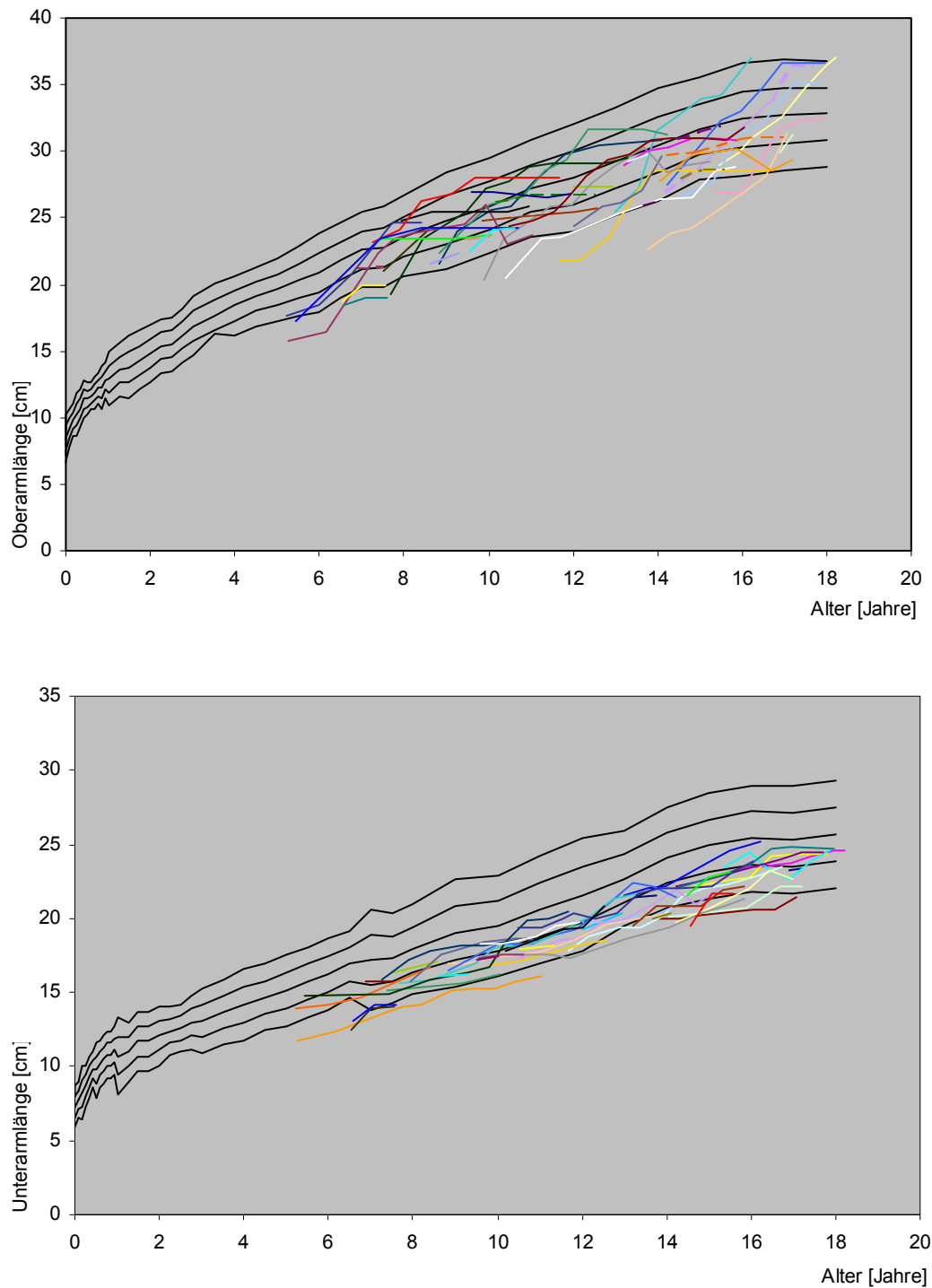
Die einfaktorielle Varianzanalyse der um den intraindividuellen Mittelwert korrigierten Standarddeviationscores (ipsative Werte) zeigt bei den Knaben eine signifikante Zunahme der ipsativen Werte für Ober- und Unterarmlänge. Bei den Mädchen nehmen die Werte für die Oberarmlänge ebenfalls zu (nicht signifikant), die Unterarmlängenabweichung verändert sich nicht. Die Abbildung 3.15 (Seite 54) stellt die Ergebnisse graphisch dar. Es wird deutlich, dass die Oberarme beider Geschlechter unter der Therapie deutlich besser wachsen als die Unterarme.

Zur Beurteilung der Veränderungen der intraindividuellen Körperproportionen wurden in bekannter Weise die jeweiligen Differenzen zur Körperhöhe gebildet.

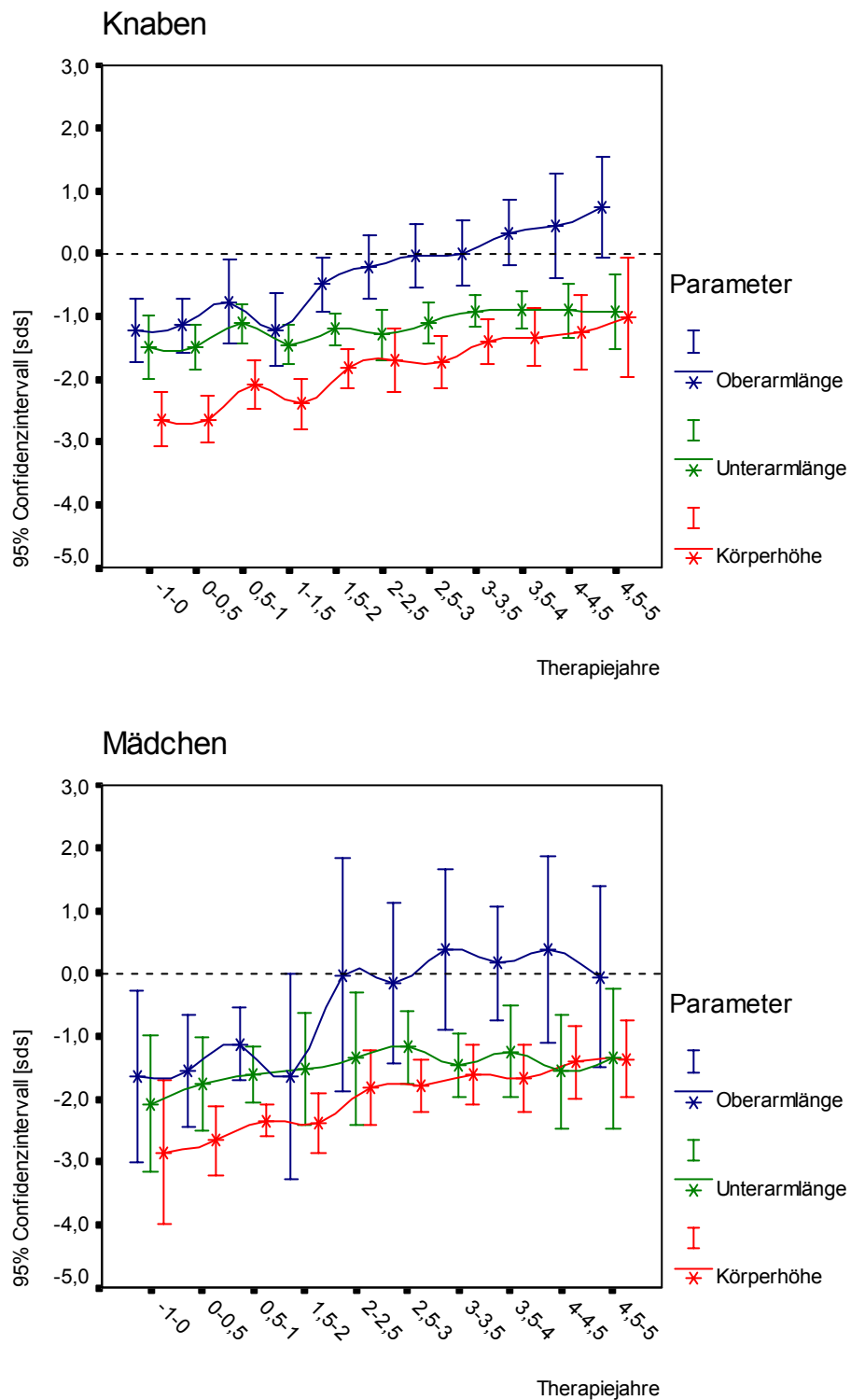
Um Veränderungen dieser Proportionen in Abhängigkeit von der Therapiedauer zu erkennen, wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse mit den um die intraindividuellen Mittelwerte korrigierten Differenzen zur Körperhöhe (ipsative Werte) durchgeführt.

Die Ober- und Unterarme sind bei beiden Geschlechtern über den Therapiezeitraum bezogen auf die Körperhöhe zu lang (Abbildung 3.17; Seite 56), wobei diese Diskrepanz bei den Oberarmen deutlich ausgeprägter ist. Statistisch signifikante Veränderungen der Proportionen sind für beide Geschlechter nur bei den Unterarmen nachweisbar. Die mittleren ipsativen Werte nehmen in Abhängigkeit von der Therapiedauer signifikant ( $p < 0,001$ ) ab. Bei den Oberarmen steigen die Werte bei beiden Geschlechtern über den Therapieverlauf an (statistisch nicht signifikant). Zusammenfassend kann daraus gefolgert werden, dass der Oberarmlängenzuwachs im Verhältnis

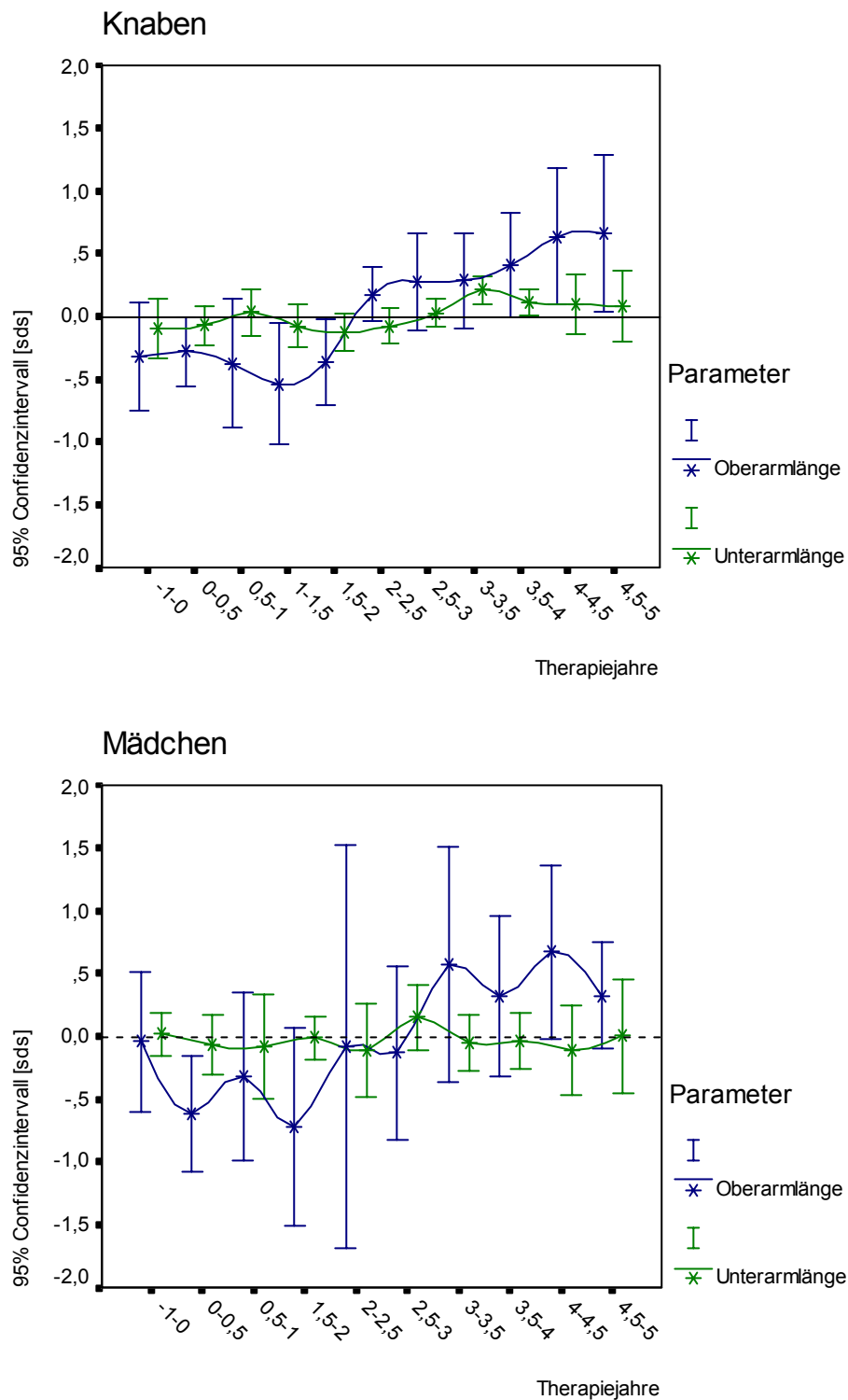
zum Körperlängenzuwachs in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer stärker und der Unterarm­längenzuwachs weniger stark ausgeprägt ist (Abbildung 3.18; Seite 57).



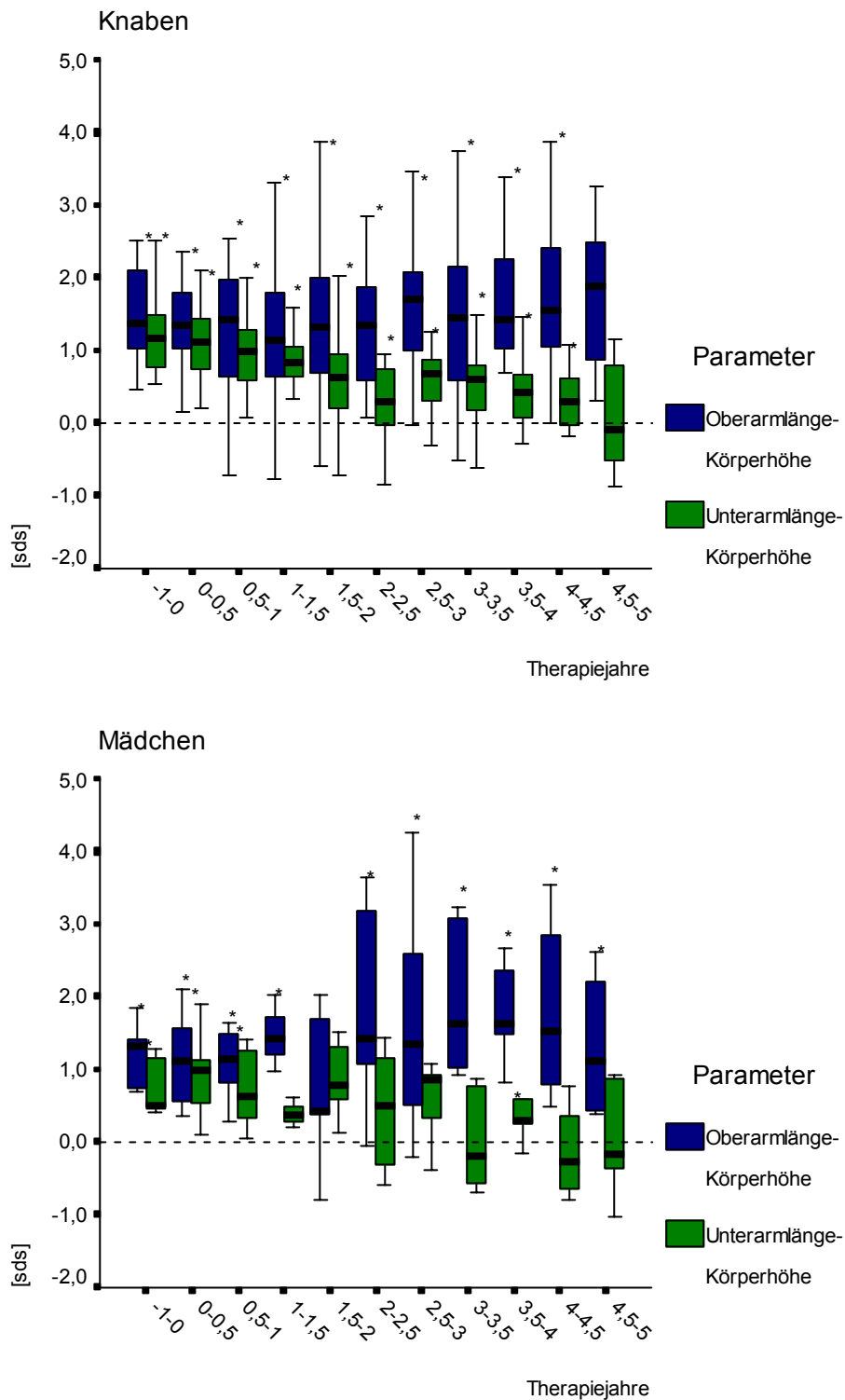
**Abb. 3.14:** Individuelle Wachstumskurven von Ober- und der Unterarm­länge der Knaben unter der Substitutionstherapie. n = 45. Vergleichswerte nach Wiesner, 1992.



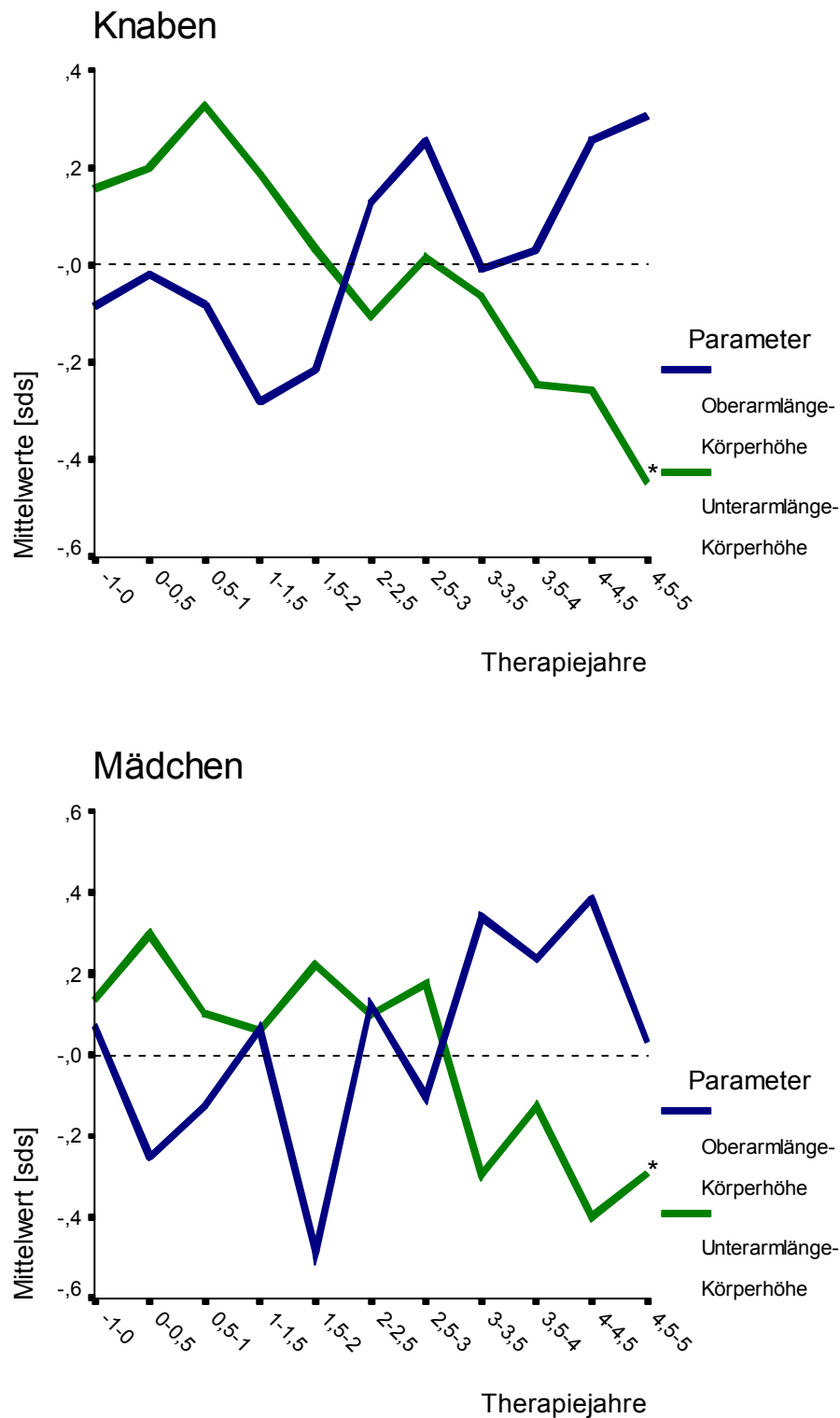
**Abb. 3.15:** 95%-Confidenzintervalle der Standarddeviationscores von Oberarm- und Unterarm-länge, sowie der Körperhöhe in Abhängigkeit von der Therapiedauer. Knaben: n= 45; Mädchen: n = 17.



**Abb. 3.16:** 95%-Confidenzintervalle der mittleren ipsativen Werte (mittelwertkorrigierte intraindividuelle SDS Werte) von Oberarm- und Unterarmlänge in Abhängigkeit von der Therapiedauer.  
Knaben: n= 45; Mädchen: n = 17.



**Abb. 3.17:** Boxplotdarstellung der Veränderungen der Körperproportionen, ausgedrückt als Differenzen der Standarddeviationscores von Oberarmlänge und Unterarmlänge zum Standarddeviationscore der Körperhöhe in Abhängigkeit von der Therapiedauer; \*signifikante Proportionsverschiebung,  $p < 0,05$  (Ausnahme: Unterarmlänge - Körperhöhe in Th-Klasse 4-4,5). Knaben:  $n = 45$ ; Mädchen:  $n = 17$ .



**Abb. 3.18:** Liniendiagramme; einfaktorielle Varianzanalyse mit ipsativen Werten, Veränderung der Mittelwerte der Differenzen der Standarddeviationscores von Oberarmlänge und Unterarmlänge zum Standarddeviationscore der Körperhöhe (korrigiert um den intra-individuellen Mittelwert) in Abhängigkeit von der Therapiedauer; \*signifikante Abnahme der Mittelwerte,  $p=0,0001$  bzw.  $p=0,05$ . Knaben:  $n=45$ ; Mädchen:  $n=17$ .

### 3.1.4 Handbreite, Handlänge, Fußbreite, Fußlänge

Handlänge und -breite wie auch Fußlänge und -breite zeigen vor Therapiebeginn signifikant geringere Abweichungen vom Altersmittelwert ( $p < 0,05$ ) als die Körperhöhe. Dabei fällt auf, dass die Breitenmaße den Altersmittelwerten am nächsten liegen (mittlere/mediane Handbreite der Knaben:  $-1,18/-0,98$  SDS; mittlere/mediane Handbreite der Mädchen:  $-0,75/-0,75$  SDS; mittlere/mediane Fußbreite der Knaben:  $-0,85/-0,5$  SDS, mittlere/mediane Fußbreite der Mädchen:  $-0,41/-0,42$  SDS), während die Diskrepanz der Längenmaße zum Altersnormwert signifikant ausgeprägter ist (mittlere/mediane Handlänge Knaben:  $-2,07/-1,92$  SDS, mittlere/mediane Handlänge Mädchen:  $-1,74/-0,70$  SDS; mittlere/mediane Fußlänge Knaben:  $-2,19/-2,10$  SDS, mittlere/mediane Fußlänge Mädchen:  $-1,19/-1,15$  SDS). Bezogen auf das Knochenalter sind die Disproportionen zwischen Längen- und Breitenmaßen der Akren wesentlich geringer ausgeprägt, bis auf die Handlänge beider Geschlechter entsprechen die Messwerte weitestgehend den Altersnormwerten (mittlere/mediane Handbreite der Knaben:  $+0,38/+0,13$  SDS, der Mädchen:  $+0,21/+0,20$  SDS; mittlere/mediane Fußbreite der Knaben:  $+0,71/+0,29$  SDS, der Mädchen:  $+0,43/+0,33$  SDS; mittlere/mediane Fußlänge der Knaben:  $-0,07/-0,04$  SDS, der Mädchen:  $0,09/-0,3$  SDS). Die Handlänge ist im Verhältnis zu den übrigen Parametern auch bei Zugrundelegung des Knochenalters vor Therapiebeginn signifikant ( $p < 0,03$ ) kürzer (mittlere/mediane Handlänge der Knaben:  $-0,49/-1,04$ , der Mädchen:  $-1,02/-1,23$  SDS).

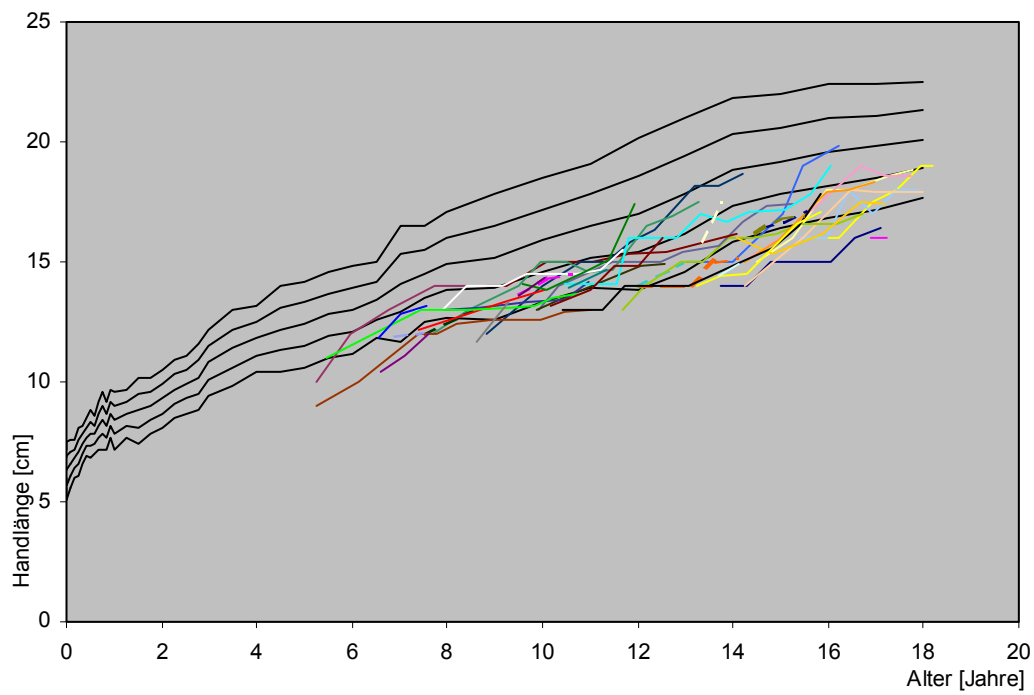
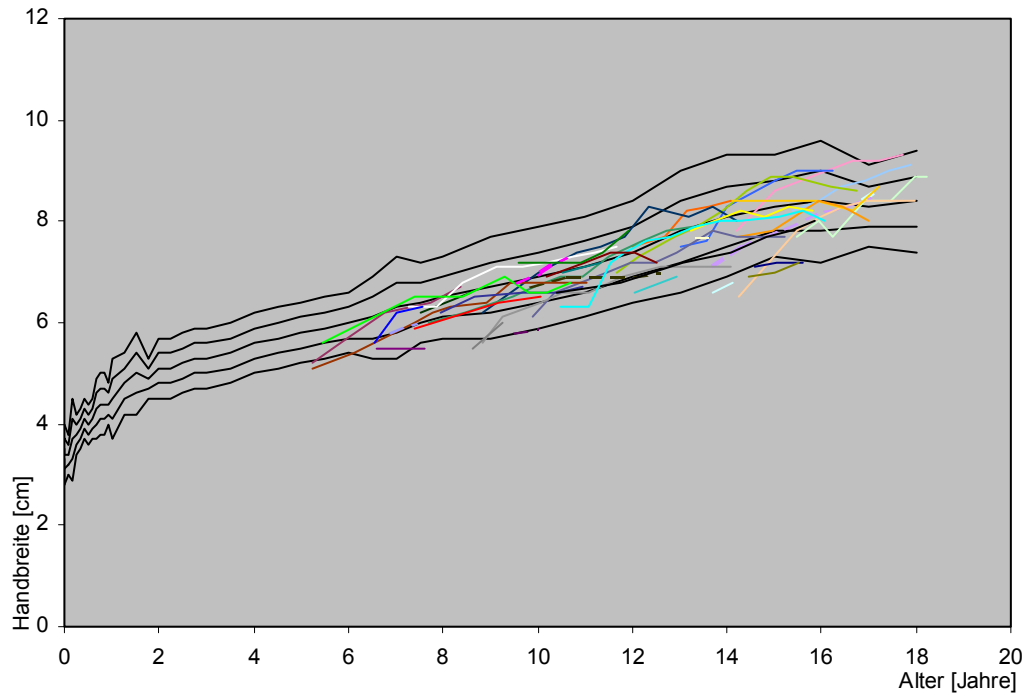
Zu allen weiteren Therapiezeitpunkten liegen bei den Knaben die Abweichungen der Breitenmaße signifikant über denen der Längenmaße und bis auf die Handlänge unterscheiden sich alle Akrenmaße signifikant von den Abweichungen der Körperhöhe. Die Verläufe der Mädchen gleichen denen der Knaben, bei den überwiegenden Messzeitpunkten sind die oben beschriebenen Unterschiede statistisch signifikant.

Die Abbildung 3.19 (Seite 60) und die Abbildung 3.20 (Seite 61) stellen das Akrenwachstum graphisch dar.

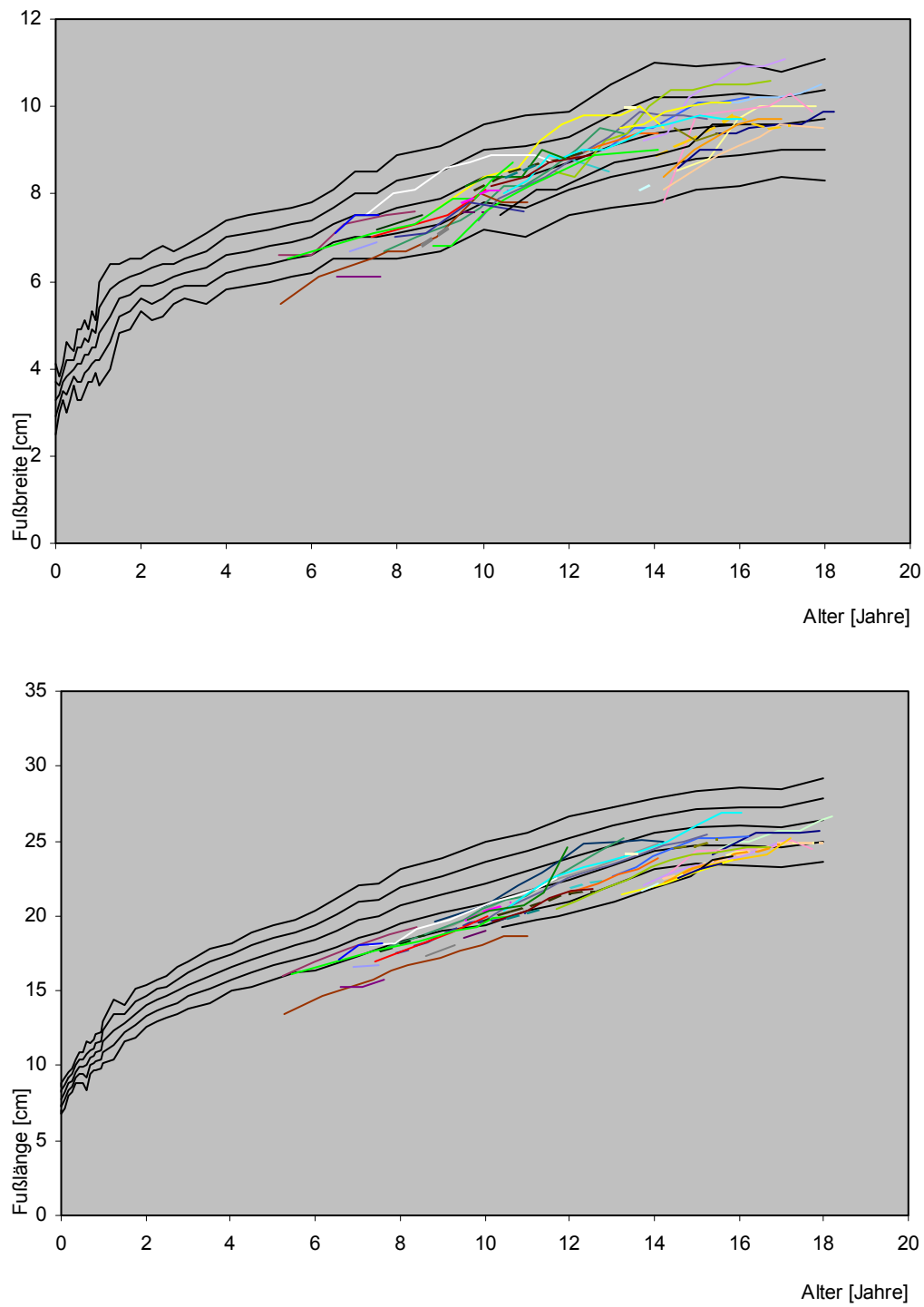
Abbildung 3.21 (Seite 62) veranschaulicht den Verlauf der mittleren Standarddeviationscores als 95%-Confidenzintervalldarstellung.

Zur Beurteilung des intraindividuellen Wachstums werden die intraindividuellen Veränderungen der Standarddeviationscores betrachtet. Mit der einfaktoriellen Varianzanalyse lässt sich bei den Knaben ein signifikanter Anstieg ( $p < 0,001$ ) der ipsativen Werte für alle vier Parameter nachweisen, was einem Aufholwachstum gleichzusetzen ist. Bei den Mädchen besteht bis auf die Handlänge ebenfalls ein tendenzieller Anstieg der ipsativen Werte, jedoch weitaus weniger kontinuierlich und ohne statistische Signifikanz (Abbildung 3.22; Seite 63).

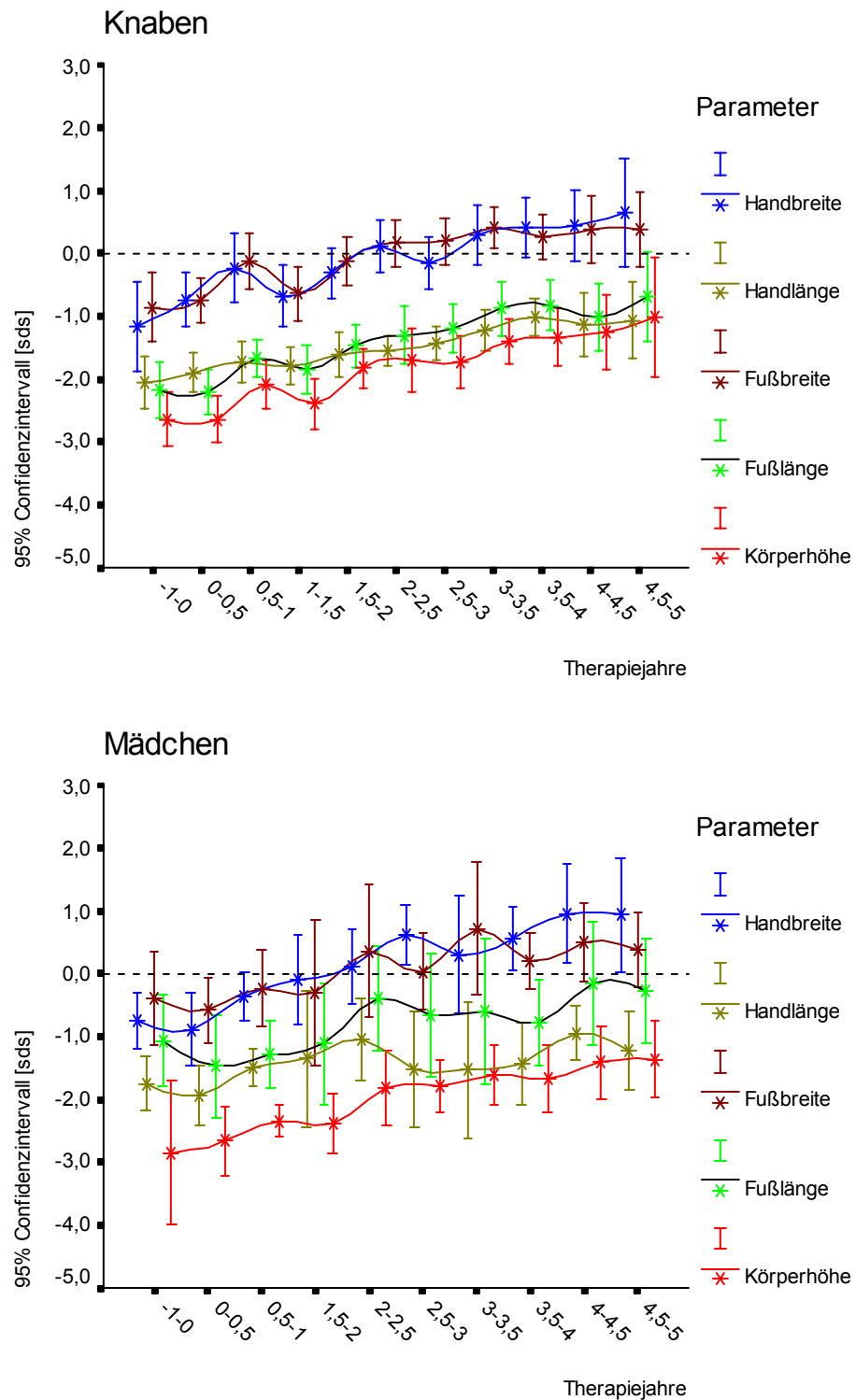
Die relativen Veränderungen der Standarddeviationscores der Akren bezogen auf die Veränderungen der Körperhöhe desselben Patienten zeigen bei beiden Geschlechtern über den gesamten Therapieverlauf keine signifikanten Unterschiede (einfaktorielle Varianzanalyse mit ipsativen Werten, Abbildung 3.24; Seite 65). Die Akren wachsen gleichsinnig mit der Körperlänge und die vor Therapiebeginn verschobenen Relationen bleiben bestehen (Abbildung 3.23; Seite 64).



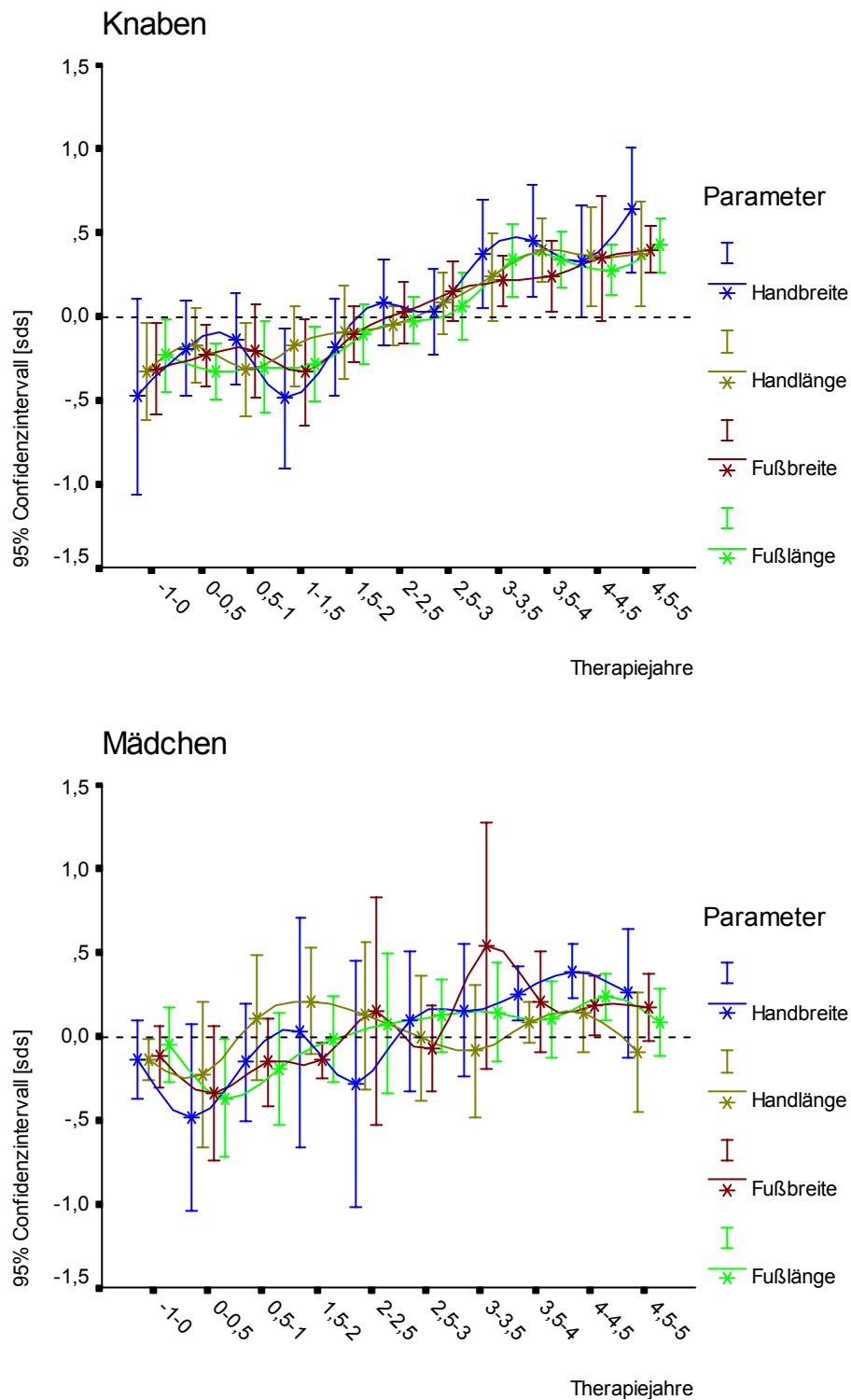
**Abb. 3.19:** Individuelle Wachstumskurven von Handbreite und -länge der Knaben unter Substitutionstherapie. n = 45. Vergleichswerte nach Wiesner, 1992.



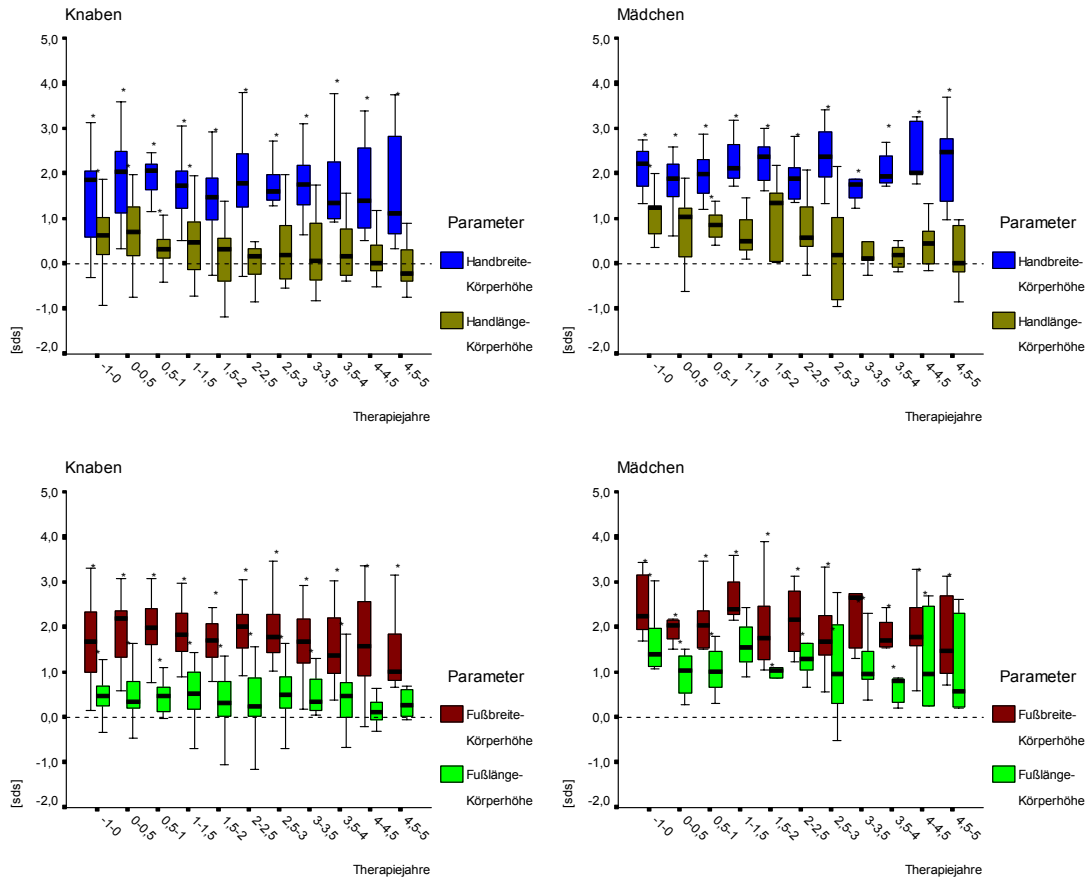
**Abb. 3.20:** Individuelle Wachstumskurven von Fußbreite und Fußlänge der Knaben unter Substitutions-therapie. n= 45. Vergleichswerte nach Wiesner, 1992.



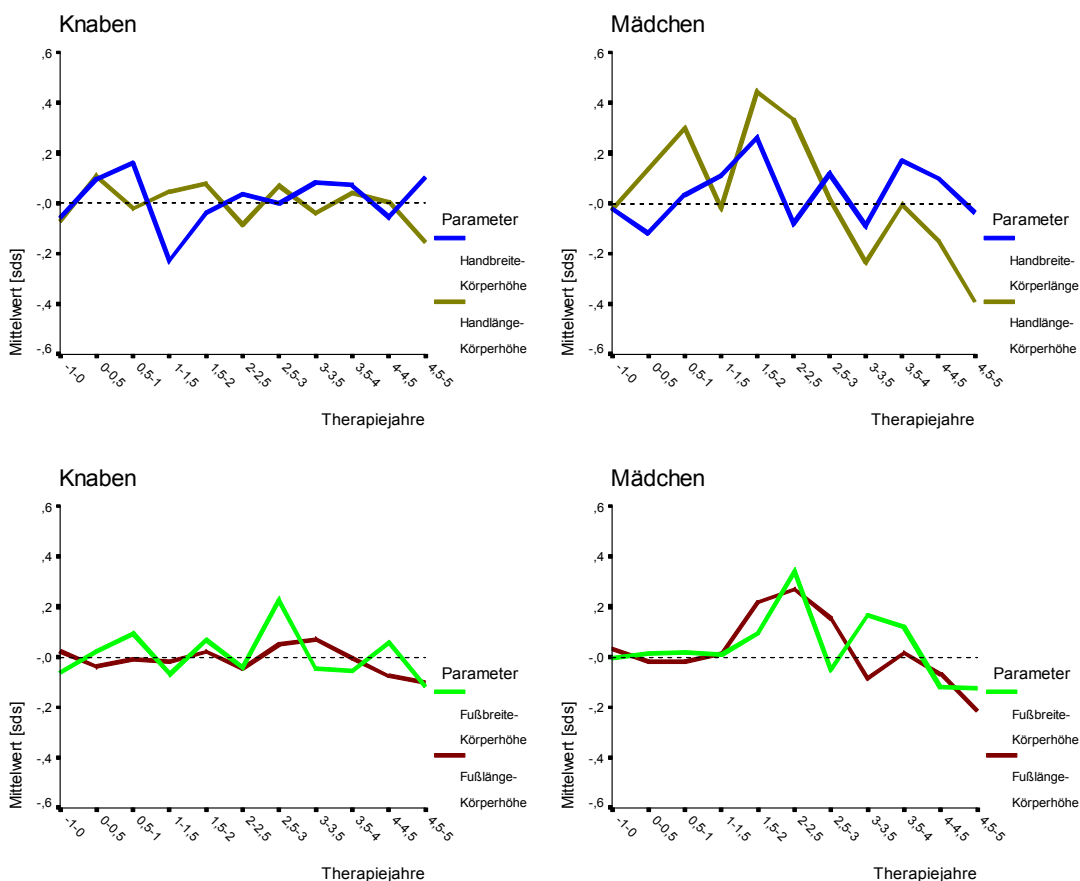
**Abb. 3.21:** 95%-Confidenzintervalle der Standarddeviationscores von Handbreite und -länge, sowie Fußbreite und -länge in Abhängigkeit von der Therapiedauer. Knaben: n= 45; Mädchen: n = 17.



**Abb. 3.22:** 95%-Confidenzintervalle der mittleren ipsativen Werte (mittelwertkorrigierte intraindividuelle SDS Werte) von Handlänge und -breite, sowie Fußlänge und -breite in Abhängigkeit von der Therapiedauer. Knaben: n = 45; Mädchen: n = 17.



**Abb. 3.23:** Boxplotdarstellung; Körperproportionen, ausgedrückt als Differenzen der Standarddeviationscores von Handbreite und -länge zum Standarddeviationscore der Körperhöhe in Abhängigkeit von der Therapiedauer. \*signifikante Proportionsverschiebung,  $p=0,0001-0,05$ . Knaben:  $n = 45$ ; Mädchen:  $n = 17$ .



**Abb. 3.24:** Liniendiagramme; einfaktorielle Varianzanalyse mit ipsativen Werten, Veränderung der Mittelwerte der Differenzen der Standarddeviationscores von Handbreite, Handlänge, Fußbreite und der Fußlänge zum jeweiligen Standarddeviationscore der Körperhöhe (korrigiert um den intraindividuellen Mittelwert) in Abhängigkeit von der Therapiedauer. Knaben: n= 45; Mädchen: n= 17.

### 3.1.5 Kopflänge, Kopfbreite, Kopfumfang

Vor Therapiebeginn entspricht die mittlere Kopfbreite der Knaben mit 0,01 SDS dem altersbezogenen Mittelwert (Medianwert: 0,05 SDS), die der Mädchen liegt 0,43 Standardabweichungen unter dem Mittelwert (Medianwert: -0,40 SDS). Die mittleren Kopflängen und Kopfumfangsabweichungen der Knaben liegen mit -0,71 Standardabweichungen (Kopflänge) und -1,13 Standardabweichungen (Kopfumfang) im unteren Altersnormbereich. Bei den Mädchen beträgt die mittlere Kopflängenabweichung zu Therapiebeginn -0,48 SDS (Median: -0,29 SDS) und die mittlere Kopfumfangsabweichung -1,00 SDS (Median: -0,83 -SDS). Die Standarddeviationscores aller Kopfparameter unterscheiden sich signifikant vom Standarddeviationscore der Körperhöhe ( $p=0,000$ ). Bezieht man die Messwerte auf das Knochenalter, normalisiert sich zumindest bei den Knaben die vor Therapiebeginn beschriebene Disproportion zwischen Kopfgröße und Körperhöhe (mittlere/mediane Kopfbreite: 0,46/0,40 SDS, mittlere/mediane Kopflänge: -0,45/-0,57 SDS, mittlerer/medianer Kopfumfang: -0,62/-0,52 SDS). Bei den Mädchen zeigt sich auch bei

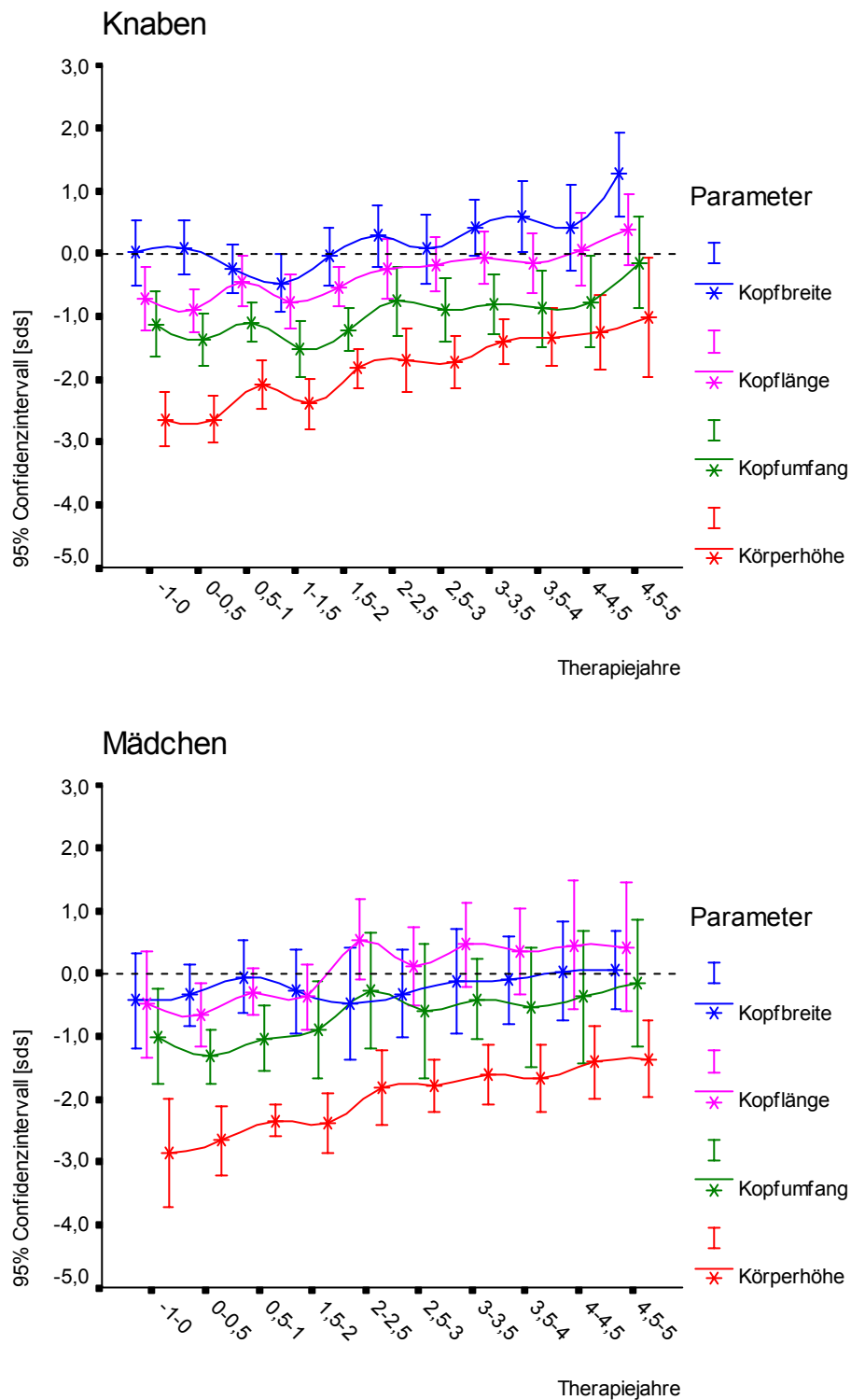
Zugrundelegung des Knochenalters bei Therapiebeginn ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,03$ ) zwischen den Kopfparametern und der Körperhöhe (mittlere/mediane Kopfbreite:  $-0,17$  SDS, mittlere/mediane Kopflänge:  $-0,25/-0,15$  SDS, mittlerer/medianer Kopfumfang:  $-0,42/-0,50$  SDS).

Zu allen weiteren Therapiezeitpunkten besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Kopfbreiten- bzw. Kopflängenstandarddeviationscores und denen der Körperhöhe ( $p < 0,001$  bei den Knaben,  $p < 0,05$  bei den Mädchen). Für den Kopfumfang der Knaben gilt das nur für die ersten 3,5 Therapiejahre, bei den Mädchen besteht über den gesamten Therapieverlauf ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,01$ ). Die Abbildung 3.25 (Seite 67) gibt einen Überblick über die Veränderungen der Standarddeviationscores in Abhängigkeit von der Therapiedauer.

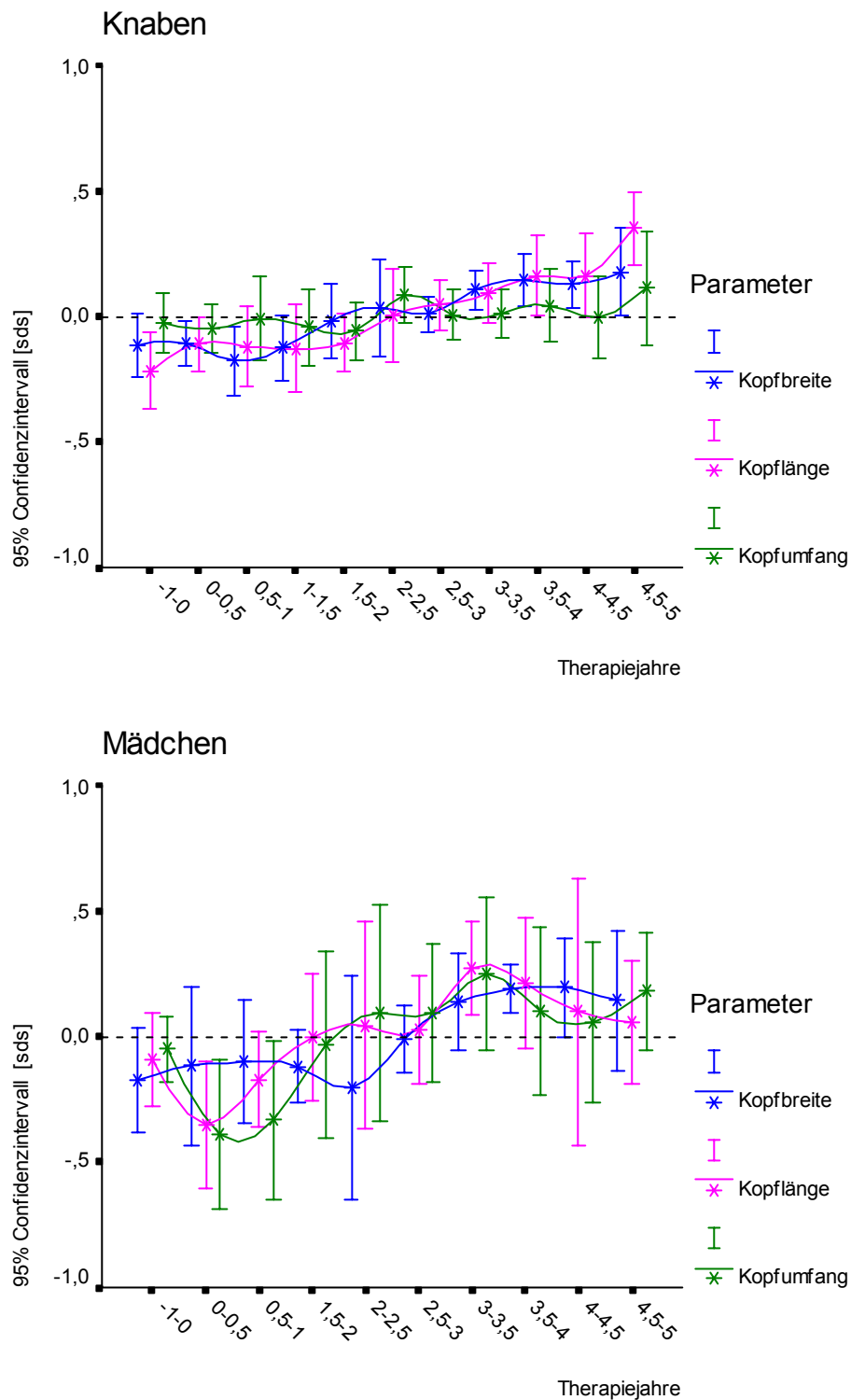
Betrachtet man die Kopfform, so fällt bei den Knaben auf, dass die Köpfe relativ zu ihrer Länge etwas breiter zu sein scheinen. Der Unterschied der Mittelwerte ist jedoch nicht signifikant. Bei den Mädchen liegen die Mittelwerte für Kopfbreite und -länge noch dichter zusammen.

Die zur Beurteilung des intraindividuellen Wachstums gebildeten Differenzen der Standarddeviationscores von Kopfbreite- und -länge zum Patienten bezogenen Mittelwert zeigen bei beiden Geschlechtern eine statistisch signifikante Zunahme ( $p < 0,001$  bei den Jungen,  $p < 0,05$  bei den Mädchen), so dass von einem relativen Aufholwachstum gesprochen werden kann. Das Kopfumfangswachstum scheint bei den Knaben über den gesamten Therapieverlauf, bei den Mädchen ab dem 18. Therapiemonat relativ perzentilenkonform einherzugehen, statistisch signifikante Veränderungen der genannten Differenzen sind nicht nachweisbar (vergleiche auch Abbildung 3.26; Seite 68).

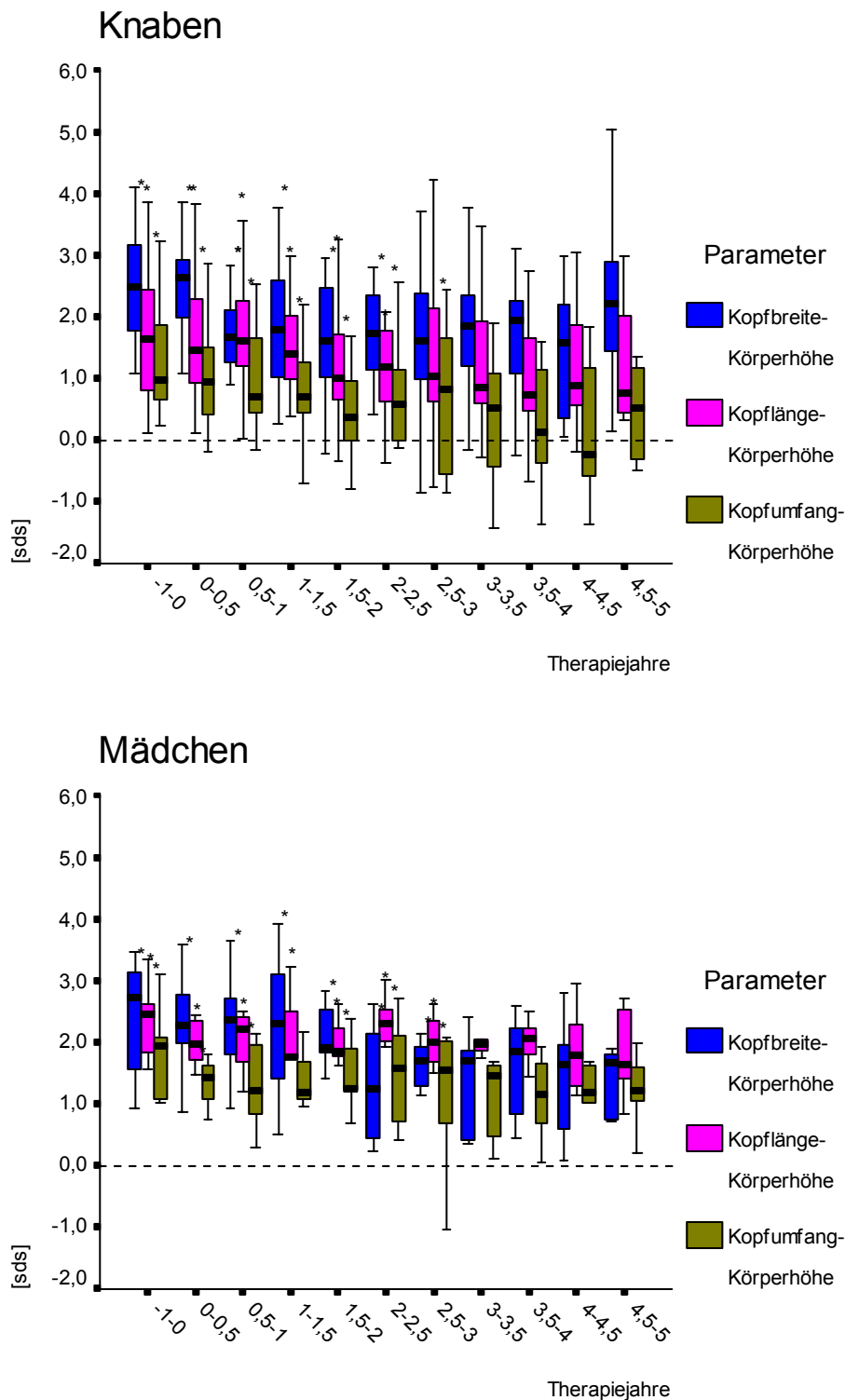
Mit der zur Beurteilung der Körperhöhen-Kopfproportion durchgeführten Varianzanalyse ist besonders für die Knaben eine signifikante Abnahme ( $p < 0,001$ ) der ipsativen Werte (mittelwertkorrigierte, intraindividuelle Differenzen zwischen den einzelnen Kopfparametern und der Körperhöhe über die Therapiedauer) nachweisbar. Verglichen mit der Wachstumsgeschwindigkeit der Körperhöhe scheint die der Kopfparameter deutlich langsamer zu sein. Die vor Therapiebeginn bestehende Proportionsverschiebung im Sinne zu großer (d.h. zu langer und breiter) Köpfe relativiert sich im Verlauf. Ein endgültiger Ausgleich wird jedoch nicht erreicht (Abbildung 3.28; Seite 70). Bei den Mädchen bestehen keine signifikanten Zu- oder Abnahmen der genannten Differenzen, sicherlich auch bedingt durch die deutlich geringeren Fallzahlen.



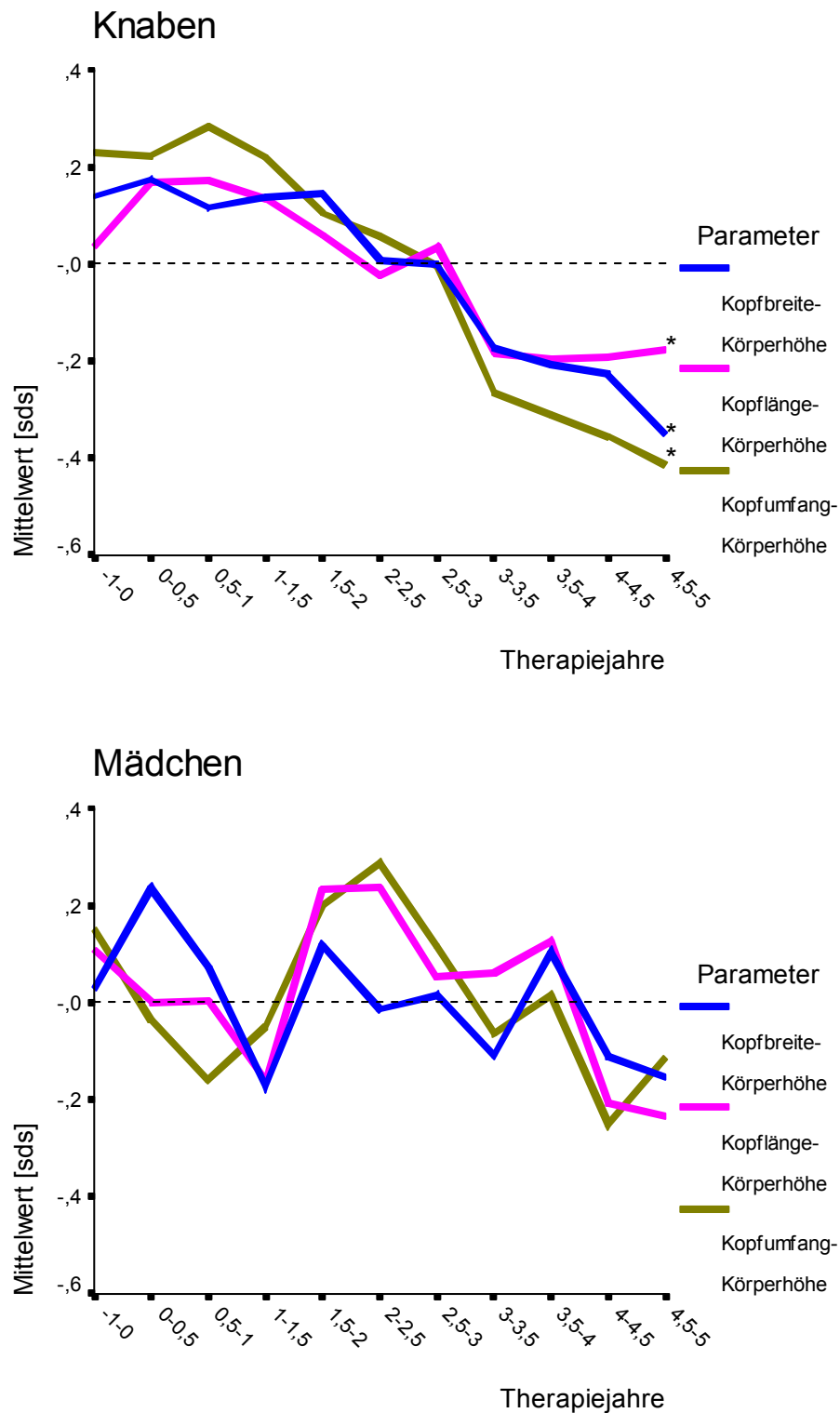
**Abb. 3.25:** 95%-Confidenzintervalle der Standarddeviationscores von Kopfbreite und -länge, sowie Kopfumfang in Abhängigkeit von der Therapiedauer. Knaben:  $n = 45$ ; Mädchen:  $n = 17$ .



**Abb. 3.26:** 95%-Confidenzintervalle der mittleren ipsativen Werte (mittelwertkorrigierte intraindividuelle SDS Werte) von Kopflänge und -breite, sowie Kopfumfang in Abhängigkeit von der Therapiedauer. Knaben: n = 45; Mädchen: n = 17.



**Abb. 3.27:** Boxplotdiagramm; Körperproportionen in Abhängigkeit von der Therapiedauer, ausgedrückt als Differenz der Standarddeviationscores von Kopflänge, Kopfbreite und Kopfumfang zum Standarddeviationscore der Körperhöhe; \*signifikante Proportionsverschiebung,  $p=0,00-0,05$ .  
Knaben:  $n=45$ ; Mädchen:  $n=17$ .



**Abb. 3.28:** Liniendiagramme; einfaktorielle Varianzanalyse mit ipsativen Werten, Veränderung der Mittelwerte der Differenzen der Standarddeviationscores von Kopfbreite, Kopflänge und Kopfumfang zum Standarddeviationscore der Körperhöhe (korrigiert um den intraindividuellen Mittelwert) in Abhängigkeit von der Therapiedauer; \*signifikante Abnahme der Mittelwerte,  $p = 0,0001$ . Knaben:  $n = 45$ ; Mädchen:  $n = 17$ .

### 3.1.6 Brustumfang, Taillenumfang, Hüftumfang

Vor Therapiebeginn unterscheiden sich die Standardabweichungen aller drei Umfangsmaße bei beiden Geschlechtern signifikant ( $p=0,000-0,004$ ) von der Körperhöhenabweichung.

Verglichen mit den anderen Umfangsmaßen zeigt der Hüftumfang vor Therapiebeginn bei beiden Geschlechtern mit -2,06 SDS bei den Knaben (Median: -1,94 SDS) und -1,55 SDS (Median: -1,44 SDS) bei den Mädchen die größte Abweichung vom Altersmittelwert. Der Unterschied zu den beiden anderen Parametern (mittlerer/medianer Brustumfang der Knaben: -0,98/-0,69 SDS, Mädchen: -0,69/-0,73 SDS; mittlerer/medianer Taillenumfang Knaben: -1,19/-1,26, Mädchen: -0,55/-0,60 SDS) ist für beide Geschlechter signifikant ( $p=0,000-0,034$ ). Bezogen auf das Knochenalter liegen bei den Knaben die Standardabweichungen der Umfangsmaße annähernd im Normalbereich (mittlerer/medianer Brustumfang: +0,30/+0,35 SDS; mittlerer/medianer Taillenumfang: -0,38/-0,41 SDS; mittlerer/medianer Hüftumfang: -0,30/-0,55 SDS). Dagegen bleibt bei den Mädchen die beschriebene Disproportion zur Körperhöhe auch bei Zugrundelegung des Knochenalters als Bezugsgröße in etwas geringerer Ausprägung bestehen (mittlerer/medianer Brustumfang: +0,51/-0,5 SDS; mittlerer/medianer Taillenumfang: +0,09/-0,24 SDS; mittlerer/medianer Hüftumfang: -0,38/-1,01 SDS).

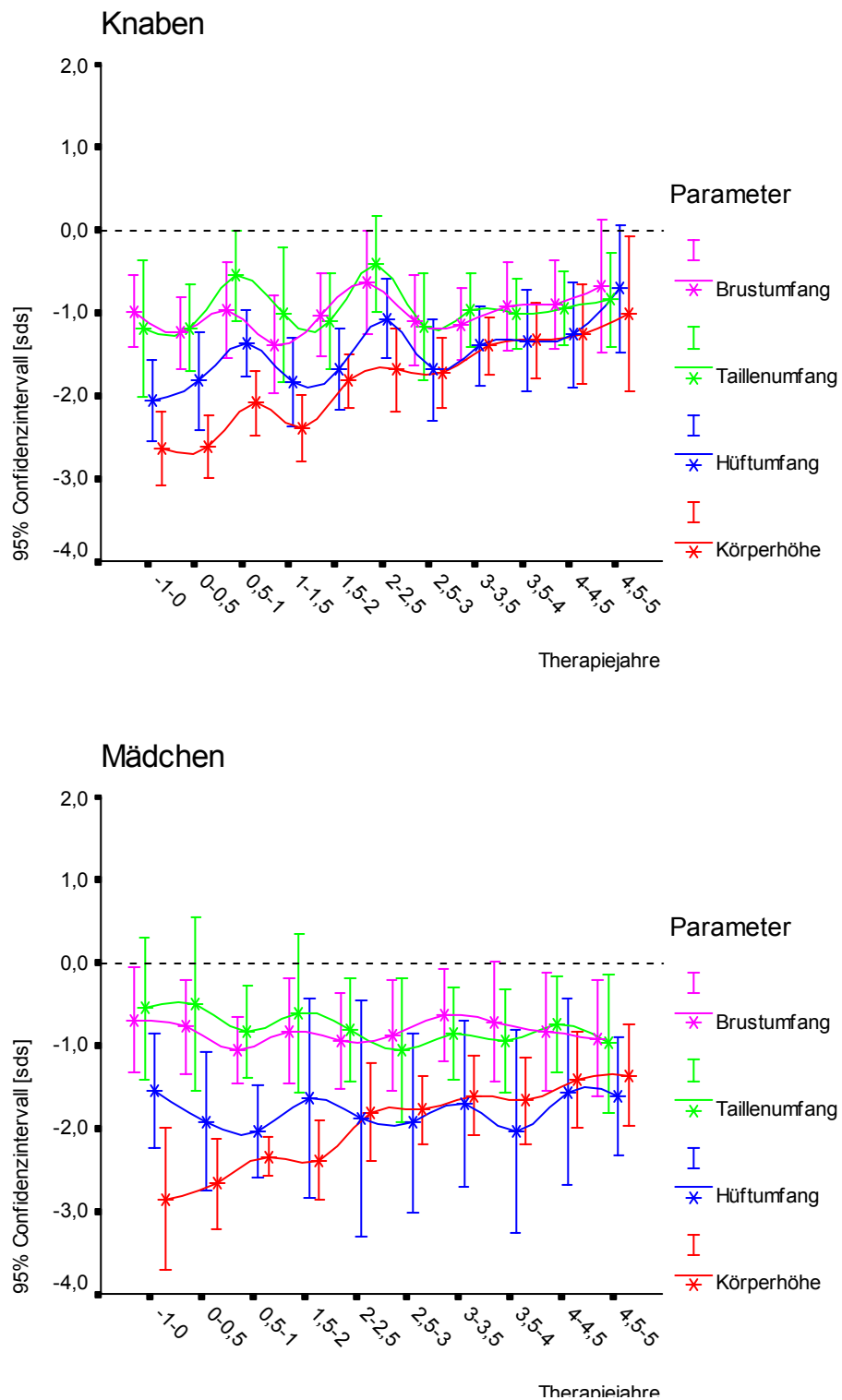
Abbildung 3.29 (Seite 73) stellt die beschriebenen Relationen der Umfänge vor und unter der Therapie als 95% Confidenzintervalle des Mittelwertes in Abhängigkeit von der Therapiedauer und im Vergleich zur Körperhöhe graphisch dar.

Für die Beurteilung der mittleren Zuwachsraten werden die ipsativen Werte (Differenz der einzelnen Standarddeviationscores zum intraindividuellen Mittelwert) in Abhängigkeit von der Therapiedauer untersucht. Die Abbildung 3.30 (Seite 74) stellt den Verlauf der errechneten Werte als 95%-Confidenzintervalle der Mittelwerte dar.

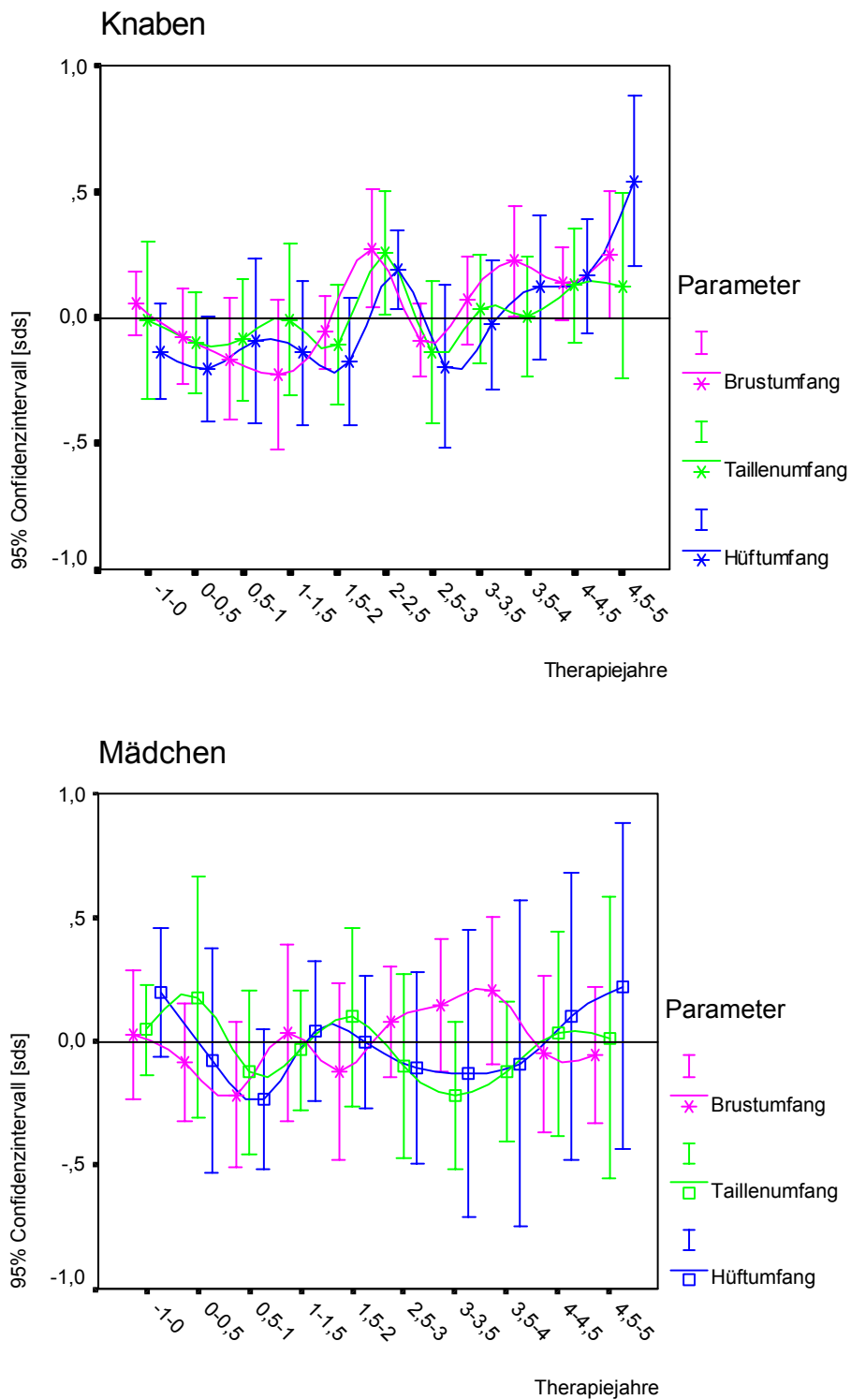
Die Steigung der Kurven entspricht der relativen Zunahme bzw. Abnahme der Standarddeviationscores unter der Therapie. Für alle Parameter beider Geschlechter zeigt sich ein flacher Kurvenverlauf mit sehr großen Confidenzintervallen. Das heißt, dass für diese Parameter eine außerordentlich hohe intraindividuelle Schwankungsbreite besteht. Ausschließlich für den Hüftumfang ist eine statistisch signifikante Zunahme ( $p=0,013$ ) der SDS-Werte in Abhängigkeit von der Therapiedauer (Aufholwachstum) nachweisbar.

Durch unterschiedliche Zuwachsraten der Umfangsmaße im Vergleich zur Körperhöhe verschieben sich die Proportionen in Abhängigkeit von der Therapiedauer. Vor Therapiebeginn haben die Kinder für ihre Körperhöhe zu große Stammumfänge. In Abhängigkeit von der Behandlungsdauer normalisiert sich die Relation (Abbildung 3.31; Seite 75). Statistisch wird dieser Sach-

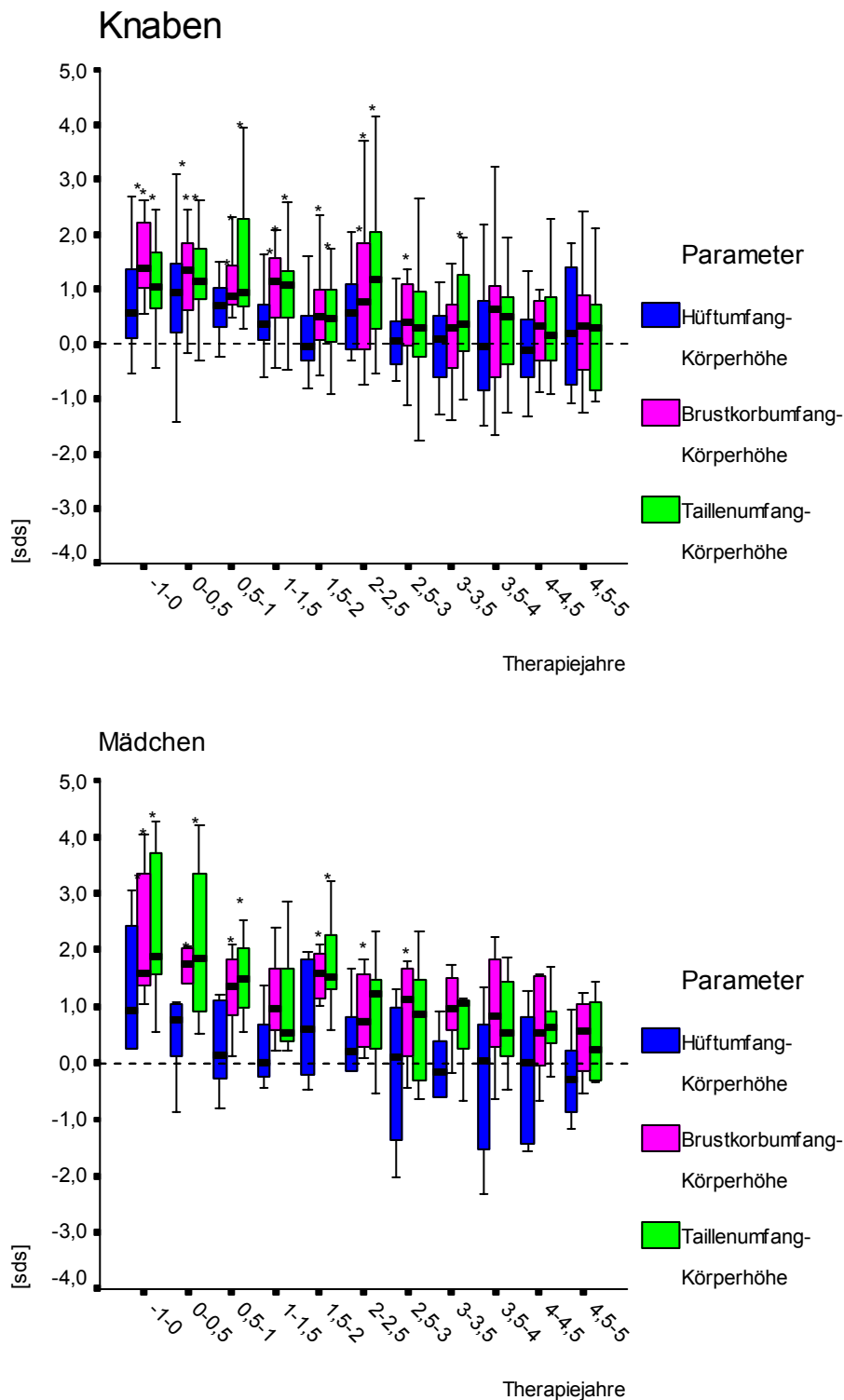
verhalt bei den Knaben in einer signifikanten Abnahme der ipsativen Werte belegt ( $p < 0,001$  für den Taillen-,  $p < 0,01$  für den Hüft- und  $p < 0,05$  für den Brustkorbumfang) (Abbildung 3.32; Seite 76). Die ipsativen Werte der Mädchen zeigen ebenfalls eine abfallende Tendenz, jedoch ohne statistische Signifikanz. Bei beiden Geschlechtern fällt auf, dass sich Hüft- und Taillenumfang fast übereinstimmend verändern (nahezu deckungsgleiche Kurven, Abbildung 3.2; Seite 39).



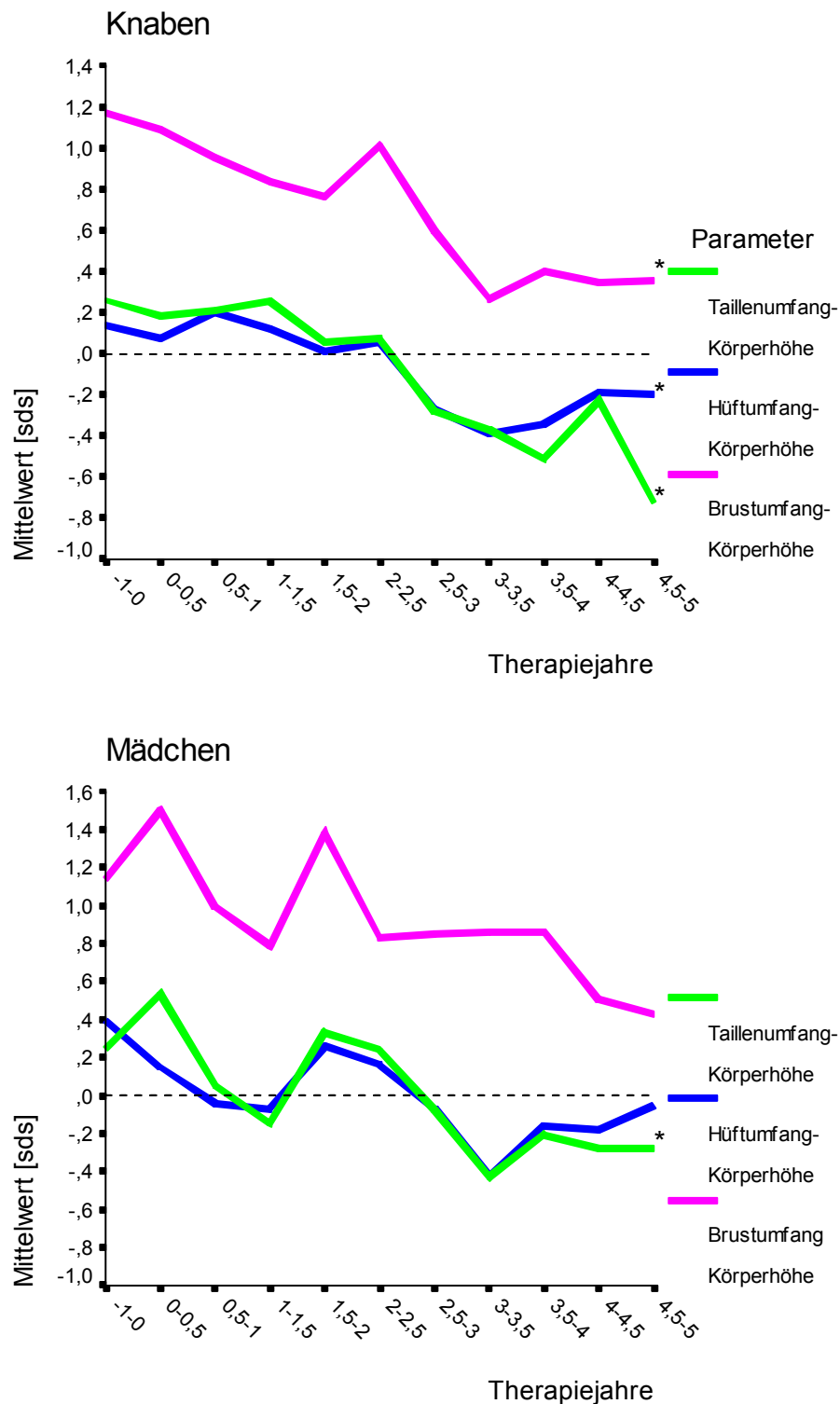
**Abb. 3.29:** 95%-Confidenzintervalle der Standarddeviationscores von Brust-, Taillen- und Hüftumfang in Abhängigkeit von der Therapiedauer. Knaben:  $n = 45$ ; Mädchen:  $n = 17$ .



**Abb. 3.30:** 95%-Confidenzintervalle der mittleren ipsativen Werte (mittelwertkorrigierte intraindividuelle SDS Werte) von Brust-, Taillen- und Hüftumfang in Abhängigkeit von der Therapiedauer. Knaben: n = 45; Mädchen: n = 17.



**Abb. 3.31:** Boxplotdiagramme; Körperproportionen in Abhängigkeit von der Therapiedauer, ausgedrückt als Differenz der Standarddeviationscores des Taillenumfanges, des Brustkorbumfanges und des Hüftumfangs zum Standarddeviationscore der Körperhöhe; \*signifikante Proportionsverschiebung,  $p=0,00-0,05$ . Knaben:  $n= 45$ ; Mädchen:  $n = 17$ .



**Abb. 3.32:** Liniendiagramme; einfaktorielle Varianzanalyse mit ipsativen Werten, Veränderung der Mittelwerte der Differenzen der Standarddeviationscores des Brustkorbumfanges, des Taillenumfanges und Hüftumfangs zum Standarddeviationscore der Körperhöhe (korrigiert um den intraindividuellen Mittelwert) in Abhängigkeit von der Therapiedauer; \*signifikante Abnahme der Mittelwerte,  $p=0,004-0,033$ . Knaben:  $n=45$ ; Mädchen:  $n=17$ .

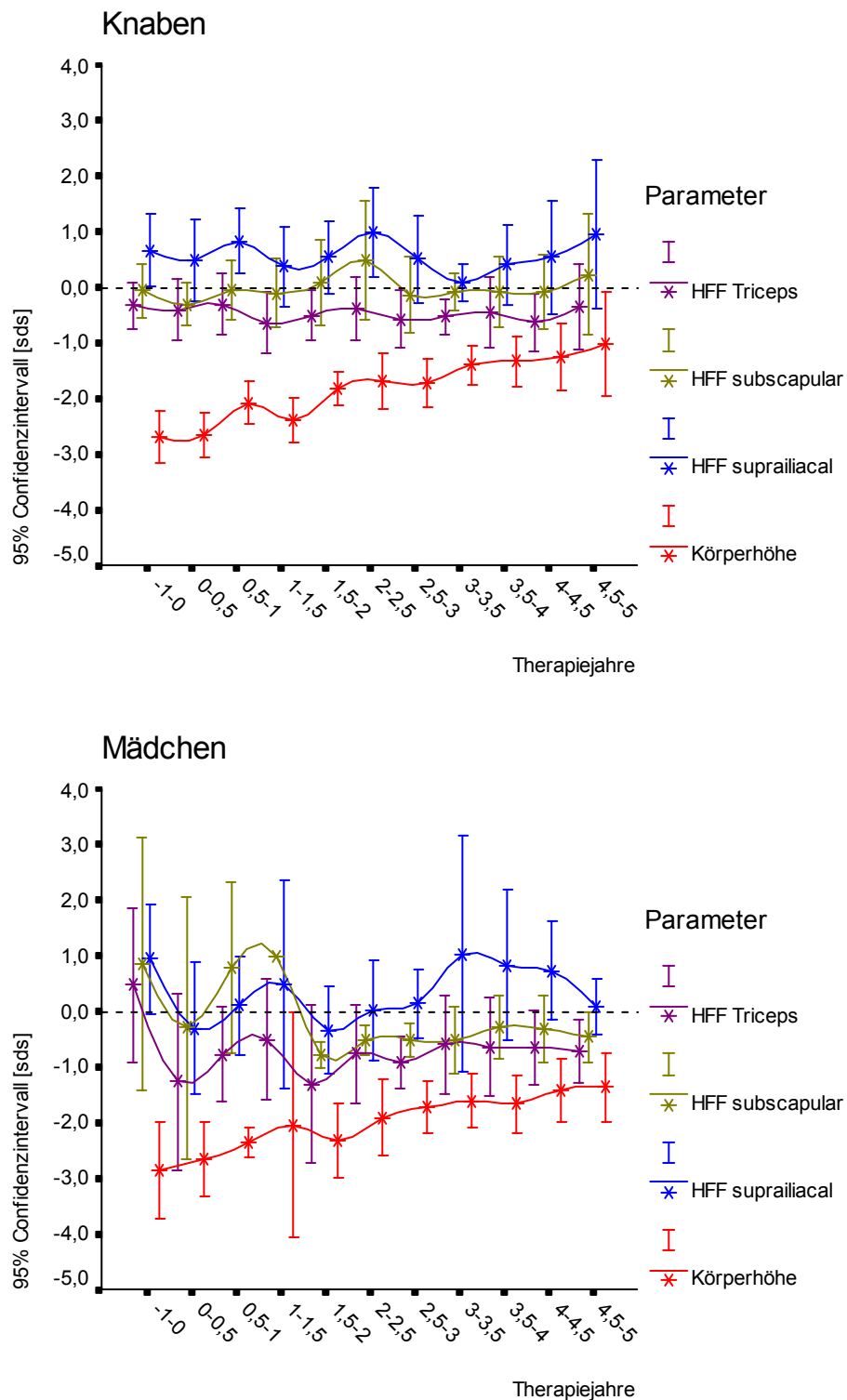
### 3.1.7 Hautfettfalten: Triceps, Subscapular, Suprailiacal

Bei beiden Geschlechtern ist die Varianz der Fettfalten erheblich größer als die der übrigen untersuchten Parameter. Die Median- und Mittelwerte differieren stärker. Vor Therapiebeginn entspricht die mittlere subscapulare Hautfettfaltendicke der Knaben der Altersnorm (Mittelwert: -0,1 SDS, Median: -0,29 SDS), während die Hautfettfalten des Triceps im Mittel -0,34 (Median: -0,35) und die suprailiacale Hautfettfalte 0,67 (Median: 0,5) Standardabweichungen unter bzw. über dem Altersmittelwert liegen. Bei den Mädchen weicht die Hautfettfalte des Triceps mit 0,47 SDS (Median: 0,55), die subscapulare Hautfettfalte im Mittel 0,85 SDS (Median: 0,30) und die suprailiacale Hautfettfalte mit 0,95 SDS (Median: 0,98) vom Altersmittelwert ab. Auf das Knochenalter bezogen ändern sich die Standarddeviationscores für die Hautfettfalten nur geringfügig (mittlere/mediane Hautfettfaltendicke des Triceps: -0,23/-0,33 SDS; mittlere/mediane subscapulare Hautfettfaltendicke: 0,19/0,00 SDS, mittlere/mediane suprailiacale Hautfettfaltendicke: 0,91/0,5 SDS). Dagegen liegen die mittleren und medianen Standarddeviationscores der Hautfettfalten der Mädchen (bezogen auf das Knochenalter) deutlich oberhalb des altersentsprechenden Mittelwertes (mittlere/mediane Hautfettfaltendicke des Triceps: 0,79/0,80 SDS; mittlere/mediane subscapulare Hautfettfaltendicke: 0,97/0,50 SDS, mittlere/mediane suprailiacale Hautfettfaltendicke: 1,34/1,43 SDS).

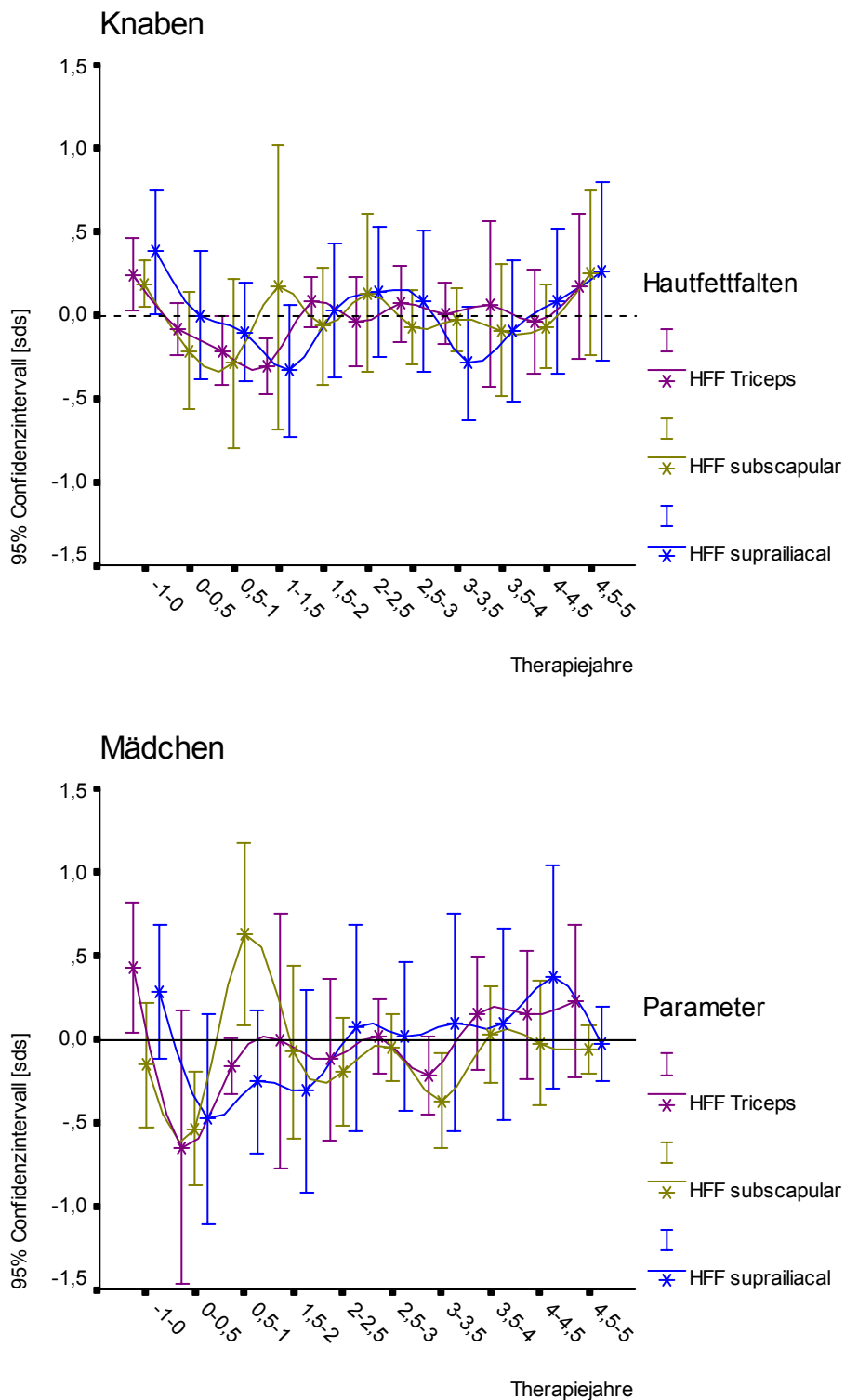
Die zur Beurteilung der intraindividuellen Veränderungen der Hautfettfalten in Abhängigkeit der Therapiedauer gebildeten ipsativen Werte zeigen für beide Geschlechter und alle Hautfettfalten keine signifikanten Veränderungen, das heißt die relative (auf die Altersnorm bezogene) Hautfettfaltendicke bleibt unter der Therapie gleich. Die entsprechenden Mittelwertkurven ondulieren um die Nulllinie (Abbildung 3.34; Seite 79).

Bezieht man die Messwertveränderungen auf die Körperhöhenveränderung in der gleichen Zeit, so ergeben sich besonders bei den Knaben statistisch signifikante Relationsverschiebungen, das heißt das Aufholwachstum geht nicht mit einer auf die Körperhöhe bezogenen relativen Veränderung der Fettfaltendicke einher. In der durchgeführten Varianzanalyse nehmen die mittleren ipsativen Werte aller Parameter signifikant ab ( $p < 0,01$ ). Das Längenwachstum geht also mit einer relativen Abnahme der Körperfettmasse einher.

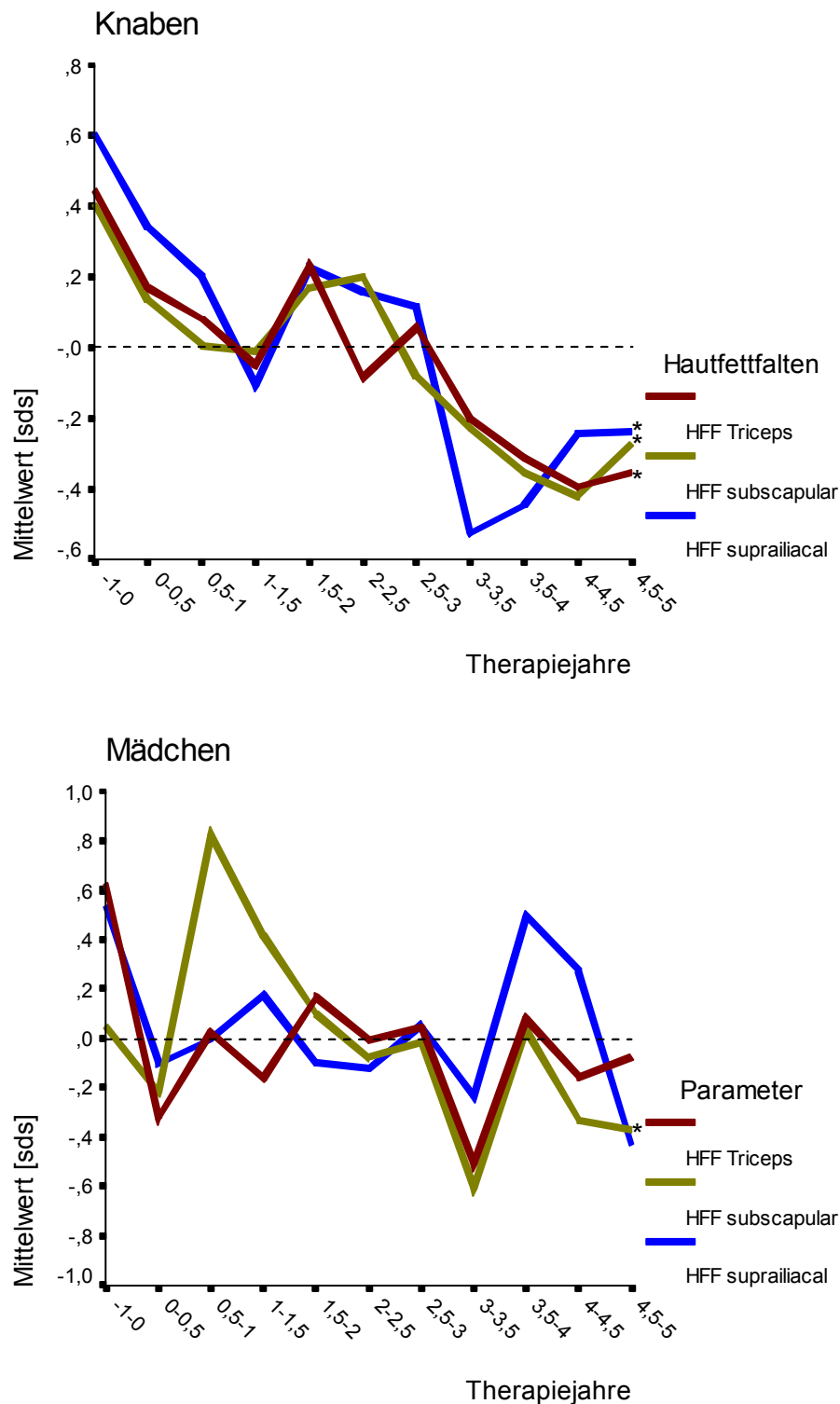
Bei den Mädchen ist die relative Abnahme der Körperfettmasse weniger deutlich erkennbar. Sicherlich auch bedingt durch die kleinen Fallzahlen und die hohe interindividuelle Variabilität lassen sich keine statistisch signifikanten Veränderungen nachweisen.



**Abb. 3.33:** 95%-Confidenzintervalle der mittleren Standarddeviationscores der Hautfettfalten des Triceps, subscapular, suprailiacal in Abhängigkeit von der Therapiedauer. Knaben: n = 45; Mädchen: n = 17.



**Abb. 3.34:** 95%-Confidenzintervalle der mittleren ipsativen Werte (mittelwertkorrigierte intraindividuelle SDS Werte) der Hautfettfalten in Abhängigkeit von der Therapiedauer. Knaben: n = 45; Mädchen: n = 17.

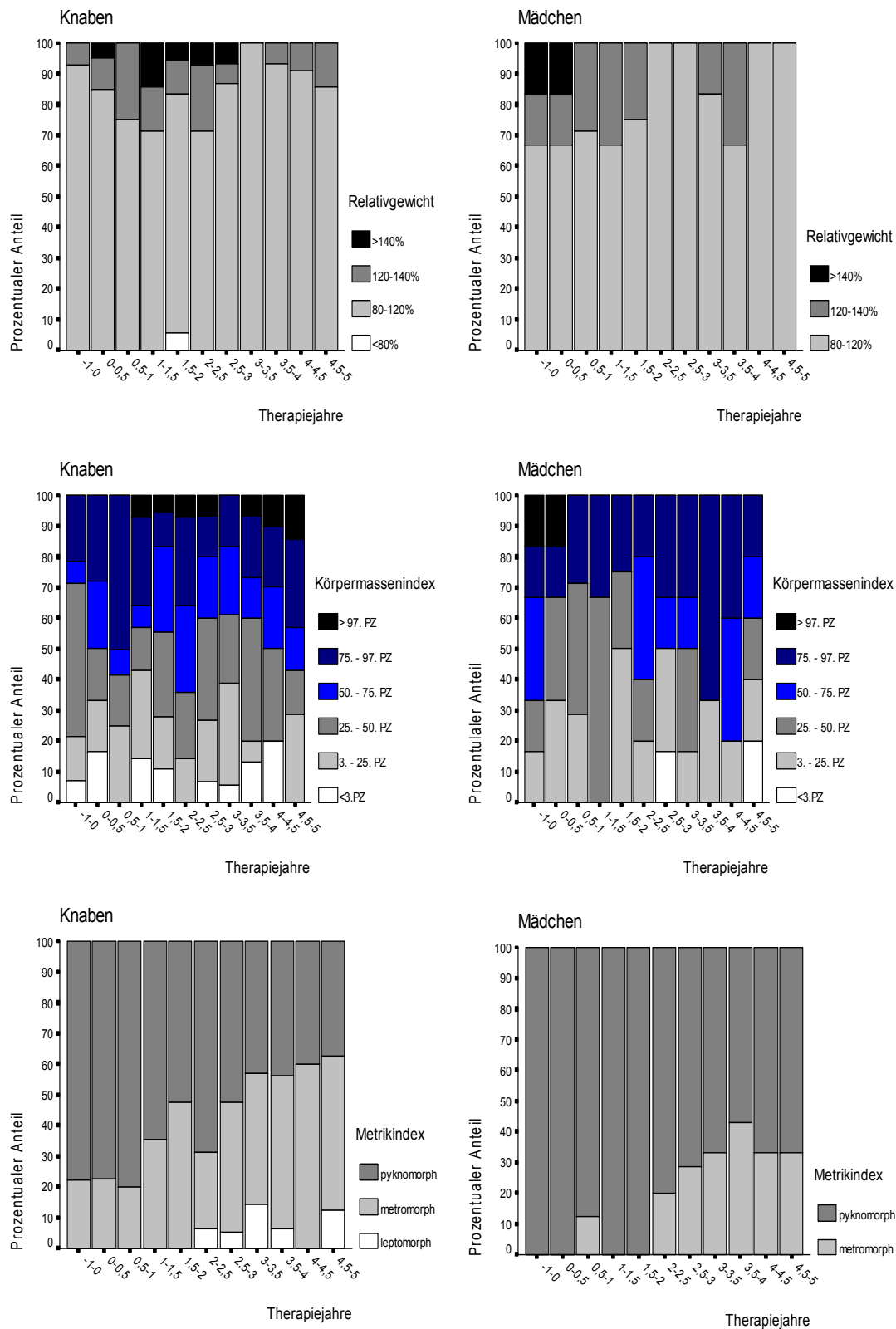


**Abb. 3.35:** Liniendiagramme; einfaktorielle Varianzanalyse mit ipsativen Werten, Veränderung der Mittelwerte der Differenzen der Hautfettfalten von Triceps, subscapular und suprailliacal zum Standarddeviationscore der Körperhöhe (korrigiert um den intraindividuellen Mittelwert) in Abhängigkeit von der Therapiedauer; \*signifikante Abnahme der Mittelwerte,  $p < 0,01$ .  
Knaben:  $n = 45$ ; Mädchen:  $n = 17$ .

### 3.1.8 Relativgewicht (RBW), Körpermassenindex (KMI), Metriindex

Für die Beurteilung der Gewichtsentwicklung werden die errechneten Parameter Relativgewicht, Körpermassenindex und Metriindex herangezogen (siehe auch Kapitel 2.2). Zur besseren Vergleichbarkeit erfolgt für alle drei Parameter eine Gruppenteilung. Das Relativgewicht wird unterschieden in Untergewicht (RBW<80%), Normalgewicht (RBW 80-120%), Übergewicht (RBW 120-140%) und starkem Übergewicht (RBW>140%). Die Angabe des Körpermassenindex erfolgt zur besseren Altersvergleichbarkeit in Perzentilen. Beim Metriindex wird zwischen den drei durch den Index definierten Körperbautypen (lepto-, metro- und pyknomorph) differenziert. Vor Therapiebeginn liegen 93% der Jungen und 83% der Mädchen mit ihrem Relativgewicht und ihrem Körpermasseindex im Normalbereich. Alle Mädchen und 78% der Jungen haben vor Therapiebeginn einen pyknomorphen Körperbau.

Das Relativgewicht ist eine altersunabhängige Größe, so dass hier nach dem bekannten Verfahren die Differenzen zwischen Relativgewicht zu einem bestimmten Therapiezeitpunkt und dem intraindividuellen Mittelwert aller Relativgewichtsberechnungen desselben Patienten gebildet wurden. Anhand der erhaltenen ipsativen Werte erfolgt die Durchführung der einfaktorielle Varianzanalyse. Um das gleiche Verfahren auch für die anderen beiden Parameter anwenden zu können, wurden die drei Körperbautypen sowie die Perzentilenbereiche des Körpermassenindex zu numerischen Variablen umkodiert. Die Varianzanalyse prüft die Mittelwertveränderungen über den Therapiezeitraum nach ihrer statistischen Signifikanz. Relativgewicht und Körpermassenindex scheinen sich intraindividuell bei beiden Geschlechtern nicht signifikant in eine Richtung zu verändern. Bei fast allen Kindern bleibt das Relativgewicht in den oben angegebenen Bereichen konstant, die Schwankungen beim Körpermassenindex sind etwas stärker, elf Knaben zeigen Perzentilensprünge nach oben, sieben nach unten. Der prozentuale Anteil metro- und leptomorpher Körperbautypen steigt in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer bei beiden Geschlechtern an. Nach 3,5 Therapiejahren sind nur noch 44% der Knaben (vor Therapiebeginn: 78%) und 67% der Mädchen (vor Therapiebeginn: 100%) pyknomorph.



**Abb. 3.36:** Balkendiagramm, Relativgewichtsklassen, Körpermassenindexperzentilen und Metrikindex. Prozentuale Verteilung der einzelnen Kategorien in Abhängigkeit von der Therapiedauer.

## 3.2 Organischer Wachstumshormonmangel

### 3.2.1 Patientencharakteristik

Insgesamt wurden 19 Patienten mit organischem Wachstumshormonmangel vermessen. Entsprechend der Klassifikation nach Ranke (Tabelle 5; Seite 34) werden zwei Untergruppen unterschieden:

- Kongenitale (angeborene) organische Ursachen
- Erworbene organische Ursachen.

Da sich die kongenitalen Formen in vielen Kriterien von den erworbenen Formen des Wachstumshormonmangels unterscheiden, wird auch in dieser Arbeit zwischen den Untergruppen differenziert (siehe auch Kapitel 2.7).

Die Gruppe kongenitaler Wachstumshormonmangel mit einer organischen Ursache umfasst vier Knaben und fünf Mädchen. Bei drei der Knaben liegt dem Wachstumshormonmangel eine hypophysäre-diencephale Fehlbildung zugrunde. Der vierte Junge und vier der fünf Mädchen mit kongenitalem Wachstumshormonmangel sind Geschwister mit genetischem hypothalamischen Wachstumshormonmangel. Bei dem fünften Mädchen besteht der dringende Verdacht eines partiellen, eventuell heterozygoten Defektes des GH-Rezeptors. Alle Kinder wurden vor Therapiebeginn vermessen, für zwei Knaben existieren Langzeitverläufe über fünf Jahre, bei den anderen zwei sind die Verläufe mit einem halben bzw. einem dreiviertel Jahr wesentlich kürzer. Sie werden nur für die Betrachtung der Ausgangssituation berücksichtigt. Die längste Beobachtungsdauer bei den Mädchen beträgt 2,5 Jahre und trifft für drei Mädchen zu, ein Mädchen wurde über 1,5 Jahre vermessen. Für ein Mädchen gibt es keinen Verlauf, so dass die Werte nur zur Betrachtung der Ausgangssituation herangezogen werden.

Die Gruppe der Kinder mit erworbenem organischen Wachstumshormonmangel besteht aus sechs Knaben und drei Mädchen. Alle Knaben und zwei Mädchen hatten einen hypophysären oder hypothalamischen Tumor, zwei Knaben waren an anderen intrakraniellen Tumor erkrankt und zwei Knaben, sowie ein Mädchen hatte eine extrakranielle Tumorthherapie erhalten (siehe auch Tabelle 5; Seite 34).

Zwei der Jungen sind vor Therapiebeginn vermessen worden, drei wurden erstmalig nach 2,5 Therapiemonaten, ein Junge wurde erstmalig nach einem Therapiejahr vermessen. Die längste Beobachtungsdauer betrug 5,3 Jahre, zwei Knaben wurden über drei und einer über 2,5 Jahre vermessen. Die Beobachtungszeiträume der anderen zwei Jungen sind mit einem halben Jahr und 1,3

Jahren relativ kurz. Alle drei Mädchen wurden vor Therapiebeginn vermessen, nur für ein Mädchen gibt es einen Langzeitverlauf über 2,5 Jahre.

Das mittlere Alter bei Therapiebeginn liegt bei den Kindern mit erworbenen Wachstumshormonmangel erwartungsgemäß mit 12  $\frac{3}{4}$  Jahren bei den Knaben und mit 15 Jahren bei den Mädchen deutlich über dem der Kinder mit kongenitalem Wachstumshormonmangel, die bei Therapiebeginn im Mittel 5  $\frac{1}{2}$  (Knaben) bzw. 9  $\frac{3}{4}$  (Mädchen) Jahre alt waren. In Tabelle 5 (Seite 34) werden die Daten zum Alter bei Therapiebeginn bzw. Erstvorstellung, sowie die Behandlungs- und Beobachtungsdauer in Abhängigkeit von der Ätiologie des Wachstumshormonmangels bereits zusammenfassend dargestellt.

Aufgrund der kleinen Gruppen und der Inhomogenität bezüglich des Vermessungszeitraum innerhalb der Gruppen werden im folgenden die Patienten mit Langzeitverläufen verglichen. Ausschließlich für die Situation vor Therapiebeginn erfolgt ein Gruppenvergleich, um mögliche charakteristische Körperproportionen zu erkennen.

### **3.2.2 Körperproportionen vor Therapiebeginn**

Der Körperbau der Kinder mit einem organisch bedingten Wachstumshormonmangel zeigt einige Charakteristika. Die Körperhöhe ist stets der am stärksten retardierteste Parameter. Im Median scheint bei den Knaben die Stammhöhe, bei den Mädchen die Beinlänge stärker betroffen zu sein. Vergleicht man jedoch die individuellen Standardabweichungen von Beinlänge und Stamm, so lässt sich kein eindeutiger Trend nachweisen. Auch für die Relation von Schulter- zu Beckenbreite besteht keine einheitliche Proportionsverschiebung.

Dagegen findet sich bei allen Kindern mit angeborenem organischen Wachstumshormonmangel eine typische Akrenform: mit bezogen auf die Akrenlänge (Hand- und Fußlänge) zu breiten Akren. Für die Kinder mit erworbenem Wachstumshormonmangel trifft diese Proportionsverschiebung im Trend ebenfalls zu.

Bis auf eine Ausnahme haben alle Kinder bezogen auf die Körperhöhe zu große Köpfe. Ein uniforme Kopfform lässt sich nicht nachweisen. Im Trend scheint der Kopfumfang das am stärksten vom Altersnormbereich abweichende Maß, während Kopflänge und Breite meist innerhalb des Normbereiches von +/- 2 Standardabweichungen liegen.

Ausdrückliche Unterschiede zwischen den beiden Untergruppen, zwischen den Geschlechtern oder altersabhängige Unterschiede lassen sich bei den untersuchten Patienten nicht nachweisen.

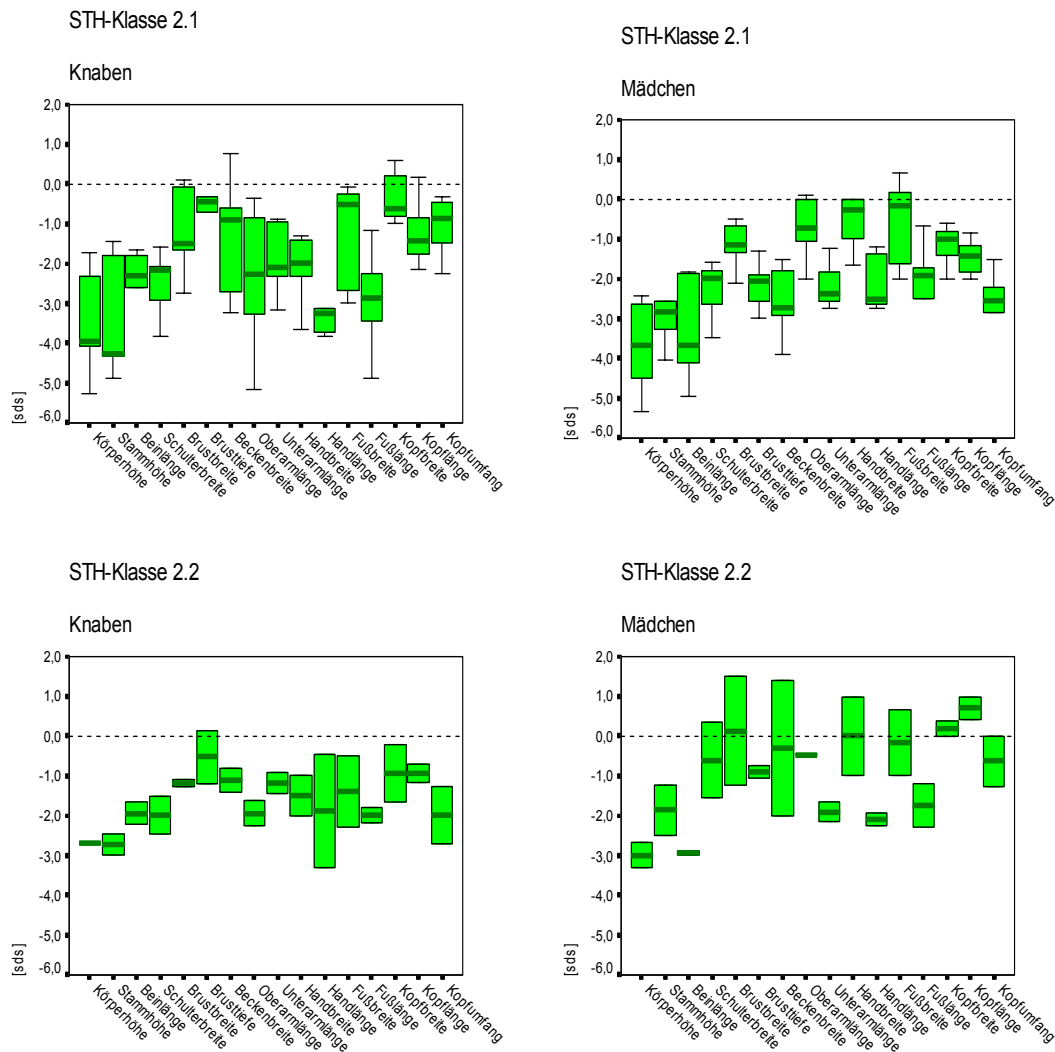


Abb. 3.37: Boxplotdiagramm: Körperparameter in SDS vor Therapiebeginn.

### 3.2.3 Körperhöhe, Stammlänge und Beinlänge

Vor Therapiebeginn weichen die Kinder mit angeborenem organischen Wachstumshormonmangel (Klasse 2.1 nach Ranke) mit ihrer Körper- und Stammlänge, sowie der Beinlänge deutlich stärker vom Altersdurchschnitt ab, als die Kinder mit erworbenem bzw. als Kinder mit idiopathischem Wachstumshormonmangel. Bei den Knaben beider Gruppen liegen die medianen Standarddeviationscores der Beinlängen über denen der Stammlängen, bei den Mädchen ist das Verhältnis genau umgekehrt. Im Einzelvergleich lässt sich dieser Trend jedoch nicht bestätigen (siehe auch Kapitel 3.2.2; auf Seite 84). Unter der Therapie fällt bei fast allen Kindern ein ähnlicher Kurvenverlauf für die Standardabweichungen von Körperhöhe und Beinlänge auf, während die Standardabweichung der Stammlänge der meisten Betroffenen etwas parallel oberhalb der anderen beiden Kurven verläuft, das heißt geringfügiger vom Altersnormwert abweicht.

Bei Betrachtung der Wachstumsraten (Steigung der Kurven für die Standardabweichungen von Körper- und Stammhöhe, sowie Beinlänge) fallen große individuelle Unterschiede auf. Im Trend zeigen die Kinder mit angeborenem organischen Wachstumshormonmangel bessere Wachstumsraten als die Kinder mit erworbenem organischen Wachstumshormonmangel.

### **3.2.4 Schulterbreite, Brustbreite, Brusttiefe, Beckenbreite**

Die Breiten- und Tiefenmaße des Stammes zeigen unter der Therapie große individuelle Unterschiede. In der Gruppe mit angeborenem organischen Wachstumshormonmangel liegen die Breiten- und Tiefenmaße stets über denen der Körperhöhe. Für die Körperproportion bedeutet das bezogen auf die Länge zu breite Schultern, ein zu breiter und tiefer Thorax, sowie ein zu breites Becken. Bei den beiden Jungen und bei zwei der vier Mädchen findet sich unter der Therapie eine zusätzliche Relationsverschiebung zwischen Schulter- und Beckenbreite mit bezogen auf das Becken zu schmalen Schultern. Die Wachstumsraten der einzelnen Parameter stimmen weitestgehend überein. Das Bild der Gruppe mit erworbenem organischen Wachstumshormonmangel ist wesentlich inhomogener, eindeutige Trends lassen sich nicht nachweisen.

### **3.2.5 Oberarmlänge, Unterarmlänge**

Ober- und Unterarme sind bezogen auf die Körperhöhe zu lang. Einheitliche Proportionsverschiebungen zwischen Ober- und Unterarmlängen lassen sich nicht nachweisen. Auch bezüglich der Wachstumsraten finden sich keine richtungsweisenden Trends in den untersuchten Gruppen.

### **3.2.6 Handbreite, Handlänge, Fußbreite, Fußlänge**

Die Akren fast aller Kinder mit angeborenem organischen Wachstumshormonmangel sind relativ zur Körperhöhe zu groß. Bezogen auf ihre eigene Länge sind Hände und Füße zu breit. Bei einem überwiegenden Teil der Kinder zeigen Hand- und Fußbreite-, sowie Hand- und Fußlänge ähnliche Wachstumsraten.

Bei dem überwiegenden Anteil der Kinder mit erworbenem organischen Wachstumshormonmangel sind Hand- und Fußlänge in etwa gleichmäßig zur Körperhöhe retardiert. Auch bei diesen Kindern findet sich die beschriebene Proportionsverschiebung zu relativ zu breiten Akren. Die Wachstumsraten der einzelnen Parameter zeigen große individuelle Unterschiede.

### **3.2.7 Kopflänge, Kopfbreite, Kopfumfang**

Die Kopfmaße differieren erheblich im individuellen Vergleich. Fast übereinstimmend sind die Köpfe der untersuchten Kinder bezogen auf ihre Körperhöhe zu groß. Eine typische Kopfform lässt sich jedoch nicht nachweisen. Einige Kinder haben in der Tendenz etwas breitere, andere etwas längere Köpfe. Alters- und Geschlechtsunterschiede oder eindeutige Differenzen zwischen den beiden ätiologischen Gruppen sind dabei nicht nachweisbar. Die Wachstumsraten entsprechen in etwa der Altersnorm, das heißt die Standardabweichungen bleiben trotz der Substitutionstherapie relativ konstant.

### **3.2.8 Brustumfang, Taillenumfang, Hüftumfang**

Die Standardabweichungen für die Umfangsmaße der Kinder mit angeborenem organischen Wachstumshormonmangel liegen bei fast allen Untersuchten über den Standardabweichungen für die Körperhöhe. Dabei fällt auf, dass der Hüftumfang bei allen Kindern stets am stärksten vom Altersnormbereich abweicht. Die Kurvenverläufe der Parameter unter der Substitutionstherapie zeigen erhebliche individuelle Unterschiede. Bei den Kindern mit erworbenem Wachstumshormonmangel sind die Differenzen zur Körperhöhe wesentlich geringer. Die Abweichungen vom Altersnormwert und die Veränderungen unter der Therapie unterscheiden sich auch im individuellen Vergleich erheblich.

### **3.2.9 Hautfettfalten**

Die Hautfettfalten der Kinder beider Gruppen liegen im Altersnormbereich bzw. oberhalb des Altersnormbereiches. Bezogen auf die Körperhöhe haben alle Kinder einen erhöhten Körperfettgehalt. Intraindividuell zeigen die Kinder eine gleichmäßige Hautfettverteilung. Unter der Therapie bestehen große individuelle Unterschiede bezüglich der Veränderungen des Körperfettgehaltes. Ein sicherer Trend in Richtung Ab- oder Zunahme des Fettgehaltes insbesondere in Zusammenhang mit dem Körperhöhenwachstum ist nicht erkennbar.

### **3.2.10 Relativgewicht, Körpermassenindex, Metrikindex**

Relativgewicht und Körpermassenindex fast aller Untersuchten liegen innerhalb des Normbereiches und verändern sich nur geringfügig in Abhängigkeit von der Therapiedauer.

Alle Kinder mit angeborenem Wachstumshormonmangel sind bei Therapiebeginn pyknomorph. Bei dem überwiegenden Anteil der Patienten führt die Wachstumshormonbehandlung zu keiner Änderung des Körperbautyps. Dagegen sind bei der Gruppe mit erworbenem Wachstumshormonmangel vor Therapiebeginn alle Körperbautypen vertreten, die auch unter der Therapie unverändert bleiben.

## IV Diskussion

### 4.1 Methodendiskussion

Der inhaltlichen Interpretation der Ergebnisse sollen einige Anmerkungen zur Methode vorangestellt werden. Bei der Planung und Durchführung einer empirischen Untersuchung sollte die Qualität möglichst so hoch sein, dass Fehlschlüsse oder Interpretationen der Ergebnisse weitestgehend ausgeschlossen werden können. Zu den Kriterien, die die Qualität einer Studie messen, gehören Zufallsfehler und systematische Fehler. Die Größe einer Studie und Wahl der Stichprobe sind wesentliche Aspekte zur Kontrolle von zufälligen Fehlern einer Untersuchung. Daneben gilt das Prinzip der Repräsentativität. Das heißt, zum einem müssen Differenzen zwischen Studien und Zielpopulation kritisch beurteilt werden, zum anderen muss der Frage nachgegangen werden, inwieweit die Untersuchungsergebnisse überhaupt auf die Zielgesamtheit bezogen werden dürfen.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenauswertung einer prospektiv angelegten Untersuchung, das heißt, die Planung und Durchführung der Untersuchung war bereits erfolgt. Zur Klärung der Fragestellung wurde auf ein bereits vorhandenes Datenmaterial zurückgegriffen. Bei einem solchen Vorgehen besteht immer die Gefahr von Verzerrungen der Daten durch nachträgliche "Rekonstruktion". Da es sich im vorliegenden Fall um die Auswertung objektiver Messungen handelt, sind solche Verzerrungen kaum zu erwarten.

In dieser Arbeit wurde das Wachstumsverhalten einzelner Körperteile unter der Durchführung einer Wachstumshormonsubstitutionstherapie bei Wachstumshormonmangel untersucht. Wachstum ist ein komplexes Geschehen, das neben dem Wachstumshormon von zahlreichen anderen Faktoren beeinflusst wird. In die Auswertung der vorliegenden Daten wurden einige wesentliche Faktoren einbezogen. So wird zwischen den Geschlechtern und der Ätiologie des Wachstumshormonmangels differenziert. Andere Faktoren wie das chronologische Alter, der Pubertätsstatus, sowie die Veränderung des Knochenalters unter der Therapie mussten unberücksichtigt bleiben. Das ist einerseits darin begründet, dass nicht für alle Kinder die entsprechenden Daten vorliegen (wie zum Beispiel das Knochenalter und der Pubertätsstatus zu jedem Messzeitpunkt) und dass andererseits durch eine weitere Differenzierung die Gruppennzahlen zu gering werden würden. Je kleiner die Gruppen, desto schwieriger eine optimale Strukturgleichheit der jeweiligen Vergleichsgruppen für andere Einflussgrößen.

Die Fallzahl der vorliegenden Untersuchung ist durch die Inzidenz der Erkrankungen und die Größe des untersuchenden Zentrums bedingt. Verglichen mit ähnlichen Untersuchungen (siehe unten) liegt die vorliegende Studie mit ihren Fallzahlen im oberen Durchschnitt.

Es handelt sich um eine Quer-/ Längsschnittuntersuchung. Die Voraussetzungen einer exakten Längsschnittuntersuchung wurden durch das vorhandene Datenmaterial nur bedingt erfüllt, da nicht für alle Patienten Ausgangswerte und nicht zu jedem Messzeitpunkt Daten für alle Patienten vorlagen. Die Beurteilung von Wachstumsprozessen ist bei Anwendung der entsprechenden Methode trotzdem möglich (siehe unten).

Für die bessere Vergleichbarkeit und letztendlich die Beurteilung der Größenveränderung der Messwerte wurde ein in der Anthropometrie übliches Verfahren angewendet. Mess- und Normalwerte werden durch Berechnung der altersunabhängigen Standarddeviationscores in Beziehung gesetzt. Die hier verwendeten Normalwerte wurden im Rahmen einer großen Querschnittsstudie [Wiesner, 1992] erhoben. Sie wurden herangezogen, da es sich bei dieser Stichprobe um eine relativ zeitnahe Untersuchung (1987-1989) mit kurzem Erhebungszeitraum und großem Stichprobenumfang (13.314 Jungen und Mädchen) handelt. Andere zur Verfügung stehende Normwerte sind wesentlich älteren Ursprungs [Prader, 1982]; [Flügel, 1986]. Bei ihrer Verwendung müssten säkulare Veränderungen berücksichtigt werden.

In der vorliegenden Auswertung werden im Wesentlichen Wachstumsraten beurteilt und verglichen, so dass der Vergleich mit altersentsprechenden Wachstumsgeschwindigkeiten der einzelnen Parameter sicherlich genauer wäre als die Beurteilung der Standarddeviationscores. Für die wenigsten in der Studie untersuchten Körpermaße sind jedoch exakte Normwerte der altersentsprechenden Wachstumsgeschwindigkeiten mit entsprechenden Varianzen bekannt (siehe auch „Beurteilung von Wachstumsprozessen“, Seite 91).

Um unter den genannten Voraussetzungen unter Einbeziehung möglichst großer Datenmengen präzise Aussagen zum Wachstumsverhalten und zur Veränderung von Körperproportionen in Abhängigkeit von der Therapiedauer treffen zu können, wurde das Verfahren der einfaktoriellen Varianzanalyse mittels ipsativer Werte gewählt. Das Verfahren macht es möglich, alle vorhandenen Messwerte in die Auswertung mit einzubeziehen. Durch vorherige Berechnung der sogenannten ipsativen Werte werden ausschließlich die Mittelwertveränderungen über die Zeit beurteilt, Verzerrungen durch Ausreißer absoluter Messwerte fallen kaum ins Gewicht.

Die Bewertung der Ergebnisse der Patientengruppe mit organischem Wachstumshormonmangel gestaltet sich weitaus schwieriger und kann nur mit Zurückhaltung erfolgen. Dies begründet sich vor allem in den kleinen, inhomogenen Patientengruppen. Die kleinen Gruppengrößen sind auf die niedrige Inzidenz dieser Erkrankungen zurückzuführen. Die Hauptgruppe "organischer Wachstumshormonmangel" umfasst verschiedene Untergruppen, die sich in der Ätiologie des Wachstumshormonmangels zum Teil stark unterscheiden (siehe Tabelle 3). Es ist anzunehmen,

dass die Ätiologie des Wachstumshormonmangels einen Einfluss auf die Körperproportionen vor Therapiebeginn und möglicherweise auch auf das Wachstumsverhalten einzelner Körperteile unter der Substitutionstherapie hat. Einem erworbenen Wachstumshormonmangel gehen außerdem zum Teil schwerwiegende Erkrankungen bzw. eingreifende Therapien voraus, die ihrerseits zusätzlich in unterschiedlichem Grade das Wachstum beeinflussen. Um die Gruppengrößen jedoch nicht zu klein werden zu lassen, wurde in der vorliegenden Arbeit ausschließlich zwischen kongenitalem (Klasse 2.1, Tabelle 5 auf Seite 34) und erworbenem (Klasse 2.2, Tabelle 5 auf Seite 34) organischem Wachstumshormonmangel differenziert. Beide Gruppen unterscheiden sich folglich stark in ihrem Altersmittelwert bei Therapiebeginn (siehe auch Tabelle 5 auf Seite 34). Ausserdem muss berücksichtigt werden, dass die Gruppe "kongenitaler Wachstumshormonmangel" unter anderem vier Geschwister umfasst. Zusätzlich bestehende familiäre Konstellationen beeinflussen die Proportionen dieser Gruppe möglicherweise stärker. Aus den genannten Gründen lässt das Datenmaterial der Gruppe "organischer Wachstumshormonmangel" lediglich eine beschreibende Auswertung zu, statistisch signifikante Aussagen lassen sich nicht ableiten.

## 4.2 Beurteilung von Wachstumsprozessen

Ein Ziel der Arbeit war es, die Veränderungen der Körperproportionen unter der Therapie mit Wachstumshormon zu untersuchen. Auf die Komplexität von Wachstumsprozessen und die Schwierigkeiten ihrer Beurteilung wurde in der Einleitung (siehe „Beurteilung von Wachstumsprozessen“ auf Seite 17) ausführlich eingegangen. Wesentlich für die Beurteilung von Körperproportionen sind entsprechende Bezugsgrößen. Für die in dieser Arbeit verwendete Referenzpopulation werden für die einzelnen Parameter lediglich der Mittelwert und die einfache Standardabweichungen angegeben, Indizes oder Relativmaße wurden nicht berechnet. In der Untersuchung von Flügel, Greil und Sommer [Flügel, 1986] werden zwar Relativmaße für die einzelnen Parameter als Prozent der Körperhöhe angegeben, Standardabweichungen oder Perzentilen sind für diese Relativmaße jedoch nicht berechnet worden.

Aus diesem Grund wurden in dieser Arbeit zur Beurteilung der Proportionen die Standarddeviationscores (SD-Scores) der einzelnen Parameter zu einander in Beziehung (siehe auch siehe „Datenaufbereitung und statistische Auswertung“ auf Seite 30) gesetzt.

Die in der Literatur veröffentlichten Arbeiten verwenden zur Beurteilung von Körperproportionen und deren Veränderung unter bestimmten Bedingungen unterschiedlichste Methoden [Ferrandez, 1970], [Laron, 1979], [Satinder, 1981], [Sorgo, 1982], [Bundak, 1988]. Dabei verglich man

in den überwiegenden Untersuchungen die Gruppenmittelwerte der Standarddeviationscores der untersuchten Parameter, ohne dass intraindividuelle Bezüge hergestellt wurden [Ferrandez, 1970], [Zachmann, 1980], [Bundak, 1988]. Besonders bei kleineren Datenmengen besteht beim ausschließlichen Gruppenvergleich die Gefahr, dass intraindividuelle Proportionsverschiebungen nicht erkannt werden. Nur wenige andere Studien verfahren nach demselben Prinzip wie es in der vorliegenden Untersuchung angewandt wurde [Sas, 2000].

Einige Studien [Schaefer, 1994] bewerteten die Körperproportionen, indem sie die gemessenen Werte nicht auf das chronologische Alter der untersuchten Kinder, sondern auf das Längenalter (der Körperhöhe entsprechendes Alter) bezogen. Bei Anwendung dieser Methode sollte bedacht werden, dass die Körperproportionen im Verlauf der Entwicklung einem Wandel unterliegen, so dass sich bei Zugrundelegung des meist retardierten Längenalters ganz andere Proportionen ergeben können.

Die Komplexität, die erhebliche Variabilität physiologischer Wachstumsprozesse und das Fehlen von Normbereichen (Perzentilen, Standardabweichungen) für Körperproportionen erschwert jedoch eine eindeutige Bewertung. Neben den Körperproportionen werden in der vorliegenden Arbeit die Wachstumsverläufe der einzelnen Parameter untersucht. Als Grundlage dienen entsprechende Perzentilenkurven (siehe auch siehe „Beurteilung von Wachstumsprozessen“ auf Seite 17 in der Einleitung).

Untersuchungen zu Wachstumsgeschwindigkeiten einzelner Körperteile (außer der Körperhöhe) unter den Bedingungen eines Wachstumshormonmangels sind nicht bekannt. Die Körperproportionen dieser Kinder lassen jedoch indirekte Rückschlüsse zu. Das Vorhandensein bestimmter Disproportionen bei Therapiebeginn ist womöglich auf veränderte Wachstumsgeschwindigkeiten einzelner Körperteile unter den Bedingungen eines Wachstumshormonmangels zurückzuführen.

Die Substitution von Wachstumshormon führt bei diesen Kindern zu einem beschleunigtem Längenwachstum, das auch als Aufholwachstum bezeichnet wird. Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Kindern ist für alle untersuchten Körpermaße unter den Bedingungen einer Wachstumshormontherapie ein solches "Aufholwachstum" (einzige Ausnahme: Kopfumfang) nachweisbar, das mathematisch an den unter der Therapie ansteigenden Standarddeviationscores erkennbar wird. Die Veränderung der Standarddeviationscores, das heißt die Wachstumsgeschwindigkeit der einzelnen Körperteile variiert jedoch erheblich (siehe 4.3; auf Seite 94).

In den vergangenen Jahrzehnten hat man bereits im Rahmen von Tierversuchen versucht, Situationen mit Überexpression und Mangel von Wachstumshormon zu simulieren, um die Effekte

des Hormons auf das Knochenwachstum besser zu verstehen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen [Wolf, 1991] bestätigen unsere Beobachtungen eines zum Teil disproportionalen Wachstums unter der Therapie.

Vergleichbare Untersuchungen am Menschen zum Wachstumsverhalten einzelner Knochen unter den Bedingungen des Wachstumshormonmangels beziehungsweise unter einer entsprechenden Substitutionstherapie sind kaum veröffentlicht. Die wenigen Studien mit größeren Fallzahlen und den längeren Untersuchungsintervallen liegen einige Jahrzehnte zurück (Zachmann, 1982: dreizehn Patienten, zwei Jahre Beobachtungsdauer, Bundak 1988: 35 Patienten, zwei Jahre Beobachtungsdauer). Sie wurden zum Teil zu Zeiten durchgeführt, in denen noch humanes Wachstumshormon Verwendung fand. Die Applikation erfolgte in der Regel nur dreimal wöchentlich. Andere Untersuchungen umfassen meist nur einzelne Parameter wie Bein-, Arm- oder Stamm-länge [Bundak, 1988], die Kopfumfangsmaße [Laron, 1979], [Ferrandez, 1970], [Tanner, 1970], [Zachmann, 1980] oder die Maße der Akren [Weissrössl, 1999]. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden im folgenden Kapitel mit denen der vorliegenden Arbeit verglichen und diskutiert.

### **4.3 Diskussion der vorliegenden Ergebnisse zum Wachstumsverhalten der einzelnen auxiologischen Parameter anhand des bisherigen Stands der Wissenschaft**

#### **4.3.1 Körperhöhe, Stammhöhe, Beinlänge, Oberarm- und Unterarmlänge**

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen, dass sich der idiopathische Wachstumshormonmangel am ausgeprägtesten auf das Körperlängenwachstum auswirkt. Die Körperhöhe zeigt von allen untersuchten Parametern die größten Abweichungen vom Altersnormwert. Dabei besteht vor Therapiebeginn bei den Knaben, deutlicher jedoch bei den Mädchen, eine leichte Relationsverschiebung von Ober- zu Unterlänge zugunsten der Oberlänge (Stammhöhe) (siehe Abbildung 3.5).

Verglichen mit der Körperhöhe, aber auch verglichen mit den Beinen scheint das Längenwachstum der Röhrenknochen der Arme durch einen Wachstumshormonmangel weniger beeinträchtigt. Die Unterschiede zwischen Arm- und Beinlänge relativieren sich, wenn man anstelle des chronologischen Alters das Knochenalter zur Berechnung der Standarddeviationscores heranzieht. Unter Berücksichtigung der in der Einleitung (siehe „Grundlagen“ auf Seite 2) beschriebenen altersphysiologischen Proportionsveränderungen erscheint die Normalisierung der für das chronologische Alter bestehenden Disproportion zwischen Armen und Beinen bei Zugrundelegung des in der Regel retardierten Knochenalters verständlich.

Unter der Substitutionstherapie verändern sich die Standarddeviationscores in unterschiedlichem Ausmaß. Beinlängen- und Körperhöhenzuwachs verlaufen annähernd proportional, so dass das Ober-/Unterlängenverhältnis weitestgehend gleich bleibt. Dagegen wachsen die Oberarme unter der Therapie schneller und die Unterarme langsamer als die Körperhöhe (Abbildung 3.18).

Ein unterschiedliches Wachstumsverhalten der einzelnen Extremitätenknochen unter den Bedingungen eines Wachstumshormonmangels bzw. -überflusses wurde bereits von Sjogren und Mitarbeitern bei Tieren beschrieben [Sjogren, 2000]. Sie untersuchten das Skelettwachstum an Mäusen mit inaktiviertem GHR-Gen. Verglichen mit dem Wildtyp nahmen Femur- und Tibialänge sowie die Steiß-Schädelhöhe disproportional ab, wobei das Längenwachstum des Femurs stärker betroffen war als das der Tibia und des Rumpfes. Die Wachstumsfugen der Röhrenknochen zeigten eine gestörte Ossifikation und hatten eine geringere Dicke verglichen mit denen des Wildtyps. Man führte die Disproportion auf unterschiedliche Wachstumsphasen von Femur und Tibia bei Mäusen zurück und folgerte, dass der Knochen, der sich gerade in der stärkeren Wachstumsphase befindet, am meisten von dem Wachstumshormonmangel betroffen ist. Die Inaktivie-

rung des GHR-Gens führte außerdem zu einer gestörten Ossifikation der Tibiaepiphyse, während sich die Femurepiphyse nicht vom Wildtyp unterschied.

In umgekehrter Weise untersuchten Wolf und Mitarbeiter [Wolf, 1991] das Skelettwachstum und die Veränderungen der Proportionen bei transgenen Mäusen mit Überexpression von GH. Diese Mäuse zeigten ein stimuliertes Längenwachstum, wobei auch hier verschiedene Knochen unterschiedlich betroffen waren. Verglichen mit der Kontrollgruppe zeigte zum Beispiel der Humerus eine größere prozentuale Längenzunahme als die Ulna und die Tibia, während der Schädel besonders geringe prozentuale Zuwachsraten aufwies. Des Weiteren fiel auf, dass bei den männlichen Mäusen im Vergleich mit dem Wildtyp das Breitenwachstum der langen Röhrenknochen (appositionelles Wachstum) die relative Längenzunahme der gleichen Knochen übertraf. Eine Ausnahme bildete der Femur. Bei den weiblichen Mäusen verhielt es sich genau umgekehrt mit Ausnahme des Radius. Für das unterschiedliche Wachstumsverhalten der Epiphysen verschiedener Knochen wurden mehrere Erklärungsmodelle diskutiert. Ein Modell sieht die gleichzeitig zu beobachtende Gewichtszunahme und die damit verbundene vermehrte mechanische Belastung als Ursache für die Stimulation des Wachstums, das andere macht regional unterschiedliche IGF-I-Konzentrationen dafür verantwortlich. Die Ergebnisse weiterer Tierversuche im schwerelosen Raum, ebenso wie der Vergleich mit übergewichtigen Mäusen, widerlegten die Vermutung, dass ausschließlich eine Gewichtszunahme für das beschleunigte Wachstum verantwortlich sei [Wolf, 1991]. Daneben wurden die unterschiedlichen Zeitpunkte des Epiphysenschlusses als mögliche Ursache für das disproportionale Wachstum diskutiert. Die Tatsache, dass der Radius die geringste Längen/Längen-Breiten-Ratio und der Femur umgekehrt die größte Längen/Längen-Breiten-Ratio zeigten, unterstützten diese Hypothese. Die Epiphysenfugen des Radius schließen bei Mäusen typischerweise sehr früh, die des Femurs besonders spät.

Die Geschlechtsunterschiede im Längen- und Breitenwachstum der Röhrenknochen führen die Autoren auf den Einfluss von Sexualhormonen zurück.

Die Arbeitsgruppe um Oberbauer [Oberbauer, 1994] wies bei ihren Versuchstieren unter exzessiver GH-Expression verbreitete Wachstumsfugen nach und erklärte das stimulierte Längenwachstum anhand ihrer Untersuchungen als Folge einer erhöhten, GH-induzierten, Proliferationsrate von Knorpelzellen. Das Ausmaß des Längenzuwachses war dabei stärker von dem Alter der Mäuse bei Beginn der Genmanipulation abhängig als von der Dauer des Wachstumshormoneinflusses.

Vogl und Mitarbeiter [Vogl, 1993] verglichen das Längen- und Breitenwachstum der Röhrenknochen transgener Mäuse mit dem von Kontrollmäusen und fanden heraus, dass das Breiten-

wachstum unter den Bedingungen einer exzessiven Wachstumshormonausschüttung weniger stark akzelerierte als das Längenwachstum.

Übereinstimmend kommen die Autoren zu dem Schluss, dass ein Wachstumshormonmangel, aber auch ein Übermaß an Wachstumshormon zu disproportionalen Knochenwachstum beim Tier führt.

Die umfangreichste Untersuchung am Menschen führten 1980/82 Zachmann und Mitarbeiter [Zachmann, 1980] durch. Sie vermaßen insgesamt 74 Kinder, davon 30 präpubertäre Kinder mit idiopathischem Wachstumshormonmangel vor der Substitutionstherapie. Dabei wurden folgende auxiologische Parameter dokumentiert: Körperhöhe, Sitzhöhe, Beinlänge, Armlänge, Kopflänge, -breite und -umfang, Schulter- und Beckenbreite, Gewicht, sowie die Hautfettfalte des Triceps und die subscapulare Hautfettfalte. Die Körperhöhe zeigte auch hier die stärksten Abweichungen vom Altersmittelwert. Stamm, Beine und Arme waren etwas geringer betroffen und unterschieden sich nicht signifikant. Dreizehn Kinder (neun Jungen, vier Mädchen) mit idiopathischem Wachstumshormonmangel wurden unter der Substitutionstherapie (zweimal wöchentliche intramuskuläre Gabe von humanem Wachstumshormon) über zwei Jahre im Abstand von vier bis sechs Monaten vermessen [Sorgo, 1982]. Dabei wurden die mittleren Standarddeviationscores der Gesamtgruppe (Jungen und Mädchen) im Verlauf beurteilt. Für die Körper- und Sitzhöhe, die Bein- und Armlänge war besonders in den ersten Jahren ein gleichmäßiges Aufholwachstum nachweisbar.

Bundak [Bundak, 1988] führte eine ähnliche Untersuchung an 35 präpubertären Kindern (25 Jungen, 10 Mädchen) mit idiopathischem Wachstumshormonmangel durch und dokumentierte das Wachstumsverhalten von Körperhöhe, Sitzhöhe und Beinlänge bezogen auf das chronologische Alter und das Knochenalter für die Gesamtgruppe. Die Sitzhöhe war in seinem Patientenkollektiv der am stärksten retardierte Parameter, während die Beinlänge am geringsten betroffen war. Wie bei Zachmann zeigten auch seine Patienten ein Aufholwachstum bezogen auf das chronologische Alter, ohne dass es zu Veränderungen der Proportionen kam. Zog er allerdings zur Berechnung der Standarddeviationscores das Knochenalter heran, so konnte lediglich von einer "Normalisierung der Wachstumsraten" ohne direktes "Catch-up" Wachstum gesprochen werden. Diese Diskrepanz könnte auf die Tatsache zurückgeführt werden, dass das Knochenalter bei Kindern mit Wachstumshormonmangel in der Regel retardiert ist. Da die Wachstumsgeschwindigkeit altersabhängig ist und mit zunehmendem Alter bis zum Beginn des puberalen Wachstumsschubes abnimmt, müssten sich bei Zugrundelegung des Knochenalters in der Regel geringere SDS-Veränderungen ergeben. Wahrscheinlicher ist allerdings, dass die Knochenreife der untersuchten Kinder unter der Therapie akzelerierte. Die Autoren geben keine eigene Erklärung.

Im Gegensatz zu den genannten Untersuchungen stehen die Ergebnisse einer noch weiter zurückliegenden Untersuchung von Tanner [Tanner, 1976]. Diese Arbeitsgruppe verglich geschlechtergetrennt die Wachstumsgeschwindigkeiten von Körperhöhe, Beinlänge und Stammhöhe bei zehn präpubertären Kindern mit idiopathischem Wachstumshormonmangel (7 Jungen, 4 Mädchen) mit und ohne Substitutionstherapie, wobei die Therapie nach Einsetzen der Pubertät jeweils im dreimonatigen Intervall unterbrochen worden ist. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Folgen einer Unterbrechung der Substitutionstherapie bei beiden Geschlechtern verschieden sind. Während bei den Knaben vorwiegend das Beinlängenwachstum ohne Therapie wesentlich langsamer vonstatten ging, schien bei den Mädchen besonders die Stammhöhe durch die Hormontherapie beeinflusst zu werden. Eine unterschiedliche Ansprechbarkeit der Knochen auf Androgene und die verschiedenen Zeitpunkte des Pubertätsbeginns wurden als mögliche Erklärungen für das differierende Wachstumsverhalten herangezogen.

Die Ergebnisse einer weiterführenden Studie von Zachmann und Mitarbeiter [Zachmann, 1982], die das Wachstumsverhalten von Kindern (vier Jungen, zwei Mädchen) mit Craniopharyngeom und konsekutivem Wachstumshormonmangel unter einer Substitutionstherapie untersucht haben, unterstützen die Annahme einer Altersabhängigkeit in der Ansprechbarkeit der unterschiedlichen Knochen. Bei den Betroffenen veränderten sich unter Therapie die Relationen von Ober- und Unterlänge, die Standardabweichungen der Stammhöhe nahmen zu, während die der Beinlänge geringer wurden. Als mögliche Erklärung wird das fortgeschrittene Alter der Craniopharyngeompatienten diskutiert. Die von Tanner aufgestellte Hypothese, dass die Extremitätenknochen zum Zeitpunkt der Pubertät verglichen mit präpubertären Stadien empfindlicher auf eine Wachstumshormonbehandlung reagieren, wird durch ihre Ergebnisse unterstützt. Es wird jedoch nicht zwischen den beiden Geschlechtern differenziert.

Ein direkter Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit denen der zitierten Arbeitsgruppen ist nur bedingt möglich. Die in der Methodendiskussion (Seite 89) erwähnten Aspekte müssen dabei berücksichtigt werden: Die einzelnen Studien unterscheiden sich in ihrer Patientenzahl, in der Form der Substitutionstherapie, der Altersauswahl und der Geschlechterdifferenzierung. Andere Messstrecken werden verwendet, und andere Normwerte zur Berechnung der Standarddeviationscores werden zugrunde gelegt.

Dennoch bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zunächst die Annahme, dass sich die einzelnen Knochen in ihrer Sensitivität bezüglich eines Wachstumshormonmangels sowie einer STH-Substitution unterscheiden. Ähnlich wie bei den genannten Tierversuchen fanden sich die größten Unterschiede in der Wachstumsdynamik zwischen den Extremitätenknochen. Aller-

dings wurden in den Tierversuchen die Knochenlängen (Femur, Tibia) gemessen, während mit denen in der Arbeit angewandten Messtechniken Körperteile gemessen wurden. So wird zum Beispiel die Unterarmlänge vom proximalen Ende des Radius bis zum distalen Ende der Ulna gemessen. Dennoch spiegeln die Veränderungen der Messwerte maßgeblich das entsprechende Knochenwachstum wieder. Eine Differenzierung zwischen Ober- und Unterarmwachsen ist in den zitierten Untersuchungen am Menschen nicht erfolgt, so dass kein Vergleich möglich ist. Zachmann verglichen lediglich Arm- mit Beinlängen, für die sie in ihrer Patientengruppe ein homogenes Wachstum unter der Substitution nachwies. Die Ergebnisse widersprechen nicht denen der vorliegenden Arbeit. Möglicherweise gleicht das schnellere Oberarmwachstum die langsameren Unterarmwachstumsraten wieder aus, so dass beim ausschließlichen Vermessen der Gesamtarmlänge kein disproportionaler Wachstum aufgefallen wäre.

Verschiedene Erklärungsmodelle für das in den einzelnen Untersuchungen beobachtete disproportionaler Wachstum wurden genannt. Vordergründig werden der Einfluss von Geschlecht und Alter auf das Wachstumsverhalten der Knochen diskutiert.

Die Bedeutung von Sexualhormonen im Wachstumsprozess wurde bereits in lange zurückliegende Studien [Crelin, 1960] belegt. Es ist bekannt, dass Sexualhormone zum einen die Ausschüttung von Wachstumshormon beeinflussen [Juul, 2001] und zum anderen den Epiphysenschluss beschleunigen. Daneben haben die Sexualsteroiden einen wesentlichen Einfluss auf den Knochenbau. Diese Effekte sind besonders für den Beginn des puberalen Wachstumsschubes und dem Schluss der Epiphysen am Ende der Pubertät bekannt [Frank, 2000]. Die einzelnen zellulären und molekularen Mechanismen sind größten Teils noch ungeklärt. Man weiß aber, dass die Stimulation des Längenwachstums über Steroidrezeptoren, die von den Chondrozyten exprimiert werden, erfolgt [Manolagas, 2002].

Die Untersuchungen, die ausschließlich präpubertäre Kinder eingeschlossen haben (Zachmann, Bundak), kommen zu dem Ergebnis, dass Ober- und Unterlänge unter einer Substitutionstherapie beim idiopathischen Wachstumshormonmangel ein homogenes Aufholwachstum zeigen. Während die Arbeitsgruppen, die pubertierende Kinder vermaßen (Zachmann, Tanner), ein disharmonisches Wachstumsverhalten der beiden Parameter beschreiben.

Altersabhängige Wachstumsraten von Stammhöhe und Beinlänge können anhand des vorliegenden Datenmaterials nicht bestätigt werden, da bei der Auswertung aus den in der Methodendiskussion (siehe „Methodendiskussion“, Seite 89) genannten Gründen nicht zwischen einzelnen Altersgruppen differenziert wurde. Dennoch lassen die Ergebnisse dieser Arbeit auf einen Alterseinfluss schließen, der am Beispiel des Armwachstums deutlich wird: Die relativ geringen Zu-

wachsraten der Unterarme (besonders im Vergleich zu den Zuwachsraten der Oberarme und der Beine) über den Therapiezeitraum legen unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Radiusepiphysen besonders frühzeitig schließen [Greil, 1987], eine Altersabhängigkeit nahe. Untersuchungen mit größeren Fallzahlen für unterschiedliche Altersgruppen müssten zur Klärung dieser Fragestellung folgen.

Der Einfluss des Geschlechtes ist in den zitierten Studien nur für die pubertierenden Kinder untersucht worden. In den Arbeiten, die ausschließlich jüngere Kinder einschlossen, wurde nicht zwischen den Geschlechtern differenziert.

Die in dieser Arbeit untersuchten Kinder zeigen vor Therapiebeginn geschlechtsspezifische Unterschiede im Ober-/Untertlängenverhältnis, unter der Substitution verhalten sich Stammhöhen-, Beinlängen-, Ober- und Unterarmtlängenwachstum beider Geschlechter annähernd gleich, wobei immer die wesentlich kleineren Fallzahlen der Mädchen berücksichtigt werden müssen. (Weitere Geschlechtsunterschiede werden in den folgenden Kapiteln diskutiert.)

Der von Bundak untersuchte Zusammenhang zwischen Knochenalter und Wachstumsraten ist sicherlich ebenfalls ein wichtiger Aspekt und sollte bei weiteren, größer angelegten Studien berücksichtigt werden. Die Tatsache, dass die vor Therapiebeginn beschriebenen Unterschiede für Körperhöhe, Stammhöhe, Beinlänge, sowie Ober- und Unterarmtlänge bei Berechnung der Standardabweichungen auf Grundlage des Knochenalters kaum noch oder zumindest in deutlich abgeschwächter Form sichtbar sind, weist auf die Bedeutung des Knochenalters hin. Für den Therapieverlauf können allerdings keine Aussagen gemacht werden, da für die vorliegenden Messdaten nicht immer parallele Knochenalterbestimmungen erfolgt sind.

Andere Untersuchungen zur Veränderung von Körperproportionen findet man im Vergleich mit dem Laron-Syndrom. Dieses ist charakterisiert als isolierter "Wachstumshormonmangel" mit erhöhten Wachstumshormonspiegeln aufgrund eines Defektes, der die Bindung von Wachstumshormon an den zellgebundenen Rezeptor unmöglich macht. Verschiedene Populationen mit diesem Rezeptordefekt sind anthropometrisch untersucht worden [Guevara-Aguirre, 1993]. Sie zeigen ein homogenes Bild. Die Betroffenen haben bezogen auf die Körperhöhe kleine Hände und Füße. Bei unbehandelten Erwachsenen bestehen typischerweise Disproportionen zwischen Ober- und Untertlänge sowie zwischen Armspanne und Körperhöhe. Sie haben also relativ zur Körperhöhe zu kurze Extremitäten. Biochemisch lassen sich niedrige IGF-I- und II-Werte und erniedrigte Werte GH-abhängigen IGFBP3s nachweisen. Diese vergleichenden Untersuchungen unterstützen die Hypothese, dass die fehlende Wirkung von Wachstumshormon auf einzelne Knochen unterschiedliche Effekte ausübt, die nicht ausschließlich mit dem Alter und dem Geschlecht der

Betroffenen zu erklären sind. Die beim idiopathischen Wachstumshormonmangel angedeutete Disproportion von Ober- zu Unterlänge scheint im Falle einer Wachstumshormonresistenz deutlich stärker ausgeprägt zu sein. Da im vorliegenden Fall die Armspanne als Ganzes vermessen wurde, ist diesbezüglich kein Vergleich mit unseren Daten möglich.

#### **4.3.2 Schulterbreite, Brustbreite, Brusttiefe, Beckenbreite**

Vor Therapiebeginn zeichneten sich die untersuchten Kinder mit idiopathischem Wachstumshormonmangel durch eine charakteristische, geschlechtsspezifische Thoraxform aus. Für beide Geschlechter trifft zu, dass alle Thoraxmaße im Vergleich zur Körperhöhe wesentlich weniger vom Altersnormwert abweichen und die Brustkorbbreite das Thoraxmaß ist, das dem Altersnormwert am nächsten liegt bzw. bei den Mädchen diesem entspricht. Die Geschlechter unterscheiden sich jedoch in ihrem Körperbau. Deutlicher bei den Mädchen als bei den Knaben fällt auf, dass der Brustkorb in Relation zur Tiefe zu breit ist. Die Knaben haben schmale Schultern und ein in Relation zu den Schultern breites Becken. Während bei den Mädchen in der Tendenz die Schultern im Vergleich zum Becken etwas breiter sind (Abbildung 3.12).

Aber auch für diese Maße ergibt sich in der Tendenz eine Normalisierung der genannten Größenunterschiede, wenn man das Knochenalter als Berechnungsgrundlage für die Standarddeviationscores zugrunde legt.

Unter der Therapie, besonders ab dem zweiten Therapiejahr verbessert sich bei den Knaben die Disproportion, bedingt dadurch, dass die Schulterbreitenzunahme die Beckenbreitenzunahme übertrifft. Dagegen nimmt bei den Mädchen der relative Größenunterschied von Schulterbreite zu Beckenbreite ab dem zweiten Therapiejahr tendenziell zu.

Die von der Arbeitsgruppe um Zachmann veröffentlichten Daten sind die einzigen, die in ihre Untersuchungen die Thoraxmaße einbeziehen. Sie beschreiben für die Gesamtgruppe mit idiopathischem Wachstumshormonmangel die gleiche Disproportion von Schulter- zu Beckenbreite, wie sie in der vorliegenden Untersuchung ausschließlich bei den Knaben gefunden wurde. Bei den im Längsschnitt über zwei Jahre verfolgten Kindern (7 Jungen, 4 Mädchen) von Zachmann relativiert sich genau wie bei den Jungen unserer Untersuchung die beschriebene Disproportion von Schulter- zu Beckenbreite. Im Unterschied zu den vorliegenden Ergebnissen werden die Proportionsveränderungen unter der Therapie durch alleiniges Aufholwachstum der Schulterbreite bei gleichbleibenden SD-Werten für die Beckenbreite erreicht. Die Tatsache, dass Zachmann nicht zwischen beiden Geschlechtern differenziert erschwert einen Vergleich mit den vorliegen-

den Daten. Da aber die Jungen in seiner Untersuchung in der Anzahl überwiegen und auch in der vorliegenden Untersuchung die beschriebenen Unterschiede bei den Knaben wesentlich deutlicher hervortreten, scheint sich die Größendiskrepanz zwischen Schulter und Becken eher zu bestätigen. Zurückzuführen ist sie möglicherweise auf die unterschiedliche Struktur der entsprechenden Knochen. Während die Klavikulae, die maßgeblich die Schulterbreite ausmachen, Röhrenknochen sind, setzt sich das Becken aus platten Knochen zusammen. Beide Knochenarten unterscheiden sich grundsätzlich in ihren physiologischen Wachstumsmechanismen (enchondrale Ossifikation der Röhrenknochen, appositionelles Wachstum der desmal angelegten Knochen; siehe Einleitung Kapitel 1.4). Vergleichbare Unterschiede im Wachstumsverhalten einzelner Knochen (Längen-/Breitenwachstum) wurden im Rahmen der weiter oben zitierten Tierversuche (siehe „Körperhöhe, Stammhöhe, Beinlänge, Oberarm- und Unterarmlänge“ auf Seite 94) bereits beschrieben.

Das unterschiedliche Wachstumsverhalten von Schulter und Becken unter der Substitutionstherapie und die daraus resultierenden Proportionsveränderungen bei Mädchen und Jungen legen einen Einfluss von Sexualsteroiden auf die Wachstumsraten der genannten Knochen nahe. Auf die allgemeine Bedeutung von Sexualhormonen im Wachstumsprozess ist bereits eingegangen worden (siehe „Körperhöhe, Stammhöhe, Beinlänge, Oberarm- und Unterarmlänge“ auf Seite 94). Für einige Knochen (besonders Wirbelsäule und Becken) sind daneben auch direkte Effekte auf das Knochenwachstum nachgewiesen worden [Tanner, 1977]. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die Annahme eines engen Zusammenspiels von Sexualhormonen und Wachstumshormon bezüglich des Wachstums einzelner Knochen.

### **4.3.3 Handlänge, Handbreite, Fußlänge, Fußbreite**

Die untersuchten Kinder mit idiopathischem Wachstumshormonmangel hatten typischerweise bezogen auf ihre Altersnorm zu kleine Hände und Füße. Bei beiden Geschlechtern fand sich eine charakteristische Hand- und Fußform, die aus einer stärkeren Retardierung der Längen- als der Breitenmaße resultiert. Im Verhältnis zur Körperhöhe waren die Akren der untersuchten Kinder zu groß, so dass der für den idiopathischen Wachstumshormonmangel vielfach beschriebene Phänotyp mit Akromikrie [Tanner, 1971], [Ranke, 2000] streng genommen anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht bestätigt werden kann. Wissenschaftliche Untersuchungen, die diesen anscheinend subjektiven Eindruck der kleinen Händen und Füße bestätigen, sind uns nicht bekannt. Bezieht man die Akrengößen statt auf das chronologische Alter auf das Knochenalter, so verändern sich die Proportionsverhältnisse bei beiden Geschlechtern gleichsinnig: Die Füße entsprechen in

ihrer Größe nahezu den Altersmittelwerten, die Relation zwischen Breite und Länge ist nur noch geringfügig zugunsten der Breite verschoben. Während für die Hand die beschriebene Disproportion von Länge zu Breite weiter bestehen bleibt.

Unter der Substitutionstherapie mit Wachstumshormon wuchsen Hände und Füße in der vorliegenden Untersuchung harmonisch mit der Körperhöhe.

Weissörtel [Weissörtel, 1999] untersuchte die Veränderungen der Akren (Handbreite und -länge, sowie Fußbreite und -länge) an 32 kleinwüchsigen Kindern (vier bis sechzehn Jahre) mit unterschiedlichen Diagnosen (idiopathischer Wachstumshormonmangel, Ullrich Turner Syndrom, Silver Russel Syndrom) unter der laufenden Behandlung mit Wachstumshormon ohne Kenntnis der Ausgangswerte. Übereinstimmend mit den vorliegenden Ergebnissen hatten die Kinder unter der Therapie relativ zur Körperhöhe große Hände und Füße. Während der Beobachtungszeit von einem Jahr blieben die Relationen zur Körperhöhe, sowie die Relationen von Breiten- zu Längenmaßen unverändert. Je kürzer der Therapiebeginn zurücklag, desto schneller wuchsen die Akren. Die Autoren folgerten aus ihren Ergebnissen, dass die Substitutionstherapie zu der Disproportion von Akren und Körperhöhe geführt haben muss.

Unsere Ergebnisse widersprechen dieser Schlussfolgerung und führen eher zu der Annahme, dass ein Wachstumshormonmangel nicht jedoch die Substitutionstherapie das Längen- und Breitenwachstum der Akren maßgeblich zu beeinflussen scheint.

Die Diskrepanz zwischen Länge und Breite unterstützt die bereits diskutierte Hypothese, dass ein Wachstumshormonmangel sich unterschiedlich auf das Längen- (chondrale Ossifikation) und Breitenwachstum (appositionelles Wachstum) der Knochen auswirkt. Wobei besonders für die Breitenmaße zu bedenken gilt, dass die Messwerte nicht das ausschließliche Knochenwachstum widerspiegeln, da umliegendes Binde-, Sehnen- und Fettgewebe mitgemessen wird.

Die Ergebnisse einer weiter zurückliegenden Untersuchung von Ferrandez und Zachmann [Ferrandez, 1970] unterstützen dennoch diese Annahme: Bei sieben Kindern mit idiopathischem Wachstumshormonmangel wurden neben der Körperhöhe, dem Gewicht und den Hautfettfalten, Durchmesser und Kortikalisdicke der Metacarpalknochen vor und unter der Substitutionstherapie mit Wachstumshormon anhand radiologischer Aufnahmen gemessen. Im Verhältnis zur Körperhöhe (-4,7 SD) waren vor Therapiebeginn die Durchmesser der Metacarpalknochen weitaus geringer retardiert (-2,8 SD). Unter der Therapie zeigten alle zuvor retardierten Parameter ein Aufholwachstum. Dabei entsprach die prozentuale Breitenzunahme der Metacarpalknochen dem prozentualen Körperhöhenzuwachs, während die Kortikalisdicke besonders im ersten Therapiejahr stärker zunahm. Die Autoren schlossen aus ihren Ergebnissen, dass Wachstumshormon die ein-

zelenen Mechanismen des Knochenstoffwechsels (periostale Apposition, endostale Resorption) unterschiedlich zu beeinflussen scheint. Ein Bezug zur Metacarpallänge wurde leider nicht hergestellt.

#### 4.3.4 Kopflänge, Kopfbreite, Kopfumfang

Die Köpfe der untersuchten Kinder mit idiopathischem Wachstumshormonmangel waren vor Therapiebeginn bezogen auf das chronologische Alter zu klein, in Relation zur Körperhöhe zu groß. Bei den Knaben fiel daneben eine charakteristische, runde Kopfform auf (siehe auch Abbildung 3.25). Wird das Knochenalter zur Berechnung der Standarddeviationscores zugrunde gelegt, relativiert sich die Disproportion bezüglich der Körpergröße, die Kopfform verändert sich nicht.

Unter der Substitutionstherapie mit Wachstumshormon verbessert sich die auf das chronologische Alter bezogene Disproportion zwischen Kopfgröße und Körperhöhe bei den Knaben durch relativ schnelleres Körperhöhenwachstum.

Zum Schädelwachstum unter den Bedingungen des Wachstumshormonmangels und einer Substitutionstherapie sind verschiedene Untersuchungen bekannt. Im Tierversuch verfolgten Sjogren und Mitarbeiter das Schädelwachstum an Mäusen mit inaktiviertem GHR-Gen [Sjogren, 2000]. Bis zur dritten Lebenswoche unterschieden sich diese Mäuse in ihrem Wachstum nicht von der Kontrollgruppe. Ab diesem Zeitpunkt fielen sie durch ein reduziertes Körperwachstum auf. Das Gehirn dieser Tiere war im Alter von drei Wochen bezogen auf die Körpermasse überproportional groß. Man folgerte, dass das Körperwachstum als Folge der Rezeptorinaktivierung supprimiert war, während das Gehirnwachstum bereits in einer vorangegangenen wachstumshormonunabhängigen Phase stattgefunden haben musste.

Williams und Mitarbeiter untersuchten 1979 [Williams, 1979] das Wachstumsverhalten verschiedener Schädelknochen (Gehirnschädel versus Gesichtsschädel) bei Zwergmäusen mit homozygoter Mutation. Die Versuchstiere waren durch eine erhebliche Schädeldisproportion gekennzeichnet, die die Autoren auf unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeiten der verschiedenen Schädelknochen zurückführten.

Ähnliche Disproportionen sind auch beim Menschen bekannt. Der Phänotyp eines Kindes mit Wachstumshormonmangel wird in der Literatur mit einem disproportioniert großem Schädel bei vorspringender Stirn und eingesunkenem Mittelgesicht beschrieben [Ranke, 2000], [Pfäffle, 2000].

Einstimmig kommen alle Autoren zu dem Ergebnis, dass die Köpfe in Relation zur Körperhöhe zu groß sind. Widersprüchliche Angaben findet man zur Kopfform.

Zachmann [Zachmann, 1980] und Mitarbeiter wiesen für die Köpfe ihrer Kinder (Mädchen und Jungen) eine typische scaphoide Kopfform (frontooccipitaler Durchmesser größer biparietaler Durchmesser) (Vermessung vor Therapiebeginn) nach. Dagegen beschreiben die Autoren für die Gruppe Kleinwüchsiger mit multiplen Hormonausfall sowie für die Kinder mit Kraniopharyngeom eine runde Kopfform. Als mögliche Begründung für diesen Gruppenunterschied diskutieren sie einen zusätzlichen Thyroxinmangel der zweiten Gruppe oder stattgehabte Geburtskomplikationen, die typischerweise häufiger in der zweiten Gruppe auftraten.

Die Interpretation der Diskrepanz der Ergebnisse von Zachmann zu den vorliegenden ist schwierig. Der Altersunterschied kann als Grund nicht herangezogen werden. Vielmehr war bei den von uns untersuchten Kindern in der Tendenz vor Therapiebeginn das Missverhältnis zu Gunsten der Kopfbreite ausgeprägter, je jünger sie waren. Möglicherweise erklärt sich die Diskrepanz durch die Gruppenzusammensetzung. Während die vorliegenden Daten eindeutige Geschlechtsunterschiede in der Kopfform nachweisen, wurde von Zachmann die Gruppe als Ganzes ausgewertet. Die Autoren beschreiben für den Kopfumfang ein Aufholwachstum, während die Standarddeviationscores von Kopflänge und -breite über den Therapiezeitraum von zwei Jahren konstant blieben. Das "Catch-up" Wachstum des Kopfumfanges war jedoch weniger ausgeprägt als das Aufholwachstum der Körperhöhe. Das Kopfumfangswachstum liegt auch unter dem der von Laron 1979 untersuchten Patienten. Möglicherweise, so die Autoren, weil deren Patientengut jünger war und andere Normwerte zugrunde gelegt worden sind (Laron 1980 versus Zachmann und Sorgo 1980). Die Diskrepanz zu den Ergebnissen dieser Arbeit, die für die Kopflängen und -breitenmaße ein Aufholwachstum nachweist und im Gegensatz dazu für den Kopfumfang ein weitestgehend perzentilenkonformes Wachstum zeigt, ist wahrscheinlich auf die unterschiedlichen Methoden der Auswertung zurückzuführen. Zachmann und Mitarbeiter verglichen lediglich die Mittelwerte der Standarddeviationscores in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer. Bei der geringen Fallzahl von dreizehn Kindern besteht die Gefahr, dass wenige Ausreißer die Lage der Mittelwerte stark beeinflussen. In der vorliegenden Arbeit wurden für die Beurteilung der Wachstumsverläufe zusätzlich die individuellen Zuwachsraten berechnet und zeitabhängig dargestellt (siehe "Datenaufbereitung und statistische Auswertung" auf Seite 31). Während sich die Standarddeviationscores einzelner Parameter zeitabhängig im Mittelwertvergleich nicht immer statistisch signifikant voneinander unterschieden, ließen sich bei Zugrundelegung der Zuwachsraten signifikante Veränderungen nachweisen.

Die Arbeitsgruppe um Di Mario untersuchte das Kopfumfangswachstum retrospektiv bei fünf Kleinkindern mit multiplen hypophysärem Hormonausfall vor und unter der GH-Substitution [Di

Mario, 1999]. Vor Therapie waren die Köpfe (Kopfumfang: -2,2 SDS) relativ zur Körperhöhe (-4,16 SDS) zu groß. Die alleinige Substitution von Schilddrüsenhormonen hatte keinen Einfluss auf das Kopfumfangs- und Körperhöhenwachstum. Unter der Substitutionstherapie wurde für beide Parameter ein "Catch-up"-Wachstum nachgewiesen, wobei die Wachstumsgeschwindigkeit der Körperhöhe die des Kopfumfangs übertraf, so dass sich nach achtzehn Monaten mittlere Körperhöhen- und Kopfumfangsabweichung angleichen (-0,87 bzw. -0,89 SDS). Über die Kopfform sagt die Arbeit von Di Mario nichts aus. Die Ergebnisse werden dahingehend interpretiert, dass in der frühen Kindheit sowohl das Körperhöhen- als auch das Kopfwachstum wachstumshormonabhängig ist.

Die im Verhältnis zu den anderen genannten Arbeiten ausgeprägteren Zuwachsraten des Kopfumfanges unter der Substitutionstherapie sind sicherlich auf das junge Alter der Kinder zurückzuführen. Möglicherweise reagieren die Schädelknochen in dieser Phase sensibler auf eine Substitutionstherapie.

Eine etwas andere Schlussfolgerung ziehen Laron und Mitarbeiter [Laron, 2000] aus ihren Ergebnissen. Sie verglichen in einer neueren Arbeit das Körperhöhen- und Kopfumfangswachstum bei vier Kindern mit isoliertem GH-Mangel mit fünf Kindern mit Laron Syndrom vor und unter einer entsprechenden täglichen Substitutionstherapie mit Wachstumshormon bzw. IGF I. In beiden Gruppen war die Kopfgröße wesentlich geringer retardiert als die Körperhöhe. Die Kinder mit Wachstumshormonmangel profitierten bezüglich des Körperlängenwachstums deutlich mehr von der STH-Substitutionstherapie als die Laron-Kinder von der IGF-I-Substitutionstherapie. Beide zeigten jedoch ein ähnliches "Catch-up"-Wachstum des Schädels, ohne dass dies in Bezug zum Körperhöhenzuwachs gesetzt wurde. Die Autoren folgerten, dass die Wirkung von IGF-I an Knorpel- und Muskelzellen STH-abhängig ist, während der wachstumsstimulierende Effekt auf das Gehirn wachstumshormonunabhängig zu sein scheint.

Übereinstimmend gelangen alle genannten Autoren wie auch wir zu dem Schluss, dass das Schädel- bzw. Gehirnwachstum von einem Wachstumshormonmangel geringer betroffen ist als das Körperhöhenwachstum. Welchen weiteren Einflussfaktoren das Kopfwachstum unterliegt, kann aus den vorliegenden Ergebnissen nicht gefolgert werden. Die Hypothesen anderer Arbeitsgruppen gehen zum Teil auseinander.

Pirinen und Mitarbeiter [Pirinen, 1995] untersuchten die Gesichtsmorphometrie an 21 Patienten mit Wachstumshormonmangel und zwei Patienten mit exzessiver STH-Synthese. Die erste Gruppe zeigte eine disproportionierte Gesichtsmorphologie mit bezogen auf das Alter signifikant

schmaleren und kürzeren Gesichtsschädeln, wobei die hintere Gesichtslänge stärker retardiert war als vordere Gesichtslänge.

Eine andere Untersuchung der Gesichtsmorphometrie bei Patienten mit Laron-Syndrom von Rosenbloom und Mitarbeitern [Schaefer, 1994] wies für diese Patientengruppe eine typische Gesichtsförmigkeit mit im Vergleich zur Normalpopulation und zu einer Gruppe Kleinwüchsiger verschiedener Ätiologie signifikant verkürzten vertikalen Gesichtsschädeln nach.

Diese Untersuchungen bestätigen die Annahme, dass sich ein Mangel an Wachstumshormon unterschiedlich auf das Wachstum verschiedener Knochen auswirken kann. Sie widerlegen die Annahme, dass die Disproportion des Kopfes der Kinder mit idiopathischem Wachstumshormonmangel allein durch das unterschiedliche Wachstumsverhalten von Gehirn und Knochen unter den Bedingungen des Wachstumshormonmangels zustande kommt.

#### **4.3.5 Hautfettfalten, Körpermasseindex, Relativgewicht, Metrikindex**

Die Hautfettfalten der untersuchten Kinder mit idiopathischem Wachstumshormonmangel lagen bezogen auf das chronologische Alter weitgehend im Altersnormbereich, bezogen auf die Körperhöhe fand sich ein deutlich überhöhter Fettgehalt. Trotz der hohen Hautfettfaltenwerte lagen das Relativgewicht und der Körpermasseindex im Altersnormbereich.

Die Ergebnisse der bereits mehrfach zitierten Untersuchung von Zachmann stimmen mit den von uns erhobenen Daten überein. Auch bei Zachmann waren die Hautfettfalten die einzigen Maße, die im Normalbereich lagen. In Bezug zur stark retardierten Körperhöhe bedeutet dies jedoch einen erhöhten Körperfettanteil, der besonders die stammnahen Körperpartien betrifft.

Zum Körperfettgehalt von Kindern mit Wachstumshormonmangel vor und unter einer Substitutionstherapie gibt es zahlreiche Publikationen [Ferrandez, 1970], [Tanner, 1977]. Vergleichende anthropometrische Messungen von kleinwüchsigen Kindern mit und ohne GH-Mangel zeigten, dass die Betroffenen sich durch wesentlich dickere Hautfettfalten, insbesondere durch dickere abdominelle Hautfettfalten, von den gesunden Kindern unterscheiden. Bhatia und Mitarbeiter nutzen diese Tatsache für die Entwicklung einer Formel zur Diagnosestellung des Wachstumshormonmangels aus den anthropometrischen Variablen Körperhöhe und fünf verschiedenen Hautfettfalten [Bhatia, 1991].

Neben der lipolytischen Wirkung im Fettstoffwechsel hat Wachstumshormon eine anabole Wirkung im Proteinstoffwechsel. Fettabbau bei gleichzeitigem Muskelaufbau erklärt möglicherweise das über den Therapiezeitraum konstant bleibende Relativgewicht.

Ein weiteres Maß für den Körperbau ist der Metriindex. Es gibt keine uns bekannte Publikation zu den Veränderungen des Metriindex unter einer Wachstumshormontherapie. Von dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv wiesen alle Mädchen und 78% der Jungen einen pyknomorphen Körperbau auf. Der hohe Metriindex dieser Kinder ist auf den relativ zur Körperhöhe zu breiten und tiefen Thorax zurückzuführen (siehe auch Formel zur Berechnung des Metriindex, Kapitel „Körpermaße“, Seite 22). Das verglichen mit den Thoraxbreiten- und Tiefenmaßen schnellere Aufholwachstum der Körperhöhe führt zu einer Abnahme des Metriindex und erklärt den anwachsenden Anteil metro- und leptomorpher Kinder, der unter der Therapie beobachtet wurde (siehe auch „Schulterbreite, Brustbreite, Brusttiefe, Beckenbreite“, Seite 43 und „Relativgewicht (RBW), Körpermassenindex (KMI), Metriindex“, Seite 81).

#### 4.4 Fazit

Das Knochenwachstum wird über eine Vielzahl von Regelmechanismen gesteuert. Ein Hauptinflussfaktor ist das Wachstumshormon. Seit der Verfügbarkeit von rekombinantem Wachstumshormon Mitte der 80er Jahre hat man mit der Durchführung zahlreicher Untersuchungen versucht, die pathophysiologischen Zusammenhänge besser zu verstehen. Die Studien erfolgten experimentell oder am Tiermodell. Bis heute bleiben viele Fragen ungeklärt. Die meisten Tierversuche erfolgten an genmanipulierten Tieren, also unter extremen pathophysiologischen Bedingungen, so dass eine Übertragung der Ergebnisse auf den Menschen nur bedingt möglich ist. Groß angelegte Längsschnittstudien am Menschen aus neuerer Zeit sind nur vereinzelt veröffentlicht [Zachmann, 1982], [Bundak, 1988], [Laron, 2000].

Die vorliegende Untersuchung umfasst sie ein großes Kollektiv, das über einen vergleichsweise langen Zeitraum verfolgt wurde. Die Vielfalt der verwendeten anthropometrischen Variablen ermöglicht eine detaillierte auxiologische Charakterisierung der kindlichen Proportionen und ist in der Literatur einmalig.

Die Ergebnisse liefern wichtige Hinweise zum Wachstumsverhalten einzelner Körperteile unter den Bedingungen eines Wachstumshormonmangels sowie unter einer Substitutionstherapie.

Anhand der vorliegenden Daten wird gezeigt, dass bei Kindern mit idiopathischem Wachstumshormonmangel bestimmte Disproportionen bestehen. Die bisher übliche Charakterisierung des idiopathischen Wachstumshormonmangels als "proportionierter Kleinwuchs" im Rahmen der Differentialdiagnose von Wachstumsstörungen trifft streng genommen nicht zu [Ranke, 1999].

Die dem unterschiedlichem Wachstumsverhalten zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen können anhand dieser Arbeit nicht vollständig geklärt werden. Es lassen sich jedoch in Zusammenhang mit anderen veröffentlichten Arbeiten einige Rückschlüsse und Hypothesen ableiten. Für ihre Bestätigung sind weitere Untersuchungen erforderlich:

1. Das Knochenwachstum unterliegt bestimmten zeitlich abhängigen Wachstumsphasen. Außerdem unterscheiden sich die Epiphysenfugen einzelner Knochen in ihrer quantitativen Wachstumsleistung. Ein Wachstumshormonmangel, aber auch die Substitution von Wachstumshormon wirkt sich folglich unterschiedlich auf das Wachstum einzelner Knochen aus.
2. Knochenlängen- und Knochenbreitenwachstum sind wachstumshormonabhängig, unterliegen jedoch verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen. Ein Wachstumshormonmangel wirkt sich ausgeprägter auf das Knochenlängenwachstum als auf das Knochenbreitenwachstum aus.
3. Bestimmte Knochen (Klavikulae und Becken) unterscheiden sich in ihrem Wachstumsverhalten unter den Bedingungen eines Wachstumshormonmangels sowie auch unter der Substitutionstherapie geschlechterspezifisch.

## V Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die auxiologische Untersuchung von Kindern mit Wachstumshormonmangel vor und unter einer Substitutionstherapie mit Wachstumshormon. Dabei ging es vor allem um die Erkennung bestimmter auxiologischer Muster vor Therapiebeginn und die Frage nach Veränderungen der Körperproportionen unter der Therapie. Grundlage der Arbeit bildet die retrospektive Datenauswertung einer prospektiv angelegten Studie von 62 Kindern mit idiopathischem Wachstumshormonmangel und 20 Kindern mit organischem Wachstumshormonmangel. Insgesamt wurden 22 verschiedene Parameter in ca. halbjährigen Abständen über maximal fünf Therapiejahre vermessen, sowie vier weitere berechnet. Vor Substitutionsbeginn sind in der Gruppe mit idiopathischem Wachstumshormonmangel bestimmte zum Teil geschlechterspezifische auxiologische Konstellationen erkennbar. Insgesamt finden sich bei der größeren Jungengruppe wesentlich signifikantere Veränderungen: Die Körperhöhe weicht am stärksten von der Altersnorm ab. Das Ober-/Untertälungsverhältnis ist tendenziell zu Gunsten der Oberlänge verschoben. Die Kinder zeichnen sich durch einen pyknomorphen Körpertyp aus, der sich durch in Relation zur Körperhöhe breite und tiefe Thoraxmaße erklären lässt. Besonders bei den Knaben fällt zusätzlich eine Relationsverschiebung von Schulter- zu Beckenbreite zugunsten der Beckenbreite auf. Die Kinder haben bezogen auf das chronologische Alter relativ kleine Akren. Da die Akren bezogen auf ihre Körperhöhe eher zu groß sind, kann von keiner "echten Akromikrie" gesprochen werden. Hände und Füße fallen durch eine charakteristische Form auf, die sich aus einem Missverhältnis von Breite zu Länge zugunsten der Breite ergibt. Die Köpfe der Kinder weichen am wenigsten vom Altersnormbereich ab und sind folglich in Relation zur Körperhöhe zu groß. Die Knaben haben eine eher runde Kopfform. Wird zur Berechnung der Standarddeviationscores das Knochenalter anstelle des chronologischen Alters zugrunde gelegt, normalisieren sich die Proportionen, die Unterschiede zwischen Längen- und Breitenmaße treten weniger deutlich hervor. Der Körperfettgehalt, abgeleitet von der Hautfettfaldendicke, ist bezogen auf die Körperhöhe zu hoch.

Unter den Bedingungen einer Wachstumshormontherapie zeigen alle untersuchten Längen- und Breitenparameter ein Aufholwachstum. Vergleicht man jedoch das Ausmaß dieser Längen- und Breitenzunahme, so sind erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Parametern nachweisbar. Am langsamsten wachsen die Kopfparameter, die Thoraxbreiten und -tiefenmaße und die Unterarmlänge, während Stammhöhe, Beinlänge, Schulter- und Beckenbreite sowie die Längen- und Breitenparameter der Akren sich in ihren Zuwachsraten nicht signifikant unterschieden. Durch diese unterschiedlichen Wachstumsgeschwindigkeiten kommt es unter der Substitutionstherapie bei einigen Parametern zu Proportionsveränderungen. Dabei verbessern sich in der Regel

durch schnelleres Körperhöhenwachstum die Ausgangsproportionen. Das trifft besonders für die Kopfmaße, die Unterarmlänge und die Breiten- und Tiefenmaße des Thorax zu. Der relative Körperfettgehalt nimmt unter der Therapie ab. Auch die Umfänge (Brust-, Taillen- und Hüftumfang) nehmen unter der Therapie in Relation zur Körperhöhe ab.

Ein Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit den wenigen veröffentlichten Daten ist schwierig, da sich die Studien zum Teil erheblich in ihren Methoden, den untersuchten Patientenzahlen, den Altersklassen, einer Geschlechterdifferenzierung, der Beobachtungsdauer und der Form der Durchführung der Substitutionstherapie (ein bis dreimal wöchentliche STH-Gaben in weiter zurückliegenden Studien) unterscheiden. Es gibt keine veröffentlichte Studie aus jüngerer Zeit, die eine ähnlich große Anzahl auxiologischer Parameter einschließt.

Verschiedene pathophysiologische Zusammenhänge werden als Erklärungsmodelle für das unterschiedliche Wachstumsverhalten einzelner Knochen diskutiert. Altersabhängige Wachstumsphasen einzelner Knochen mit entsprechend unterschiedlichen Epiphysenschlusszeiten sind möglicherweise für disproportionalen Knochenwachstum verantwortlich. Auf das Knochenalter bezogene Verlaufsuntersuchungen müssen zur Klärung folgen.

Für den sicheren Nachweis einer solchen Altersabhängigkeit ist die Durchführung der gleichen Untersuchung anhand größerer Patientengruppen notwendig. Die vorliegenden Datenmengen sind zu klein, um signifikante, alterabhängige Unterschiede zu erkennen.

Die Unterschiede zwischen Breiten- und Längenmaßen lassen sich möglicherweise auf verschiedene Wirkmechanismen von Wachstumshormon auf den Knochenstoffwechsel zurückführen (siehe "Physiologie des Knochenwachstums" auf Seite 10).

Geschlechterspezifische Unterschiede müssen mit Zurückhaltung beurteilt werden, da die Mädchengruppe wesentlich kleiner ist. Am stärksten fällt beim Geschlechtervergleich neben einer altersabhängigen Proportionsverschiebung zugunsten der Oberlänge bei den Mädchen die unterschiedliche Schulter-/Beckenbreitenrelation auf. In diesem Zusammenhang muss ein zusätzlicher wachstumsstimulierender Einfluss von Sexualhormonen in der Pubertät für bestimmte Knochen diskutiert werden.

Für die Bestätigung dieser Ergebnisse sind weitere prospektive Untersuchungen erforderlich.

Die Ausgangsproportionen der Kinder mit angeborenem idiopathischem Wachstumshormonmangel gleichen denen der Kinder mit idiopathischem Wachstumshormonmangel. Die Proportionsveränderungen unter der Substitutionstherapie zeigen enorme individuelle Schwankungen, so dass aus den Ergebnissen aufgrund der Gruppengrößen und der Inhomogenität der Gruppen keine sicheren Schlussfolgerungen gezogen werden können.

## VI Literaturverzeichnis

- Andersson AM, Orskov H, Ranke MB, Shalet S, Skakkebaek NE: Interpretation of growth hormone provocative tests: comparison of cut-off values in four European laboratories. *Eur J Endocrinol* 132 (1995) 340-343
- Andreassen TT, Melsen F, Oxlund H: The influence of growth hormone on cancellous and cortical bone of the vertebral body in aged rats. *J Bone Miner Res* 11 (1996) 1094-1102
- Argetsinger LS, Campbell GS, Yang X, Witthuhn Ba, Silvennoinen O, Ihle JN, Carter-Su C: Identification of Jak2 as a growth hormone receptor-associated tyrosine kinase. *Cell* 74 (1993) 237-244
- Baker AR, Hollingshead PG, Pitts-Meek S, Hansen S, Taylor R, Stewart TA: Osteoblast-specific expression of growth hormone stimulates bone growth in transgenic mice. *Mol Cell Biol* 12 (1992) 5541-5547
- Bhatia S, Moffitt S, Goldschmith M, Bain R, Kutner M, Rudman D: A method of screening for growth hormone deficiency using anthropometrics. *Am J Clin Nutr* 34 (1981) 281-288
- Berg MA, Guevara-Aguirre J, Rosebloom AL, et al: Mutation creating a new splice site in the growth hormone receptor genes of 37 Ecuadorean patients with Laron syndrome. *Hum Mutations* 137 (1992) 361
- Blethen S, Compton P, Lippe B, Rosenfeld R, August G, Johanson A: Factors predicting the response to growth hormone (GH) therapy in prepubertal children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metabol* 76 (1993) 574-579
- Blethen S, Baptista J, Kuntze J, Foley T, Lafranchi S, Johanson A: Adult height in growth hormone (GH)-deficient children treated with biosynthetic GH. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (1997) 418-420
- Blum W: Insulin-like growth factors and their binding proteins. In *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents*. Michael Ranke (Hrsg.), Johann Abbrosius Barth Verlag. Heidelberg, Leipzig 190-218 (1996)
- Böttcher B: Die Entwicklung von Körperlänge/Körperhöhe, Körpermasse und ihren Proportionen von 0 bis 3 Jahren unter Berücksichtigung des Überganges von der liegenden zur stehenden Körperhaltung. *Math-Nat F Staatsexamensarbeit Univ Potsdam* 1995
- Brosius G, Brosius F: *SPSS Base System und Professional Statistics*. International Thomson Publishing GmbH 1. Auflage 1995
- Bundak R, Hindmarsh PC, Brook CG: Body segments and growth hormone. *Arch Dis Child* Jul 63 (7) (1988) 839-40
- Burns EC, Tanner JM, Preece MA, Cameron N: Final height and pubertal development in 55 children with idiopathic growth hormone deficiency, treated for between 2 and 15 years with human growth hormone. *Eur J Pediatr* 137 (1981) 155-164
- Canalis E: Role of growth hormone and insuline-like growth factors in the function of the osteoblast. In *Targets for growth hormone and IGF-I Action* Ed R Bouillon BioScientifica Ltd, Bristol (2001) 117-130
- Conrad K: *Der Konstitutionstypus*. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1963)
- Conrad K: Konstitution. In *Gruhle HW, Jung R, Mayer-Gross M, Müller M: Psychiatrie der Gegenwart. Forschung und Praxis. Band 1*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1967)
- Crelin, E S: The development of bony pelvic sexual dimorphism in mice. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 84 (1960) 479-512
- Di Mario S, Salerno M, Gasparini N, Fusco T, Piatturo L, Valerio G: Treatment of hypopituitarism in infancy. Effect of head circumference growth. *Minerva Pediatr* 51 (4) (1999) 89-92
- Eiben OG: Säkularer Trend der körperlichen Entwicklung und Bedeutung für die pädiatrische Praxis. *Ärztl Jugendkd* 81 (1990) 361-367

- Enderle A: Changes in the epiphysis and epiphyseal plate in systematic and genetically-induced diseases. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 134 (1996) 309-316
- Ernst M, Froesch ER: Growth hormone dependent stimulation of osteoblast-like cells in serum-free cultures via local synthesis of insulin-like growth factor I. *Biochem Biophys Res Commun* 151 (1988) 142-147
- Ferrandez A, Zachmann M, Prader A, Illig R: Isolated growth hormone deficiency in prepubertal children. Influence of human growth hormone on longitudinal growth, adipose tissue, bone mass and bone maturation. *Helvetica Paediatrica Acta* 6 (1970) 566-576
- Flügel B, Greil H, Sommer K: *Anthropologischer Atlas: Alters- und Geschlechtsvariabilität des Menschen: Grundlagen und Daten. 1. Auflage.* Frankfurt/Main: Edition Wötzel (1986)
- Frank GR: Growth and estrogen. *Growth Genet Horm* 16 (2000) 1-5
- Goeddel DV, Heyneker HC, Hozumi T, Arentzen K, Itakura K, Yansura DG, Ross MJ, Miozzari G, Crea R, Seeburg PH: Direct expression in *Escherichia coli* of a DNA sequence coding for human growth hormone. *Nature* 281 (1979) 544-548
- Goff JP, Caperna TJ, Steele NC: Effects of growth hormone administration on vitamin D metabolism and vitamin D receptors in the pig. *Domest Anim Endocrinol* 7 (1990) 425-430
- Green H, Morikawa M, Nixon T: A dual effector theory of growth-hormone action. *Differentiation* 29 (1985) 195
- Greil H, Vockenbergl I: Das Längenwachstum einzelner Körperabschnitte bei einer Stichprobe von Kindern und Jugendlichen aus der DDR-Bevölkerung. *Ärztl. Jugendskd* 62 (1971) 172-186
- Greil H, Gast A: Zur körperlichen Entwicklung von Kindern und Jugendlichen aus der DDR-Bevölkerung. *Ärztl. Jugendkd.*, 74 (1983) 73-79
- Greil H: Anthropologische Grundlagen der Identifikation. In *Identifikation unbekannter Toter.* Leopold D (Hrsg.), Lübeck (1998) S. 53-84
- Greil H: Sex, body type and timing in bodily development - Trend statements based on a cross-sectional anthropometric study. *Growth and Development in the changing world.* Croatian Anthropological Society, Zagreb (1997)
- Greil H: Ontogenetic aspects of dimensions and proportions in sitting posture. *Coll. Anthropol* 21 (1997) 2 367-368
- Greil H: Normalgewicht und Optimalgewicht - Beschreibung und Beurteilung der Körpermasse. *Anthrop. Anz.* 56 (1998) 313-334
- Greulich W.W., Pyle S.I.: *Radiographic atlas of skeletal development of hand and wrist.* 2<sup>nd</sup> ed. Stanford Univ. Press, California (1959)
- Grimm H: *Grundriss der Konstitutionsbiologie und Anthropometrie.* VEB Verlag Volk und Gesundheit (1966) 70-90
- Gronowski AM, Zhong Z, Wen Z, Thomas MJ, Darnell Jr JE, Rotwein P: In vivo growth hormone treatment rapidly stimulates the tyrosine phosphorylation and activation of Stat3. *Mol Endocrinol* 9 (1995) 171-177
- Grumbach MM, Bin-Abbas BS, Kaplan SL: The growth hormone cascade: progress and long-term results of growth hormone treatment in growth hormone deficiency. *Hormone Research* 49 (1998) 41-57
- Guevara-Aguirre J, Rosenbloom A, Fielder P, Diamond F, Rosenfeld R: Growth hormone receptor deficiency in Ecuador: Clinical and biochemical phenotype in two populations. *J Clin Endocrinol Metab* 76 (1993) 417-423
- Guler HP, Zapf J, Scheiwiller E, Froesch ER: Recombinant human insulin-like growth factor I stimulates growth and has distinct effects on organ size in hypophysectomized rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 85 (1988) 4889-4893
- Harms V: *Biomathematik, Statistik und Dokumentation.* Harms Verlag 7. überarbeitete Auflage

- Hesse V, Jaeger U, Kromeyer K, Zellner K, Bernhardt I, Hofmann A: Aktualisierte Wachstumsdaten (Körperhöhe und Körpergewicht) 0-16jähriger Kinder (Jenaer Studien). *Z. Klin. Med.* 45 (1990) 1121-1125
- Hesse V, Jahreis G, Schambach H, Vogel H, Vilser C, Seewald H, Börner A, Deichl A: Insulin-like growth factor I correlations to changes of the hormonal status in puberty and age. *Exp. Clin. Endocrinol.* 102 (1994) 289-298
- Hesse V: Wachstum und Reifung. Sonderdruck aus Wieland Meng und Reinhard Ziegler (Hrsg.) *Endokrinologie, Grundlagen, Klinik, Praxis*, Gustav Fischer Verlag
- Hesse V, Bartezyk R, Jaeger U, Kromeyer-Hauschild K, Zellner K, Vogel H, Bernhardt I, Hofmann A: Körper-Masse-Index: Perzentilen deutscher Kinder im Alter von 0-18 Jahren. *Kinderärztliche Praxis* 8 (1999) 542-553
- Hesse V: Schilddrüse und Wachstum. In: *Schilddrüse 1999*. Walter de Gruyter Verlag Berlin, New York (2002), 267-281
- Hesse V: Diagnostik und klinische Zeichen von Wachstumshormonmangel im Kindesalter. Unterschiede zwischen kompletten und partiellem Wachstumshormonmangel: Paraklinisch-klinische flow-sheets. In: *Wachstumshormon (hGH) - Physiologie, Pathologie und therapeutisches Potential* (Hrsg. C. Wuster) UNI-MED Verlag (2001)
- Holmes SJ, Whitehouse RW, Swindell R, Economou G, Adams JE, Shalet SM: Effects of growth hormone replacement on bone mass in adults with adult onset growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 42 (1995) 627-633
- Ingraham HA, Chen RP, Mangalam HJ, Elsholtz HP, Flynn SE, Lin CR, Simmons DM, Swanson L, Rosenfeld MG: A tissue-specific transcription factor containing a homeodomain specifies a pituitary phenotype. *Cell* 55 (1988) 519-529
- Isgaard J, Moller C, Isaksson OG, Nilsson A, Mathews LS, Norstedt G: Regulation of insulin-like growth factor messenger ribonucleic acid in rat growth plate by growth hormone. *Endocrinology* 122 (1988) 1515-1520
- Isaksson OG, Jansson JO, Gaues IAM: Growth hormone stimulates longitudinal bone growth directly. *Science* 216 (1982) 1237
- Isaksson OG, Lindahl A, Nilsson A, Isgaard J: Mechanism of the stimulatory effect of growth hormone on longitudinal bone growth. *Endocr Rev* 8 (1987) 426-438
- Jaeger U, Zellner K, Bach H: 100 years of anthropological examination of school children in Jena (GDR). *Ärztl Jugendkd* 71 (1980) 333-344
- Jaeger U: Secular Trend in Germany. In: *Secular Growth Changes in Europe*. Eötvös Univ. Press, Budapest (1998) 135-159
- Juul A: The effects of oestrogens on linear bone growth. *Hum Reprod Update* 2001 May-Jun; 7 (3) (2001) 303-313
- Kaplan SL, Underwood LE, August GP, Bell JJ, Blethen SL, Blizzard RM, Brown DR, Foley TP, Hintz RL, Hopwood NJ, Johanson A, Kirkland RT, Plotnick LP, Rosenfeld RG, Van Wyk JJ: Clinical studies with recombinant DNA-derived methionyl human growth hormone in growth hormone deficient children. *Lancet* (1986) 697-700
- Kasch U, Kasch F: Längenmaße und Längenproportionen bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum 19. Lebensjahr – Ergebnisse der anthropologischen Querschnittsstudie 1987/89 des FPM – 44. Diss. Humboldt Univ. Berlin (1995)
- Kassem M, Blum W, Ristelli J, Mosekilde L, Eriksen EF: Growth hormone stimulates proliferation and differentiation of normal human osteoblast-like cells in vitro. *Calcif Tissue Int* 52 (3) (1993) 222-226
- Kramer A: Säkulare Veränderungen von Körpermaßen der Horizontalebene und Berücksichtigung der Körperhöhe bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis zu 18 Jahren - Ergebnisse einer Querschnittsstudie 1987/89 des Forschungsprojektes Medizin 44 (Gesundheitsschutz im Kindes- und Jugendalter), Dissertation (1995)
- Kelly PA, Finidori J, Moulin S, Kedzia C, Binart N: Growth hormone receptor signalling and actions in bone growth. *Horm Res* 55 Suppl 2 (2001) 14-17

- Kember NF: Cell kinetics and the control of growth in long bones. *Cell Tissue Kinet* 11 (1978) 477-485
- Klinger B, Laron Z: Three year IGF-I treatment of children with Laron syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 8 (1995) 149-158
- Knußmann R: *Anthropologie. Handbuch der vergleichenden Biologie des Menschen*. G Fischer Verlag, Stuttgart - New York (1988).
- Kreienbrock L, Schach S: *Epidemiologische Methoden*. Gustav Fischer Verlag 2. durchgesehene Auflage
- Laron Z, Anin S, Klipper-Aurbach Y, Klinger B: Effects of insulin-like growth factor on linear growth, head circumference, and body fat in patients with Laron type dwarfism. *Lancet* 393, 23 (1992) 1258-61
- Laron Z, Klinger B: Comparison of the growth-promoting effects of insulin-like growth factor I and growth hormone in the early years of life. *Acta Paediatr* 89 (2000) 38-41
- Leung DW, Spencer SA, Cachianes G et al.: Growth hormone receptor and serum binding proteins: purification, cloning and expression. *Nature* 330 (1987) 537-543
- Li CH, Papkoff H: Preparation and properties of growth hormone from human and monkey pituitary glands. *Science* 124 (1956) 1293-1294
- Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL: Sex steroids and bone. *Recent Prog Horm Res.* 57 (2002); 385-409
- Martin R: *Lehrbuch der Anthropologie*. Band 1, 2. Auflage. Gustav Fischer Verlag, Jena 1928
- Maor G, Hochberg Z, von der Mark K, Heinegard D, Silbermann M: Human growth hormone enhances chondrogenesis and osteogenesis in a tissue culture system of chondroprogenitor cells. *Endocrinology* 125 (1989) 1239-1245
- Mohan S, Nakao Y, Honda Y, Landale E, Leser U, Dony C, Lang K, Baylink DJ: Studies on the mechanisms by which insulin-like growth factor (IGF) binding protein-4 (IGFBP-4) and IGFBP-5 modulate IGF actions in bone cells. *J Biol Chem* 270 (1995) 20424-20431
- Mayo KE, Cerelli GM, Lebo RV, Bruce BD, Rosenfeld MG, Evans RM: Gene encoding human growth hormone-realising factor precursor: structure, sequence and chromosomal assignment. *Proc Natl Acad Sci USA* 82 (1985) 63-67
- Nilsson A, Isgaard J, Lindahl A, Dahlstrom A, Skottner A, Isaksson OG: Regulation by growth hormone of number of chondrocytes containing IGF-I in rat growth plate. *Science* 233 (1986) 571
- Nishiyama K, Sugimoto T, Kaji H, Kanatani M, Kobayashi T, Chihara K: Stimulatory effect of growth hormone on bone resorption and osteoclast differentiation. *Endocrinology* 137 (1996) 35-41
- Oberbauer AM, Pomp D, Murray JD: Dependence of increased linear bone growth on age at oMT1a-oGH transgene expression in mice. *Growth Dev Aging* 58(2) (1994) 83-93
- Ohlsson C, Isgaard J, Tornell J, Nilsson A, Isaksson OG, Lindahl A: Endocrine regulation of longitudinal bone growth. *Acta Paediatr Suppl* 82 (1993) 33-40
- Ohlsson C, Nilsson A, Isaksson O, Lindahl A: Growth hormone induces multiplication of the slowly cycling germinal cells of the rat tibial growth plate. *Proc Natl Acad Sci USA* 89 (1992) 9826-9830
- Ohlsson C, Tornell J, Sandstedt J, Anderassen TT: Effect of increased growth hormone on mechanical strength of cortical bone in growth hormone-transgenic mice. *J Bone Miner Res [Suppl 1]* 11 (1996) 458
- Ohlsson C, Bengtsson B, Isaksson O, Andreassen T, Słooweg M: Growth hormone and bone. *Endocrine Reviews* 19 (1): 55-79 (1998)
- Pfäffle R, Blankenstein O: *Hormonelle Wachstumsstörungen*. Handbuch der Molekularen Medizin, Band 7. Monogen bedingte Erbkrankheiten, Teil 2. D. Ganten / K. Ruckpaul (Hrsg.). Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2000)

- Pirinen S, Majurin A, Lenko HL, Koski K: Craniofacial features in patients with deficient and excessive growth hormone. *J Craniofac Genet Dev Biol* 14 (3) (1994) 144-52
- Plagemann G, Plagemann M: Der Körperbau von leptomorphen, metromorphen und pyknomorphen Kindern und Jugendlichen – Ergebnisse der anthropologischen Querschnittsstudie 1987/89. Diss. Humboldt-Univ. Berlin (1993)
- Prader A, Issler C, Molinari L, Largo RH: Physical growth in Swiss children from 0 to 20 years of age (A longitudinal study). *Helv Paediat Acta [Suppl]* 46 (1982)
- Prader A: Physiologisches, pathologisches und manipuliertes Körperwachstum. *Monatsschr Kinderheilkd* 134 (1986) 292-301
- Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C: Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age (First Zurich Longitudinal Study of Growth and Development). *Helvet Paediatr Acta, Suppl* 52 (1989)
- Rona RJ, Tanner JM: Aetiology of idiopathic growth hormone deficiency in England and Wales. *Arch Dis Child* 52 (1977) 197-208
- Raben MS: Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 18 (1958) 901-903
- Ranke MB: The Kabi Pharmacia International Growth Study: aetiology classification list with comments. *Acta Paediatr. Suppl* 379 (1991) 87-92
- Ranke MB: Proportionierter Kleinwuchs in Differentialdiagnose Pädiatrie Michalk, Schönau (Hrsg.) Urban & Schwarzenberg (1999)
- Ransjö M, Lerner U, Ohlsson C: Growth hormone inhibits formation of osteoclast-like cells in mouse marrow cultures. *J Bone Miner Res* 11 (1996) T394
- Reinecke M, Schmid A, Heyberger-Meyer B, Hunziker E, Zapf J: Effect of growth hormone and insulin-like growth factor I (IGF-I) on the expression of IGF-I messenger ribonucleic acid and peptide in rat tibial growth plate and articular chondrocytes in vivo. *Endocrinol* 141 (8) (2000) 2847-2853
- Rinderknecht E, Humbel RE: Primary structure of human insulin-like growth factor II. *FEBS Lett* 89 (1978) 283
- Rinderknecht E, Humbel RE: The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* 235 (1978) 2769
- Rosenfeld RG, Wikland KA, Cassorla F: Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 80 (1995) 1532-1540
- Sas TCJ, Gerver W-J M, de Bruin R, Mulder P, Cole T, de Waal W, Hokken-Koelega A: Body proportion during 6 years of GH treatment in children with short stature born small for gestational age participating in a randomised, double-blind, dose-response trial. *Clinical Endocrinology* 53 (2000) 675-681
- Saas DA, Jermone CP, Bowman AR, Bennett-Cain A, Ginn TA, LeRoith D, Epstein S: Short-term effects of growth hormone and insulin-like growth factor I on cancellous bone formation in Rhesus Macaque monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (1997) 1202-1209
- Salmon WD Jr, Daughaday WH: A hormonal controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *J Lab Clin Med* 49 (1957) 825
- Sälzer A, Kahl H: Der Verlauf der Akzeleration im Wandel gesellschaftlicher Bedingungen. *Pädiatrie u. Grenzgeb.* 18 (1979), 381-389
- Schaefer GB, Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre J, Campbell A, Ullrich F, Patil K, Frias LJ: Facial morphometry of Ecuadorian patients with growth hormone receptor deficiency/Laron syndrome. *J Med Genet* 31 (1994) 635-639
- Schiebler TH, Schmidt W.: Lehrbuch der gesamten Anatomie des Menschen. Springer Verlag (1987) 58-66

- Schönau E, Westermann F, Rauch F, Stabrey A, Wassmer G, Keller E, Bramswig J, Blum WF: A new and accurate prediction model for growth response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 144 (1) (2001) 13-20
- Sjogren K, Bohlooly YM, Olsson B, Coschigano K, Tornell J, Mohan S, Isakson OG, Baumann G, Kopchick J, Ohlsson C: Disproportional skeletal growth and markedly decreased bone mineral content in growth hormone receptor -/- mice. *Biochem Biophys Res Commun* 19, 267 (2) (2000) 603-8
- Slootweg MC: Growth hormone and bone. *Horm Metab Res* 25 (1993) 335-343
- Sorgo W, Zachmann M, Tassinari D, Fernandez F, Prader A: Longitudinal anthropometric measurements in patients with growth hormone deficiency. Effect of human growth hormone treatment. *Eur J Pediatr* 138 (1982) 38-45
- Sornson MW, Wu W, Dasen JS, Flynn SE, Norman DJ, O'Connell SM, Gukovsky I, Carriere C, Ryan AK, Miller AP, Zuo L, Gleiberman AS, Andersen B, Beamer WG, Rosenfeld MG: Pituitary lineage determination by the Prophet of Pit-1 homeodomain factor defective in Ames dwarfism. *Nature* 384 (1996) 327-333
- Spagnoli A, Rosenfeld RG: The mechanisms by which growth hormone brings about growth. The relative contributions of growth hormone and insuline-like growth factors. *Endocrinol Metab Clin North Am Sep*; 25 (3) (1996) 615-31
- Stratz CH: Lebensalter und Geschlechter. Enke-Verlag, Stuttgart (1926)
- Tanner J. M.: Human growth. Oxford. (1956)  
(Deutsche Übersetzung: Wachstum und Reifung. Thieme Verlag (1964))
- Tanner JM, Whitehouse RH, Hughes PCR, Vince FP: Effect of human growth hormone treatment for 1 to 7 years on growth of 100 children, with growth hormone deficiency, low birthweight, inherited smallness, Turner's syndrome, and other complaints. *Arch Dis Child* 46: 745-782 (1971)
- Tanner JM, Whitehouse RH, Hughes PC, Carter BS: Relative importance of growth at puberty of trunk length, limb length and muscle width in growth hormone-deficient children. *J Pediatr* 89 (6) (1976) 1000-1008
- Tanner JM: The human growth curve. In Harrison GA, Weiner JS, Tanner JM, Barnicot NA, editors. *Human biology*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press (1977) 299-319
- Tanner JM, Hughes PC, Whitehouse RH: Comparative rapidity of response of height, limb muscle and limb fat to treatment with human growth hormone in patients with and without growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol* 84 (4) (1977) 681-96
- Van Wyk J, Smith E: Insulin-like growth factors and skeletal growth: possibilities for therapeutic interventions. *Clinical Endocrinol and Metab* 84 (12) (1999) 4349-4254
- Vimpani GV, Vimpani AF, Lidgard GP, Cameron EH, Farquhar JW: Prevalence of several growth hormone deficiency. *BMJ* 2 (1977) 427-430
- Vogl C, Atchley WR, Cowley DE, Crenhaw P, Murray JD, PompD: The epigenetic influence of growth hormone on skeletal development. *Growth Dev Aging* 57 (3) (1993) 163-82
- Walker JL, Van Wyk JJ, Underwood LE: Stimulation of statural growth by recombinant insulin-like growth factor I in a child with growth hormone insensitivity syndrome (Laron type). *J Pediatr* 121 (1992) 641-646
- Weissörtel R, Butenandt O: Anthropometric measurements of distal extremities in children with short stature under hGH-therapy. *Hormone Research* 50 (Suppl. 3) (1998)
- Wiesner S, Wiesner M: Zur Entwicklung von Geschlechtsunterschieden in den Dimensionen des heranwachsenden menschlichen Körpers – Ergebnisse der Querschnittsstudie 1987/89 des Forschungsprojektes Medizin 44 Gesundheitsschutz im Kindes- und Jungendalter. Diss. Humboldt-Univ. Berlin (1992)
- Williams JP, Hughes SM: Growth of the skull in the mutant dwarf mouse. *Acta Anat* 105 (4) (1979) 461-8

- Wit JM, Kamp Ga, Rikken B: Spontaneous growth and response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Pediatr Res* 39 (1996) 295-302
- Wolf E, Rapp K, Brem G: Expression of metallothionein-human growth hormone fusion genes in transgenic mice results in disproportionate skeletal gigantism. *Growth Dev Aging* 55 (1991) 117-127
- Wolf E, Rapp K, Wanke R, Hermanns W, Pirchner F, von Butler-Wemken I, Brem G: Growth characteristics of metallothionein-human growth hormone transgenic mice as compared to mice selected for high eighth-week body weight and unselected controls. II. Skeleton. *Growth Dev Aging* 55 (1991) 237-48
- Yeh JK, Chen MM, Aloia JF: Skeletal alterations in hypophysectomized rats. I. A histomorphometric study on tibial cancellous bone. *Anat Rec* 241 (1995) 505-512
- Zachmann M, Fernandez F, Tassinari D, Thakker R, Prader A: Anthropometric measurements in patients with growth hormone deficiency before treatment with human growth hormone. *Eur J Pediatr* 133 (1980) 277-282
- Zunft H, Möhr M, Ulbricht G: Zur Ernährungssituation in der DDR zwischen 1980 und 1990. Eine Materialsammlung. *Ernährungsforschung* 41 (1996) 69-222
- Zwieauer K, Wabitsch M: Relativer Body-mass-Index (BMI) zur Beurteilung von Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkunde* 145 (1997) 1312-1318