

Diplomarbeit

Outcome von SGA (small for gestational age)- Kindern mit und ohne Wachstumshormontherapie

eingereicht von Beate Katharina Klein

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde (Dr. med. univ.)

an der Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der Klinischen Abteilung für Allgemeine Pädiatrie

**unter der Anleitung von Dr. Hildegard Jasser-Nitsche und
Priv.-Doz. Dr. Elke Fröhlich-Reiterer**

Graz, August 2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 24.08.2017

Klein Beate Katharina eh

Danksagung

Ich möchte mich allen voran ganz herzlich bei meinen Betreuerinnen, Frau Dr. Hildegard Jasser-Nitsche und Priv.-Doz. Dr. Elke Fröhlich-Reiterer, für ihre Unterstützung während der gesamten Arbeit, aber vor allem für die Gelegenheit, mich mit diesem schönen Thema befassen zu dürfen, bedanken.

Außerdem gilt ein herzliches Dankeschön ihren Kolleginnen, Dr. Elisabeth Suppan und Dr. Gudrun Weinhandel, für ihr großes Entgegenkommen hinsichtlich der „Okkupation“ ihres Dienstzimmers.

Ein weiterer Dank gebührt meiner Familie, die mich seit zweiundzwanzig Jahren in allen Lebenslagen tatkräftig unterstützt, mich aufbaut, motiviert und fordert, wodurch ich stets das erreichen konnte, was ich mir vorgenommen habe. Insbesondere meinen Eltern, Hubert und Sophie, möchte ich für all die Strapazen danken, die sie auf sich genommen haben, um mir nicht nur das vermutlich schönste und interessanteste Studium, sondern auch eine wundervolle Studienzeit, auf die ich stets mit Freude zurückblicken werde, zu ermöglichen. Lieber Papa, wie du erst vor Kurzem so schön gesagt hast, jetzt haben „WIR“ es bald geschafft.

Nicht zu vergessen sind meine Freunde und Studienkollegen, die im Laufe der Jahre zu einer Art zweiten Familie in der Ferne wurden, und mich mit ihrer (meist) entspannten und freudvollen Art auch die stressigsten Zeiten durchstehen ließen. Ich hoffe sehr, diese wertvollen Menschen auch in Zukunft an meiner Seite zu wissen zu dürfen.

Zusammenfassung

Hintergrund: Small for gestational age (SGA) bedeutet, dass Neugeborene, entsprechend dem Gestationsalter, bezüglich Körperlänge und/oder Körpergewicht, zu klein oder leicht sind (-2,5 SDS). Der Großteil dieser Kinder (90%) erlebt im Laufe des Kleinkindalters (meist bis zum dritten, spätestens aber bis zum siebten Lebensjahr) ein Aufholwachstum, auch „*catch-up growth*“ genannt. Zehn Prozent zeigen aber weiterhin eine verminderte Größen-/Gewichtszunahme. Abgesehen von den psychosozialen Problemen, mit welchen die kleinwüchsigen Kinder konfrontiert werden, weisen SGA-Geborene ein erhöhtes Risiko für Komplikationen während der Neonatalperiode und die Entwicklung metabolischer und kardiovaskulärer Erkrankungen im späteren Erwachsenenleben auf. Seit 13 Jahren besteht in Europa bei SGA-Kindern die Indikation zur Wachstumshormontherapie, welche einen Benefit bis zu 12 cm Längenzunahme bringen sollte, wobei nicht alle Kinder gleich gut auf die Therapie ansprechen.

Methoden: Bei 75 PatientInnen (32 Mädchen, davon 15 mit hGH-Therapie und 43 Knaben, davon 26 mit hGH-Therapie) wurde an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz die Effektivität der hGH-Therapie hinsichtlich der Körperendgröße und deren Differenz zur familiären Zielgröße untersucht. An 42 PatientInnen (30 mit hGH-Therapie, davon 12 Mädchen und 18 Knaben) wurde zudem das Wachstum im Zeitraum von sechs bis neun Jahren durch Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit und der Körpergröße im Vergleich zur Kontrollgruppe (7 Mädchen, 5 Knaben) analysiert. Nebenparameter waren das Knochenalter der Kinder, der Therapieverlauf, sowie aufgetretene Komplikationen während der Schwangerschaft oder Neonatalperiode, als auch später aufgetretene Erkrankungen, welche das Wachstum beeinflussen. Zudem wurden IGF-1- und IGFBP-3-Spiegel analysiert.

Resultate: Die Körpergröße der Kinder im Alter von 6 Jahren lag im Mittel bei 107,60 cm (-0,28 SDS). Mädchen wiesen eine Körperlänge von 108,06 cm (-0,30 SDS) auf und Knaben von 107,22 cm (-0,26 SDS). Im Alter von 9 Jahren lag die mittlere Körpergröße bei 125,17 cm (-0,66 SDS). Die Mädchen waren durchschnittlich 126,22 cm (-0,65 SDS) groß, die Knaben 124,31 cm (-0,67 SDS).

Zwischen der Therapie- und Kontrollgruppe zeigte sich weder für die sechsjährigen Kinder, noch für die neunjährigen Kinder ein signifikanter Unterschied (Z-Wert > 109). Die Wachstumsgeschwindigkeit der Sechsjährigen betrug im Mittel 6,37 cm/Jahr, die der Neunjährigen nur noch 5,84 cm/Jahr, wobei die Kinder unter hGH-Therapie in beiden Altersklassen eine im Durchschnitt um ca. 0,5 cm/Jahr höhere Wachstumsgeschwindigkeit aufwiesen. Die Dosierung des Wachstumshormons lag im Mittel bei 0,032 mg/kg KG/Tag im Alter von sechs Jahren und bei 0,030 mg/kg KG/Tag im Alter von neun Jahren. Das mittlere chronologische Alter zu Therapiebeginn betrug 7,62 Jahre. Bezüglich der erreichten Körperendgröße beläuft sich der Unterschied zwischen den Gruppen auf nur 0,02 SDS, zugunsten der Therapiegruppe. Allerdings ist der Abstand zur familiären Zielgröße bei Kindern mit Wachstumshormontherapie im Mittel um 0,20 SDS geringer, als bei nicht behandelten Kindern.

Der besagte Benefit von 10-15 cm durch die hGH-Therapie konnte bei Betrachtung des Grazer Kollektivs nicht bestätigt werden. Als mögliche Gründe hierfür sind zum einen die relativ geringe Dosierung zu nennen und zum anderen das fortgeschrittene chronologische Alter zu Therapiebeginn. Eine Schwäche ist auch die geringe Fallzahl an PatientInnen, die unterschiedlichen Altersstufen zu Beginn der Therapie und der kurze Beobachtungszeitraum des kleinen Kollektivs (n=44) von nur drei Jahren.

Abstract

Background: Small for gestational age (SGA) means that a newborn's weight and/or height is too low ($< -2,5$ SDS) according to its gestational age. The majority (90%) of SGA-children has a catch-up growth during early childhood. However, about 10% remain short or underweight. Apart from the psychological and social consequences, which they are confronted with, SGA-children are at higher risk of developing metabolic or cardiovascular disease. Furthermore, SGA is associated with more frequent complications during pregnancy and early life. Since 13 years treatment with human growth hormone (hGH), which should lead to a benefit in height of 12 cm, is indicated in cases of SGA without (sufficient) catch-up growth in Europe.

Methods: The effects of hGH was analysed, considering final height and the difference to the child's midparental height. 7 patients (32 girls (15 treated with hGH) and 43 boys (26 treated with hGH), treated at the Department of Paediatrics, Medical University of Graz, were included. For further investigation of height and height velocity two groups were formed out of 42 children. 30 (12 girls and 18 boys) of them received hGH. The control group consisted of 12 children (7 girls and 5 boys). In addition bone age, IGF-1- and IGFBP-3-levels, complications during pregnancy and early childhood as well as other diseases, which may influence growth, were documented.

Results: At the age of 6 the mean height was 107,60 cm ($-0,28$ SDS). Girls at the age of six reached a height of 108,06 cm ($-0,30$ SDS) and boys 107,27 cm ($-0,26$ SDS). At the age of 9 years the height increased to 125,17 cm ($-0,66$ SDS). Girls were 126,22 cm ($-0,65$ SDS) high and boys 124,31 cm ($-0,67$ SDS), with no significant difference between the treatment and control group at both ages (Z-Score > 109). Height velocity was about 6,37 cm/year at the age of six and declined over the next three years to 5,84 cm/year, and was increased ($\sim 0,5$ cm/year) under hGH-therapy. The average GH-dose was 0,222 mg/kg/week at the age of six and 0,212 mg/kg/week at the age of nine. The mean age at the beginning of the hGH-therapy was about 7,62 years. Concerning final height no significant difference was seen. The treatment led to an average improvement of

final height of only 0,02 SDS. The mean distance to midparental-height was about 0,20 SDS lower in children with hGH-therapy.

The results cannot prove a significant benefit through hGH. This may refer to the average GH-dose, which is below the recommended weekly dose. Another reason may be the fact, that the mean age at the beginning of the hGH-therapy was relatively late. Furthermore, the amount of patients is not diagnostically conclusive, the age at the beginning of the therapy differs within the treatment group and the observation period of three years is relatively short.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar	x
Abbildungsverzeichnis	xii
Tabellenverzeichnis	xiii
1 Einleitung	1
2 Physiologie des Wachstums	2
2.1 Molekulare Steuerung des Wachstums	2
2.1.1 Lösliche Induktionsfaktoren	2
2.1.2 Stationäre Faktoren	3
2.2 Endokrine Steuerung des Wachstums	4
2.3 Das intrauterine Wachstum	5
2.3.1 Embryonalzeit	5
2.3.2 Fetalzeit	6
2.3.3 Intrauteriner Kleinwuchs	7
2.4 Das kindliche Wachstum	8
2.4.1 Wachstumsverlauf bei Säuglingen	11
2.4.2 Wachstumsverlauf bei Kleinkindern	12
2.4.3 Wachstumsverlauf bei Schulkindern	12
2.5 Adoleszenz	12

2.5.1	Tanner-Stadien	14
3	Kleinwuchs.....	19
3.1	Small for gestational age (SGA).....	21
3.1.1	Ursachen von SGA.....	23
3.1.2	Risikofaktoren und Komplikationen.....	23
3.1.3	Langzeitfolgen	26
3.1.4	Pubertätsentwicklung.....	26
3.2	Familiärer Kleinwuchs	30
3.3	Idiopathischer Kleinwuchs (ISS).....	30
3.3.1	SHOX-Genmutation.....	31
3.4	Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV).....	32
3.5	Wachstumshormonmangel.....	33
4	Rekombinantes Wachstumshormon (hGH)	37
4.1	Therapie bei SGA.....	38
4.1.1	Dosierung bei SGA.....	38
4.2	Nebenwirkungen	40
4.3	Mögliche Einflussfaktoren und Prädiktoren der Therapie-Response.....	46
4.4	Einfluss der Wachstumshormontherapie auf das Längenwachstum und Knochenalter.....	48
4.5	Rolle des Alters zu Therapiebeginn.....	49
4.6	Beeinflussung der Serumspiegel von IGF-1 und IGFBP-3.....	49
5	Retrospektive Datenanalyse	51
5.1	Methoden und erhobene Parameter	51

5.1.1	Hauptzielgrößen	51
5.1.2	Nebenzielgrößen	51
5.1.3	Datenerhebung	52
5.1.4	Statistik	52
5.2	Studienpopulation	52
5.3	Resultate	54
5.3.1	Deskriptive Statistik	54
5.3.2	Explorative Datenanalyse	70
6	Diskussion	75
6.1	Auswirkungen auf das Längenwachstum	75
6.2	Auswirkungen des Alters zu Therapiebeginn und der Therapiedauer	75
6.3	Dosierung	76
6.4	Auswirkungen auf den IGF-1- und IGFBP-3-Spiegel	77
6.5	Nebenwirkungen der Therapie	77
7	Conclusio	79
8	Referenzen	80

Glossar

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AGA	Appropriate for gestational age
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
BMI	Body Mass Index
BMP	Bone morphogenetic protein
CpG	Cytosin-Phosphat-Guanin
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
DANN	Desoxyribonukleinsäure
FDA	Food and Drug Administration
FGF	Fibroblast growth factors
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FZG	Familiäre Zielgröße
GH	Growth hormone, Wachstumshormon
GHR	Growth hormone-Rezeptor
GHRH	Growth hormone releasing hormone
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
hGH	Humanes Wachstumshormon
Hh	Hedgehog
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HOMA-IR	Homeostasis model assessment- insulin resistance
i.m.	intramuskulär
ICP	Infancy, Childhood, Puberty
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
IGFBP	Insulin-like growth factor-Bindungsprotein
IRDS	Infant respiratory distress syndrome
ISS	Idiopathischer Kleinwuchs
IU/ml	International Unit/ Milliliter
IUGR	Intrauterine growth restriction
KEV	Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
LCT	Laktasegen
LDL	Low density lipoprotein

LGA	Large for gestational age
LH	Luteinisierendes Hormon
mg/kg KG/Tag	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag
mg/kg KG/Woche	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Woche
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
p.o.	per oral
PH	Pubic hair
pmol/l	Pikomol pro Liter
pmol/l	Pikomol pro Liter
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierte-Rezeptoren
SDS	Standard deviation score
SGA	Small for gestational age
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SHOX	Short stature homeobox-containing Gene
STH	Somatotropes Hormon, Wachstumshormon
TGF	Transforming growth factors
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
Wnt	Wingless
ZNS	Zentrales Nervensystem
µg/l	Mikrogramm pro Liter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gewichtsverlauf (g) von männlichen und weiblichen Feten zwischen der 23. und 43. Gestationswoche	7
Abbildung 2: ICP-Modell nach Karlberg	9
Abbildung 3: Wachstumsgeschwindigkeitsperzentile von Knaben zwischen zwei und achtzehn Jahren.....	10
Abbildung 4: Weibliche Pubertätsstadien nach Tanner	16
Abbildung 5: Orchidometer.....	16
Abbildung 6: Pubesbehaarung der verschiedenen Pubertätsstadien nach Tanner	18
Abbildung 7: Zusammensetzung der Gesamtgruppe	53
Abbildung 8: Zusammensetzung der Studienpopulation der Sechs- bis Neunjährigen.....	53
Abbildung 9: Zusammensetzung der Studienpopulation der Sechs- bis Neunjährigen.....	61
Abbildung 10: Differenz zwischen errechneter/ erreichter Körperendgröße der PatientInnen und der familiären Zielgröße in SDS	71
Abbildung 11: Zunahme der Körpergröße zwischen dem 7. und 10. Lebensjahr mit und ohne hGH-Therapie im Kollektiv der Sechs- und Neunjährigen	71
Abbildung 12: Anzahl der Kinder mit und ohne hGH-Therapie, welche die familiäre Zielgröße erreicht haben bzw. nicht erreichen konnten.....	72
Abbildung 13: Erreichen der familiären Zielgröße innerhalb der Therapiegruppe und der Kontrollgruppe, aufgeteilt nach Geschlecht.....	73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die vier wichtigsten löslichen Faktoren und deren Bedeutung für die Entwicklung	3
Tabelle 2: Prozentwerte der Endgröße von Mädchen und Jungen mit altersentsprechendem Knochenalter im Überblick	11
Tabelle 3: Mögliche Ursachen des Kleinwuchses.....	21
Tabelle 4: Empfohlene Dosierungen des hGH	37
Tabelle 5: Mittleres Gestationsalter, Körpergewicht und mittlere Körperlänge des Grazer Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der Geburt.....	54
Tabelle 6: Mittleres Gestationsalter, Körpergewicht und mittlere Körperlänge der Grazer Kleingruppe zum Zeitpunkt der Geburt.....	55
Tabelle 7: Minimale, maximale und mittlere Körpergröße sowie Wachstumsgeschwindigkeit und Knochenalter von Knaben und Mädchen im Alter von 6 und 9 Jahren.....	60
Tabelle 8: Maxima, Minima und Mittelwerte der Körperendgrößen, familiären Zielgrößen und deren Differenz.....	60
Tabelle 9: IGF-1 Serumkonzentrationen in ng/ml	65
Tabelle 10: IGFBP-3 Konzentrationen in ng/ml	65
Tabelle 11: Anzahl der PatientInnen mit Komplikationen während der Schwangerschaft bzw. Neonatalperiode und diversen Nebenerkrankungen (eingeteilt nach medizinischen Fächergruppen).....	66

1 Einleitung

Jährlich werden bis zu zehn Prozent aller lebend geborenen Kinder mit einem Körpergewicht und/oder einer Körperlänge geboren, die mindestens -2,5 SDS unterhalb des Mittelwertes des entsprechenden Gestationsalters liegt und somit die Definition SGA (small for gestational age) erfüllt. Die Konsequenzen sind weitreichend. So lässt sich bei SGA-Geborenen bereits während der Schwangerschaft eine erhöhte Komplikationsrate feststellen, gefolgt von meist ebenfalls komplikationsreichen Neonatalperioden und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen im späteren Leben. Außerdem zeigen 10% der PatientInnen Auffälligkeiten bezüglich ihres Verhaltens und der neuropsychologischen Entwicklung (1-3).

Nach Abschluss des Längenwachstums erreichen die Kinder ohne Aufholwachstum meist eine Körperendgröße, die durchschnittlich 11 - 12 cm unterhalb der familiären Zielgröße liegt. Seit 13 Jahren besteht nun in Europa bei SGA-Kindern mit fehlendem Aufholwachstum bis zum vierten Lebensjahr die Indikation zur Wachstumshormon (hGH)-Therapie, welche zur Kompensation dieses Defizits beitragen soll. Allerdings zeigen sich hinsichtlich des Ansprechens auf die Therapie eine starke Varianz und oft nur geringe Erfolge, selbst bei langjähriger Therapiedauer. Da die Behandlung mit vielen Mühen verbunden ist (tägliche subkutane Injektionen, regelmäßige Arztbesuche etc.) sowie erheblichen Kosten und wie bei jedem Medikament Nebenwirkungen auftreten können, sollte zum Wohle der PatientInnen immer individuell entschieden werden, ob und vor allem wie lange ein Therapieversuch unternommen wird (1-3).

2 Physiologie des Wachstums

2.1 Molekulare Steuerung des Wachstums

Das gesamte Leben ist von Wachstumsprozessen begleitet und um Fehlbildungen zu vermeiden, muss das Wachstum strengen Regulations- und Steuerungsmechanismen unterliegen. So werden alle Entwicklungsschritte von genetisch kodierten Prozessen, sowohl zeitlich als auch räumlich koordiniert. Essenziell für eine physiologische Entwicklung ist die interzelluläre Kommunikation.

Da die Zellen im frühen Entwicklungsstadium noch pluripotent sind, muss erst eine Determination erfolgen. Das heißt, die Zellen müssen über diverse Induktionsvorgänge, die unter anderem von den Rezeptoren und Signalproteinen der Zelle abhängig sind, zur „richtigen“ Differenzierung gebracht werden. Als relevante molekulare Mechanismen hierfür sind zum einen die *Kompetenz* eines Gewebes (Fähigkeit, zum richtigen Zeitpunkt den richtigen Rezeptor zu exprimieren) und zum anderen die *Induktion* (Ausendung von stationären und beweglichen Signalen am richtigen Ort, zur richtigen Zeit) hervorzuheben. Diese wechselnden, gezielten Induktions- und Determinationsvorgänge ermöglichen schließlich eine physiologische Morphogenese. (1)

2.1.1 Lösliche Induktionsfaktoren

Die löslichen Faktoren sind in verschiedene Gruppen einteilbar. Die vier wichtigsten sind FGF (*fibroblast growth factors*), TGF- β Superfamilie (*transforming growth factors*) mit der Subfamilie BMP (*bone morphogenetic protein*), Hh-Familie (*hedgehog*) und die Wnt-Familie (*wingless*), welche alle an der Proliferation, Migration und Differenzierung von Zellen beteiligt sind. Bindet nun ein solcher Ligand an den zugehörigen Oberflächenrezeptor der Zelle, so werden unterschiedliche Signalwege beschritten, welche wiederum die Aktivierung bzw. die Inaktivierung diverser Gene zur Folge haben. Welche Entwicklungsschritte im Laufe der Organo- und Morphogenese besonders von den oben genannten Faktoren beeinflusst werden, zeigt Tabelle 1 (1).

Faktoren	Wirkung
FGF	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entwicklung des ZNS ▪ Wachstum von Organen ▪ Induktion des Mesoderms ▪ Ausbildung der Extremitäten und Axone ▪ Angiogenese im adulten Gewebe
TFG-β-Superfamilie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Synthese von Kollagen 1, Fibronectin, Proteoglykan, Integrinrezeptoren ▪ Strukturierung der Nierentubuli und Bronchien ▪ Wachstum des Bindegewebes und der Extrazellulärmatrix ▪ Regeneration des adulten Bindegewebes
Hedgehog-Familie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Entwicklung der Extremitäten & Wirbelkörper ▪ Spermatogenese ▪ Festlegung der Links-Rechts-Asymmetrie ▪ Regionale Differenzierung des Gastrointestinal-trakts
Wnt-Familie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Embryonalentwicklung ▪ Induktion der Dermatomyotome ▪ Bildung des Knorpelblastems in der Gliedmaßenknospe ▪ Bildung des Urogenitalsystems ▪ Differenzierung von Epithelzellen

Tabelle 1: Die vier wichtigsten löslichen Faktoren und deren Bedeutung für die Entwicklung, abgewandelt aus Hiort et al. (1)

2.1.2 Stationäre Faktoren

Lösliche Faktoren alleine würden nicht ausreichen, um all die komplizierten Prozesse richtig zu steuern. Daher werden diese um die sogenannten stationären Faktoren ergänzt. Dazu zählen unter anderem die Extrazellulärmatrix sowie Oberflächenproteine, welche den direkten Zell-Zell-Kontakt ermöglichen. Insbesondere während der Embryogenese sind sie von großer Relevanz, da sie für das Zellskelett, die Zellform und -bewegung sowie die Aktivierung und Inaktivierung verschiedener Signalwege Bedeutung haben. Als Vertreter der

stationären Faktoren sind unter anderem Integrine, verschiedene Adhäsionsmoleküle, wie zum Beispiel Cadherine, und Rezeptoren, wie der Notch-Rezeptor, anzuführen (1).

2.2 Endokrine Steuerung des Wachstums

Auch das Hormonsystem beeinflusst die Wachstumsvorgänge maßgeblich, insbesondere das Wachstumshormon, abgekürzt GH (*Growth Hormone*) oder STH (*somatotropes Hormon = Somatotropin*). Es wird nach hypothalamischer Stimulation mittels GHRH (*Growth Hormone Releasing Hormone*) aus dem Hypophysenvorderlappen sezerniert und durch Somatostatin gehemmt. Der Effekt von GHRH wird unter anderem durch Ghrelin, ein octanyliertes Peptid, an den somatotropen Zellen der Hypophyse verstärkt.

Der Serumspiegel des GH variiert im Laufe des Tages stark und ist tagsüber meist sehr niedrig, bzw. kaum messbar. Während der Tiefschlafphasen wird es verstärkt ausgeschüttet und erreicht in der Regel drei bis fünf Peaks. Weitere stimulierende Reize sind Hunger, Hypoglykämie, Erhöhung der Aminosäuren im Plasma und Katecholaminausschüttung (1,2,4).

Die Wirkung des GH ist primär insulin-antagonistisch und umfasst:

- Steigerung von Lipolyse und Ketogenese
- Vermehrte Gluconeogenese, Reduktion der Glukoseaufnahme /-utilisation in Muskulatur und Fettgewebe
- Indirekt wirkt GH über die Wachstumsfaktoren auf die Epiphysenfugen (fördern Längenwachstums) und mediiert die Stimulation von Muskulatur und Chondrozyten
- Über die Aktivierung diverser Signalwege (unter anderem JAK2-STAT5b), reguliert es Kinasen, welche in der Leber die Freisetzung und Synthese von Wachstumsfaktoren, den sogenannten „*insulin-like growth factors*“ (IGF), und deren Bindungsproteinen (IGFBP) stimulieren. Allerdings beeinflusst GH nur die Serumkonzentration von IGF-1, welches zum größten Teil an IGFBP-3 gebunden vorliegt.
- Durch die Bindung an spezifischen Rezeptoren erfolgt eine Konformitätsänderung des Rezeptors mit Abspaltung eines Proteinrests.

Dieser Proteinrest fungiert in weiterer Folge als Bindungsprotein für das Wachstumshormon (1,2,4).

IGF-1 sowie IGF-2 regulieren während der Fetalzeit das Wachstum. Postnatal ist lediglich IGF-1 an der Wachstumssteuerung beteiligt. Die beiden Wachstumsfaktoren weisen eine Ähnlichkeit mit Proinsulin auf und wirken über den IGF-1-Rezeptor, der dem Insulinrezeptor ähnelt (1,2,4).

Damit die volle Wirkung von Somatotropin zu tragen kommt, müssen sich auch die Konzentrationen der Schilddrüsen-, Nebennierenrinden- und Sexualhormone, welche ebenfalls dem Hypophysenvorderlappen entstammen, im physiologischen Rahmen bewegen (1,2,4).

2.3 Das intrauterine Wachstum

Bereits in utero wird die Entwicklung des neuen Lebens von maternalen, fetalen, aber auch sozialen und epigenetischen Faktoren sowie der Umwelt maßgeblich geprägt. Zudem beeinflusst die fetale somatische und neurologische Entwicklung auch das postpartale Wachstum und Verhalten des Kindes (2).

Durch Ultraschalluntersuchungen ist es möglich, das intrauterine Gedeihen des Kindes zu überwachen. So kann das Längenwachstum durch sonographische Messung der Scheitel-Steiß-Länge (ab der siebten Schwangerschaftswoche) oder des Schädel- und Thoraxdurchmessers erhoben werden und erlaubt zudem eine Schätzung des Körpergewichts. Mit Hilfe von Perzentilkurven kann genau ermittelt werden, ob sich der Fetus dem Gestationsalter entsprechend entwickelt, indem man das Gewicht beim jeweiligen Gestationsalter notiert. Liegen die erhobenen auxologischen Daten bei Geburt unterhalb der dritten Perzentile, so ist das Kind bei Geburt „untermässig“ oder „*small for gestational age*“. Sind die Werte über der 97. Perzentile einzuordnen, so trifft die Bezeichnung „*large for gestational age*“ (LGA) zu. Solche Wachstumsstörungen können in der Regel auf mütterliche, kindliche oder auch plazentare Ursachen zurückgeführt werden (2).

2.3.1 Embryonalzeit

Die Embryonalperiode umfasst die ersten acht Schwangerschaftswochen und wird dann von der sogenannten Fetalzeit fortgesetzt. Am sechsten postkonzeptionellen Tag beginnt die Implantationsphase, die bis zur zweiten Schwangerschaftswoche

andauert. Danach erfolgt die embryonale Versorgung bereits über die uteroplazentare Zirkulation. Der Embryo besteht aus zwei Keimblättern, dem Ektoderm und Endoderm, und das Amnion formt sich. In der dritten Woche werden die Keimblätter um das Mesoderm ergänzt, das primitive Neuralrohr sowie Blutgefäße werden ausgebildet und das Herz beginnt zu schlagen. Zwischen der vierten und achten Woche faltet sich die embryonale Platte, das craniale als auch caudale Ende wächst aus und die Extremitätenknospen werden sichtbar, wodurch der Embryo langsam eine menschliche Gestalt annimmt. Vorläuferzellen der Skelettmuskulatur und des Achsenskeletts, die sogenannten Somiten, die Augenbläschen sowie die Kiemenbögen, welche sich später zu den Kieferknochen, dem Gaumen, den Ohrmuscheln und weiteren Strukturen des Gesichtes und Halses differenzieren, entstehen. Auch das Gehirn wächst während dieser Phase rapide.

Am Ende der Embryogenese sind alle Organsysteme zumindest rudimentär angelegt und die Scheitel-Steißlänge sollte circa drei Zentimeter betragen (3).

2.3.2 Fetalzeit

Die Fetalzeit ist geprägt von starkem Wachstum und der Differenzierung von Geweben und Organsystemen. Die Proportionen und das Gesicht ändern sich ungefähr ab der zehnten Schwangerschaftswoche post conceptionem und nähern sich langsam aber stetig der endgültigen Form an. Mit der zwölften Schwangerschaftswoche wird das Geschlecht des Kindes erkennbar. Zudem bilden sich in der Lunge Bronchialknospen und Bronchiolen aus. Zwischen der 20. und 24. Schwangerschaftswoche sind bereits primitive Alveolen geformt und die Surfactant-Produktion beginnt.

Im letzten Trimester verdreifacht sich das Körpergewicht, während sich die Körperlänge „nur“ verdoppelt. In Abbildung 1 ist der typische Verlauf des Körpergewichtes von Feten zwischen der 23. bis 43. Schwangerschaftswoche (postmenstruell) gezeigt (2, 3).

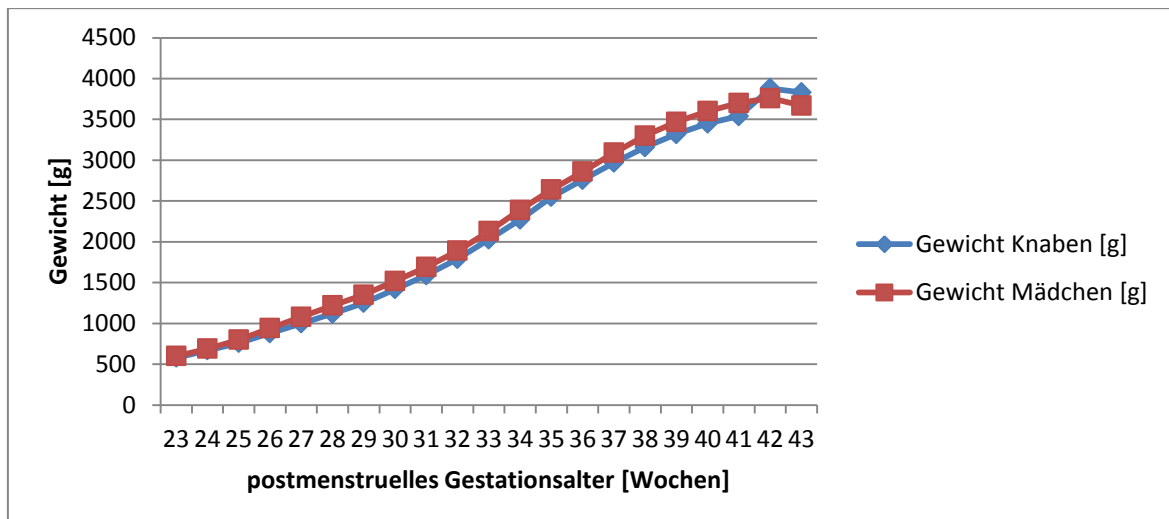


Abbildung 1: Gewichtsverlauf (g) von männlichen und weiblichen Feten zwischen der 23. und 43. Gestationswoche (Werte übernommen von Koletzko B. (2))

Es gibt eine Modifikation, die insbesondere auf das fetale Wachstum sowie die postnatale Entwicklung großen Einfluss hat. Vermutet wird, dass „*fetal programming*“ den Fetus auf die Bedingungen der späteren Umwelt vorbereiten soll. Es stellt somit die Antwort des fetalen Organismus auf Umweltfaktoren und die nutritive Situation dar und wird unter anderem durch „*epigenetisches Imprinting*“ vermittelt. Dadurch kann zum Beispiel eines von zwei vererbten Genen inaktiviert werden. Mit diesem Mechanismus geht aufgrund des Missverhältnisses zwischen den intrauterinen nutritiven Bedingungen und der folgenden neonatalen/ infantilen Situation, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus und Adipositas einher (3).

2.3.3 Intrauteriner Kleinwuchs

Wird ein Wachstumsrückstand bereits intrauterin nachgewiesen, so spricht man von einer intrauterinen Wachstumsrestriktion („*intrauterine growth restriction*“, IUGR).

Mit 85% der Betroffenen liegt die Quote jener Kinder, die noch im präpubertären Setting ein Aufholwachstum erfahren, sehr hoch und nur 15% der IUGR-Kinder bleiben kleinwüchsig. Die IUGR ist unterteilbar in eine symmetrische Form, bei der sowohl der Kopfumfang, die Körpergröße als auch das Körpergewicht gleichermaßen verringert sind, und eine asymmetrische Form, bei welcher nicht alle genannten Parameter gleichermaßen vermindert sind. Die Ursachen für ein

schlechteres pränatales Gedeihen sind vielfältig und noch nicht bis ins Detail geklärt. Die WHO nennt als mögliche Gründe unter anderem diverse mütterliche Faktoren, wie zum Beispiel Alter, Nulliparität, Nikotinkonsum, Kleinwüchsigkeit, Koffein, zu niedriger oder hoher BMI, Hypertension, Präeklampsie und psychosozialen Stress als auch den sozioökonomischen Status der Gebärenden. Allerdings können auch verschiedenste fetale oder plazentare Faktoren zur Hypotrophie führen, demographische Eigenschaften sowie Qualität und Quantität der medizinischen Versorgung (1,5).

2.4 Das kindliche Wachstum

Bereits im Jahr 1989 entstand das ICP-Growth-Modell von Karlberg (siehe Abbildung 2), welches das Wachstum in drei Phasen einteilt:

- 1) **Infancy-Komponente:** Diese Form herrscht in den ersten drei Lebensjahren vor und stellt eine Fortsetzung des rapiden fetalen Wachstums dar. In diesem Zuge wird die Körperlänge, dem Genotyp folgend, „normalisiert“. Beeinflusst wird die somatische Entwicklung während dieser Phase hauptsächlich nutritiv, was zur Folge hat, dass hormonelle Störungen der hypothalamischen-hypophysären-Achse meist erst später erkannt werden, es sei denn, es handelt sich um äußerst schwere Störungen mit früher Manifestation (1).
- 2) **Childhood-Komponente:** Diese Komponente setzt bereits im ersten Lebensjahr ein und überlappt sich somit mit der Infancy-Komponente. Sie ist gekennzeichnet durch die Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit. Der Wachstumsverlauf wird hauptsächlich durch Wachstumshormon und die Schilddrüsenhormone beeinflusst, wodurch der klassische GH-Mangel typischerweise während dieser Phase, im Alter von drei bis neun Jahren, diagnostiziert wird (1).
- 3) **Puberty-Komponente:** Diese bildet den Abschluss des Wachstums und zeigt einen sigmoidförmigen Verlauf. Da der pubertäre Wachstumsschub bei Mädchen und Jungen zu sehr unterschiedlichen Zeiten der Entwicklung einsetzt, zeigt sich hier eine Größendifferenz von 12,5 - 13 cm zwischen den Geschlechtern. Beeinflusst wird das Wachstum während der Pubertät von den Sexualhormonen und dem Wachstumshormon (1).

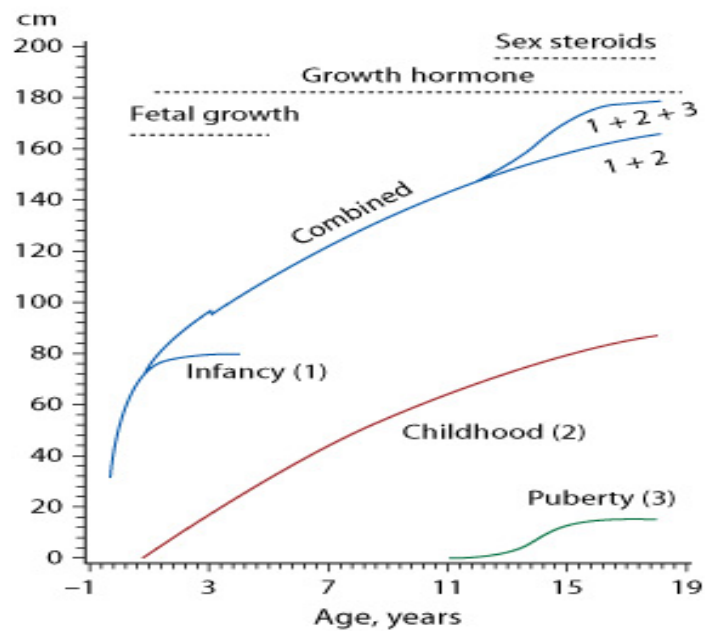


Abbildung 2: ICP-Modell nach Karlberg (Quelle: CMR-Institute: "Growth of the healthy child" in: <http://www.cmrinstitute.org/nni/content/module1/groups/12.html> (23.09.2016))

Das Wachstum der Kinder sollte stetig einer sogenannten Perzentile folgen. Abweichungen sind meist Anzeichen einer vorliegenden Wachstumsstörung, mit Ausnahme von Kindern im Alter von sechs bis 18 Monaten. In diesem Zeitraum ist es durchaus erlaubt, dass Kinder zwischen zwei großen Perzentilenbanden springen, zum Beispiel zwischen der fünften und 25. oder der 75. und 95. Perzentile. Überschreitet ein Kleinkind aber diese Perzentilengrenzen, sollte nach einer möglichen Ursache des pathologischen Wachstumsverlaufs gesucht werden. Prinzipiell gilt, dass die Körpergröße eines zweijährigen Kleinkindes bereits repräsentativ für die Erwachsenengröße des Kindes ist, da es sich hauptsächlich an der, genetisch determinierten, familiären Zielgröße orientiert (3).

Solche Perzentilen gibt es neben der Körpergröße unter anderem auch für die Wachstumsgeschwindigkeit. Zur Veranschaulichung ist in Abbildung 3 die Wachstumsgeschwindigkeitsperzentile von Knaben zwischen drittem und 19. Lebensjahr dargestellt.

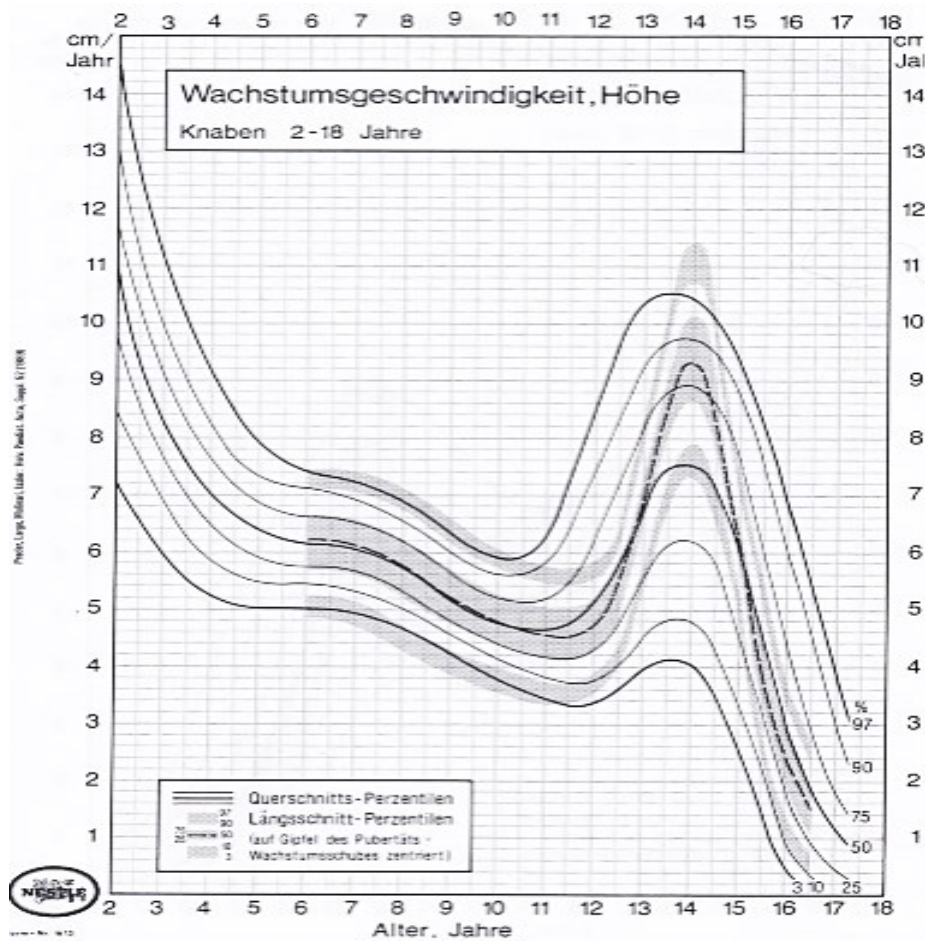


Abbildung 3: Wachstumsgeschwindigkeitsperzentile von Knaben zwischen 2 -18 Jahren (nach Prader, Largo, Molinari, Issler: *Helv. Paediat. Acta, Suppl. 52* (1989))

Die familiäre Zielgröße ist von großer Relevanz, um das Wachstum der Kinder richtig zu evaluieren und eine qualitative Aussage treffen zu können. Sie lässt sich mit folgender Formel, welche allerdings lediglich einen Richtwert liefert und keine Prognose darstellt, berechnen:

$$\frac{(\text{Größe des Vaters [cm]} + \text{Größe der Mutter [cm]})}{2} \pm 6,5$$

Bei Jungen muss zur Hälfte der Summe der elterlichen Körpergrößen der Wert 6,5 addiert werden, bei Mädchen muss derselbe subtrahiert werden. Eine andere Methode, um die zu erwartende Endgröße des Kindes zu ermitteln, ergibt sich durch nachstehende Formel.

$$\frac{\text{Größe des Kindes [cm]} \times 100}{\text{Altersprozentwert}}$$

Die Altersprozentwerte in der nachstehenden Tabelle 2 sind auf Kinder mit altersentsprechendem Knochenalter bezogen (6). Für retardiertes bzw. akzeleriertes Knochenalter gibt es eigene Altersprozentwerttabellen.

Alter	Mädchen [%]	Jungen [%]	Alter	Mädchen [%]	Jungen [%]
Geburt	31	29	7 Jahre	74	69
3 Monate	36	34	8 Jahre	78	72
6 Monate	40	38	9 Jahre	81	75
9 Monate	42	40	10 Jahre	84	78
1 Jahr	45	42	11 Jahre	88	81
1,5 Jahre	49	46	12 Jahre	93	84
2 Jahre	53	50	13 Jahre	96	87
2,5 Jahre	55	52	14 Jahre	98	92
3 Jahre	57	54	15 Jahre	99	95
4 Jahre	62	58	16 Jahre	100	98
5 Jahre	66	62	17 Jahre		99
6 Jahre	70	65	18 Jahre		100

Tabelle 2: Prozentwerte der Endgröße von Mädchen und Jungen mit altersentsprechendem Knochenalter im Überblick, entnommen aus Eppingers „Pädiatrie für Studium und Praxis“ (6)

Da SGA-Kinder bis zum dritten Lebensjahr meist ein Aufholwachstum erleben, ist die familiäre Zielgröße auch in diesen Fällen von Relevanz. Unter Umständen kann sich der Wachstumsschub aber auch hinauszögern und erst während der ersten Schuljahre einsetzen. Ein Defizit des Längenwachstums wird hingegen meist bis zu einem Alter von zweieinhalb Jahren kompensiert (3).

2.4.1 Wachstumsverlauf bei Säuglingen

Der Gewichtsverlauf variiert während der Neugeborenenperiode besonders stark. In den ersten Lebenswochen verlieren Neugeborene meist 10% des Geburtsgewichts, erreichen dieses aber in der Regel im Laufe der zweiten Lebenswoche wieder. Von da an sollten sie jedoch während des ersten Lebensmonats eine stetige Gewichtszunahme von durchschnittlich 30 Gramm pro

Tag zeigen, womit es sich auch um die Zeit des schnellsten postnatalen Wachstums handelt. Zwischen dem dritten und vierten Lebensmonat verringert sich die Gewichtszunahme um ungefähr zehn Gramm pro Tag.

Im Alter von vier Monaten sollte sich das Geburtsgewicht schließlich verdoppelt haben und mit Abschluss des ersten Lebensjahres sogar verdreifacht, während die Körperlänge um circa 50% der Geburtslänge zunimmt und der Kopfumfang um zehn Zentimeter (3).

2.4.2 Wachstumsverlauf bei Kleinkindern

Im Alter zwischen 12 und 24 Monaten zeigen Kinder normalerweise ein kontinuierliches Wachstum, mit den typischen Proportionen: relativ kurze untere Extremitäten bei langem Rumpf, lumbale Hyperlordose und ein vorstehendes Abdomen.

Das Längenwachstum zeigt eine durchschnittliche Größenzunahme von 12-13 cm, während das Gewicht um circa 2,5 kg steigt und der Kopfumfang um zwei Zentimeter zunimmt. Im Alter von zwei Jahren sind bereits 85% des adulten Kopfumfanges erreicht (3).

Nach dem vollendeten zweiten Lebensjahr sinkt auch die Wachstumsgeschwindigkeit, was oft mit einem reduzierten Appetit, beziehungsweise dem sogenannten „*Picky eater*“-Essverhalten einhergeht, im Zuge dessen Kinder bestimmte Nahrungsmittel aufgrund deren Form/Farbe meiden. Im Vorschulalter wird eine Gewichtssteigerung von durchschnittlich 2 kg pro Jahr und eine Größenzunahme zwischen 7-8 cm pro Jahr erwartet. Im Alter von zweieinhalb Jahren hat sich das Geburtsgewicht in der Regel vervierfacht (3).

2.4.3 Wachstumsverlauf bei Schulkindern

Zwischen dem 7. und 12. Lebensjahr zeigt sich ein diskontinuierliches Wachstum. Während dieser Zeit legen die Kinder jährlich durchschnittlich 3 - 3,5 kg an Gewicht und 6 - 7cm an Körperlänge zu. Die Körperhaltung wird aufrechter und die Proportionen verschieben sich zugunsten der Beine (3).

2.5 Adoleszenz

Im Zuge der Pubertät erleben die Jugendlichen meist einen erheblichen Wachstumsschub, welcher sich durch eine lineare Beschleunigung der

Wachstumsgeschwindigkeit, mit Beginn in den frühen Teenagerjahren und einer Größenzunahme von 15-20% der Erwachsenengröße manifestiert. Mädchen erreichen die maximale Wachstumsgeschwindigkeit von 8 - 9 cm pro Jahr zu Beginn der Pubertät. Bei Knaben tritt der Wachstumsschub in vergleichsweise späteren Stadien der pubertären Entwicklung ein und zeigt eine maximale Wachstumsgeschwindigkeit von 9 - 10 cm pro Jahr. Bei Jungen setzt sich dieses Wachstum aber noch ungefähr zwei bis drei Jahre länger in linearer Form fort, als es bei Mädchen der Fall ist.

Zu Beginn macht sich dieser Wachstumsschub vor allem distal, an Händen und Füßen, bemerkbar und schließlich an Armen, Beinen, Stamm und Brust. Während männliche Jugendliche vor allem an Muskelmasse zunehmen, steigt bei Mädchen primär der Körperfettanteil (3).

Zudem kommt es im Laufe der Pubertät zur Ausbildung adulter Proportionen und sekundärer Geschlechtsmerkmale. Diese Entwicklungen unterliegen hormonellen Steuerungen. So wird der Beginn der Pubertät mit einem Anstieg des Gonadotropin-Releasing-Hormone (GnRH) assoziiert, welches zu einer vermehrten Ausschüttung des luteinisierenden (LH) und follikelstimulierenden Hormons (FSH) aus dem Hypophysenvorderlappen führt. Diese stimulieren wiederum die Synthese von Androgenen und Östrogenen in den Gonaden. Außerdem scheint das Hormon Leptin einen Einfluss auf die pubertäre Entwicklung zu haben, da Jugendliche mit erhöhtem Körperfettanteil oft einen verfrühten Eintritt der Pubertät zeigen und jene mit einem erniedrigten Körperfettanteil einen späteren (3).

Bei weiblichen Jugendlichen ist meist das beginnende Brustwachstum, im Alter von 8 – 12 Jahren, das erste Pubertätszeichen (Thelarche). Bei einigen Mädchen kommt es aber vor der fortschreitenden Brustentwicklung zur Ausbildung von Schambehaarung (Pubarche). Ferner kommt es während der Pubertät zur Größenzunahme der Ovarien, des Uterus, der Labien und der Klitoris sowie zu einer Verdickung des Endometriums und der vaginalen Schleimhaut.

Die Menarche setzt üblicherweise 2,5 Jahre nach Auftreten der ersten Pubertätszeichen ein, also durchschnittlich im Alter von 12,5 Jahren, wobei als normaler Zeitrahmen ein Alter zwischen 10 und 15 Jahren angenommen wird. Prinzipiell ist das Einsetzen der Menses größtenteils genetisch determiniert, wird

aber auch von anderen Faktoren, wie zum Beispiel Adipositas oder Untergewicht, chronischen Erkrankungen und psychosozialen Faktoren beeinflusst. Es scheint allerdings einen Trend zu früherem Eintritt der Menarche zu geben, der unter Umständen auf die steigende Adipositas-Rate von Jugendlichen und deren steigende Östrogen-Exposition zurückzuführen ist (3,7,8).

Das erste Zeichen des Pubertätsbeginns bei Knaben ist die Zunahme des Hodenvolumens, welche bereits mit 9,5 Jahren beginnen kann. Als nächstes folgen in der Regel Schambehaarung und Größenzunahme des Penis. Wenn das Hodenvolumen ungefähr 9-10 cm³ beträgt, haben die Jugendlichen normalerweise ihre maximale Wachstumsgeschwindigkeit erreicht (3).

Des Weiteren kommt es unter dem Einfluss von LH und Testosteron zu einem Wachstum der Tubuli seminiferi, des Epididymis, der Samenbläschen und Prostata. Bei 40-65% der Jugendlichen beobachtet man zudem ein verstärktes Wachstum des Brustdrüsengewebes, welches meist bilateral als Folge einer übermäßigen Östrogen-Stimulation auftritt. Man spricht in diesem Fall von einer Pubertätsgynäkomastie, welche sich normalerweise im Laufe der weiteren Entwicklung vollkommen zurückbildet (3).

2.5.1 Tanner-Stadien

Zur besseren Einteilung der unterschiedlichen Pubertätsstadien wurden diese von Tanner klassifiziert, um einige „Meilensteine“ zur orientierenden Beurteilung der Entwicklung zu haben und diese somit vergleichbar zu machen. Die Untersuchung des Genitale sowie die Dokumentation von Pubertätszeichen sollten generell bei jeder ärztlichen Vorstellung eines Kindes durchgeführt werden. Zu den allgemeinen Pubertätszeichen zählen Akne, Axillarbehaarung, der typische Wachstumsschub, Stimmungsschwankungen und geschlechtsspezifische Körperveränderungen, welche in den nachfolgenden Unterkapiteln näher erläutert werden (1).

2.5.1.1 Weibliche Pubertätszeichen

1. **Brust:** Meistens ist die Schwellung der Brustdrüsen das erste Anzeichen der beginnenden pubertären Entwicklung, kann aber unter Umständen auch erst nach der Pubesbehaarung auftreten. Tanner definierte hier wiederum fünf Stadien (B1-5). Das Stadium B1 ist erneut ein präpubertäres,

bei welchem noch keine Brustdrüsenkörper palpabel sind. Das Stadium B2 kann asymmetrisch oder symmetrisch vorliegen und ist durch das Anschwellen der Brustdrüsen gekennzeichnet. Von B3 spricht man, wenn die Größe der angeschwollenen Brustdrüsen die Mamillen überschreitet. Erst ab dem Stadium B4 wächst auch die Brust selbst und die Mamille nimmt eine erhabene Position ein. Bei der adulten Form (B5), die nicht von jeder Frau erreicht wird, befindet sich die Mamille im Brustniveau (1).

2. **Pubesbehaarung:** Auch hier gilt es wieder, die Pubesbehaarung nicht fälschlicherweise mit den Vellushaaren zu verwechseln. Das erste Stadium nach Tanner (PH 1) entspricht dem Fehlen von Pubeshaaren im Schambereich. Ab PH 2 beginnen diese entlang der großen Labien zu wachsen und reichen ab PH 3 bis zum Mons pubis. Im Stadium PH 4 findet sich eine nach kranial hin waagrechte Begrenzung. Das letzte Stadium, PH 5, stellt die adulte Behaarungsform dar und ist durch ein geringes Übergreifen der Behaarung auf die Innenseite der Oberschenkel charakterisiert (1).
3. Weitere weibliche Pubertätszeichen sind die Menarche und Östrogenisierung des Introitus (bei Inspektion erscheint dieser präpubertär düsterrot und pubertär hellrosa) (1).




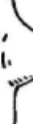

B 1	Präpuberal: kein palpabler Drüsenkörper, nur die Brustwarze ist prominent	
B 2	Brustknospe: leichte Verwölbung der Drüse im Bereich des Warzenhofs. Vergrößerung des Areolendurchmessers gegenüber B 1	
B 3	Brustdrüse und Areola weiter vergrößert. Drüsen jetzt größer als der Warzenhof. Dieser ist jedoch ohne eigene Konturen	
B 4	Knospenbrust: Areolen und Warzen heben sich gesondert von der übrigen Drüse ab	
B 5	Vollentwickelte Brust: die Warzenvorhofverwölbung hebt sich von der allgemeinen Brustkontur nicht mehr ab	

Abbildung 4: Weibliche Pubertätsstadien nach Tanner (1)

2.5.1.2 Männliche Pubertätsstadien

1. **Hoden:** das erste Zeichen der beginnenden Pubertät ist die Vergrößerung des Hodens. Die Größe und das Volumen werden mittels Palpation und Orchidometer (siehe Abbildung 5) bestimmt. Alternativ kann auch einfach der längste Durchmesser gemessen werden. Pubertäre Werte stellen Volumina ab 4 ml und eine maximale Hodenlänge von 2,5 cm dar (1).



Abbildung 5: Orchidometer (Mbaeri TU1, Orakwe JC, Nwofor AM, Oranusi KC, Mbonu OO. Accuracy of Prader orchidometer in measuring testicular volume. Niger J Clin Pract. 2013 Jul-Sep;16(3):348-51)

2. **Pubesbehaarung:** Hierbei handelt es sich im Gegensatz zur Vellusbehaarung, welche bereits nach der Geburt sichtbar ist, um kräftige, sich kräuselnde Haare, die nicht dem Hautniveau anliegen. Tanner teilte fünf Phasen der Pubesbehaarung ein. Sind noch keine Pubeshaare ausgebildet, spricht das für das präpubertäre Tanner-Stadium PH 1 („*pubic hair*“). Bei PH 2 sind bereits Pubeshaare am Skrotum oder der Peniswurzel vorhanden. Im Stadium PH 3 breiten sich diese um die Peniswurzel aus. Ab PH 4 bilden sie ein waagrecht begrenztes Areal ober der Peniswurzel, verbunden mit Skrotalbehaarung. Das adulte Stadium (PH 5) ist durch eine weiter nach kranial (bis zur Linea alba) reichende Haargrenze gekennzeichnet (1).
3. **Penisentwicklung:** Hier klassifizierte Tanner ebenfalls 5 Stadien (G 1-5), welche aber nur schwer zu qualifizieren sind. Die Länge des Penis sollte im nichterigierten, gestreckten Zustand von der Wurzel bis zur Eichelspitze gemessen werden. Präpubertär sind Penislängen von 2,5-3 cm noch als normal aufzufassen und entsprechen ungefähr -2,5 SDS. Folgt man der 10. Perzentile, so liegt die Penislänge im Alter von 6 - 11 Jahren bei 4,5 cm und mit 16 Jahren bei 10 cm (1).
4. Weitere geschlechtsspezifische Pubertätszeichen sind der Bartwuchs und Stimmbruch (1).













		♂	♀
PH 1	Präpuberal = keine Pubesbehaarung Genitalregion ist nicht stärker als das Abdomen behaart		
PH 2	Spärliches Wachstum von langen, leicht pigmentierten, flaumigen Haaren, glatt oder gering gekräuselt. Sie erscheinen hauptsächlich an der Peniswurzel bzw. entlang der großen Labien		
PH 3	Beträchtlich dunklere, kräftigere und stärker gekräuselte Haare. Behaarung geht über die Symphyse etwas hinaus. Auf Foto sichtbar		
PH 4	Behaarung entspricht dem Erwachsenentyp, die Ausdehnung ist aber noch beträchtlich kleiner. Noch keine Ausbreitung auf die Innenseite der Oberschenkel		
PH 5	In Dichte und Ausdehnung wie beim Erwachsenen, aber nach oben horizontal begrenzt. Dreieckform		
PH 6	Bei 80% der Männer und 10% der Frauen kommt es zu weiterer Ausbreitung der Behaarung über PH 5 hinaus nach oben		

Abbildung 6: Pubesbehaarung der verschiedenen Pubertätsstadien nach Tanner (1)

Manchmal wird sowohl bei männlichen als auch weiblichen Stadien der Pubesbehaarung noch ein sechstes Stadium unterschieden, bei welchem sich die Behaarung bis zum Nabel und weitläufiger auf den Oberschenkeln ausdehnt. Dies kann bei Männern zwar durchaus physiologisch sein, allerdings kommt es nur bei 10% der Frauen vor und kann, als *Hirsutismus*, Zeichen einer endokrinen Störung sein (6).

3 Kleinwuchs

Per definitionem liegt ein Kleinwuchs vor, wenn die Körperlänge des Kindes unterhalb der 3. Perzentile (-2 SDS) oder die Wachstumsgeschwindigkeit unter der <25. Perzentile liegt. Die Normwerte müssen aber immer an das Geschlecht und Alter des Kindes adaptiert werden und variieren auch zwischen unterschiedlichen Ethnien (1).

Ursachen des Kleinwuchses sind vielfältig und können nur bei etwa jedem vierten Kind identifiziert werden. Prinzipiell kann zwischen primärem, angeborenem und sekundär aufgetretenem Kleinwuchs, welcher auch als „*Catch-down-Wachstum*“ bezeichnet wird, differenziert werden.

Eine reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit per se muss nicht zwangsläufig zu Kleinwuchs führen. Denn nicht das Ausmaß des Abfalles, sondern die Dauer der verminderten Wachstumsgeschwindigkeit, ist ausschlaggebend. Einige mögliche Ursachen für Kleinwüchsigkeit sind in Tabelle 3 angeführt (1).

Familiärer (idiopathischer) Kleinwuchs	
Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung	
Syndromatischer Kleinwuchs	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ullrich-Turner-Syndrom ▪ Noonan-Syndrom ▪ Silver-Russell-Syndrom ▪ Prader-Willi-Syndrom ▪ Down-Syndrom ▪ Léri-Weill-Syndrom ▪ Hutchinson-Gilford-Syndrom
Skelettdysplasien (Kleinwuchs mit dysproportioniertem Körperbau)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Achondroplasie ▪ Hypochondroplasie ▪ Spondyloepiphysäre Dysplasie ▪ Osteogenesis imperfecta ▪ Dyschondrosteose u.a.
Intrauteriner Kleinwuchs	
Endokrin bedingter Kleinwuchs	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wachstumshormonmangel ▪ Hypothyreose ▪ Cushing-Syndrom

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypogonadismus ▪ Angeborener IGF-1-Mangel ▪ Laron-Syndrom (Wachstumshormonrezeptordefekt) u.a. seltene Störungen der GH-IGF-1-Achse
Organischer Kleinwuchs	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kardiale Ursachen ▪ Pulmonale Ursachen ▪ Lebererkrankungen ▪ Gastrointestinale Erkrankungen ▪ Renale Ursachen ▪ Chronische Anämien ▪ Muskuläre und neurologische Erkrankungen ▪ Chronisch entzündliche Erkrankungen
Kleinwuchs durch metabolische Störungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Störungen des Kalzium-Phosphat- Stoffwechsels ▪ Störungen des Kohlenhydratmetabolismus ▪ Störungen des Lipidmetabolismus ▪ Störungen des Aminosäuren- und Proteinmetabolismus ▪ Störungen des Knochenmetabolismus
Psychosozialer Kleinwuchs	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Psychosoziale Deprivation ▪ Anorexia nervosa ▪ Depression
Iatrogenetischer Kleinwuchs	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hochdosierte systemische Glukokortikoide ▪ Hochdosierte lokale Glukokortikoide (Inhalationen, intestinale Klysmen etc.)

- Zytostatika-Therapie
- Schädel- oder Ganzkörperbestrahlung
- Chemotherapie

Tabelle 3: Mögliche Ursachen des Kleinwuchses, adaptiert nach Hiort et al. (1)

Durch rechtzeitige Abklärung und adäquate Therapie kann das Kind im Optimalfall die Längendifferenz aufholen und die familiäre Zielgröße erreichen.

2003 formulierten Van der Eerden und Wit folgende evidenzbasierten Kriterien, um festzulegen, wann ein Kind einem endokrinologischen Zentrum zugewiesen werden sollte:

- Wenn im Alter von 0 - 3 Jahren die Körperlänge um < -3 SDS oder, bei Messungen im Abstand von sechs Monaten, um $< -2,5$ SDS vom Zielwert abweicht und das Geburtsgewicht über 2500 Gramm lag
- Wenn im Alter zwischen 3 - 10 Jahren eine Körperhöhe $< -2,5$ SDS oder eine Körperhöhe < -2 SDS und Abstand zur familiären Zielgröße >2 SDS, eine pathologische Wachstumsgeschwindigkeit (unter 25. Perzentile) oder eine Körperhöhe < -2 SDS und SGA bei Geburt vorliegt.
- Auffälliges Wachstumsmuster in Verbindung mit anderen Symptomen, wie z.B. Dysproportionen oder Minoranomalien (1).

3.1 Small for gestational age (SGA)

Small for gestational age bedeutet, dass die Neugeborenen der Gestationswoche entsprechend eine zu geringe Körpergröße oder ein zu geringes Körpergewicht haben. Zur genaueren Definition gilt ein Kind als „unterentwickelt“, wenn die Körperlänge oder das Körpergewicht um mindestens $-2,5$ SDS unterhalb des Mittelwertes liegt. Betrachtet man die Epidemiologie hierzu stellt man fest, dass circa zehn Prozent aller Neugeborenen diese Kriterien erfüllen. Allerdings können 90% der Kinder durch *catch-up growth*, welches meist zwischen dem zweiten bis vierten Lebensjahr auftritt, spätestens aber bis zum 6. Lebensjahr, den Rückstand kompensieren und erreichen somit eine, der Norm entsprechenden, Körpergröße. Das bedeutet aber auch, dass es bei circa zehn Prozent der Betroffenen zu keinem oder zumindest keinem ausreichenden Aufholwachstum kommt (1). Mehrere Studien konnten beweisen, dass fehlendes *catch-up growth* mit

abnormen GH-, IGF-1- und Insulin-Spiegeln verbunden ist. Die genauen Beziehungen sind jedoch noch nicht geklärt (9).

Ob das Aufholwachstum nur mit positiven oder auch einigen negativen Konsequenzen behaftet ist, kann nach derzeitigem Wissensstand nicht eindeutig gesagt werden. So wurde in einem koreanischen Review dazu geraten, exzessive Gewichtszunahmen bei SGA-Kindern mit zu geringem Geburtsgewicht zu vermeiden, da dies zu einem erhöhten Risiko für das metabolische Syndrom, Diabetes mellitus Typ II, kardiovaskuläre Erkrankungen, vermehrter Fettmasse und Adipositas führt. Wobei nicht eindeutig feststeht, ob der hohe Anteil des intraabdominalen Fettgewebes mit dem geringen Geburtsgewicht assoziiert ist oder tatsächlich mit dem Aufholwachstum per se. Als Vorteile des *catch-up growths* wurde eine Verbesserung der neuronalen Entwicklung, der Immunabwehr und der adulten Körpergröße beobachtet (10,11).

2015 stellten Renes et al. eine negative Korrelation zwischen SGA-Kindern mit (zu geringem) Aufholwachstum und in späteren Jahren folgender GH-Therapie fest. Die von ihnen untersuchten Kinder zeigten unter der Therapie eine geringere Größenzunahme als Kinder ohne Aufholwachstum. Weitere Auswirkungen des Aufholwachstums wurden auf die Insulinsensitivität und kardiovaskuläre Erkrankungen beobachtet (12). So wurde von Verkauskiene et al. beschrieben, dass bei SGA-Kindern, welche ein *catch-up growth* im Sinne der Gewichtszunahme vorwiesen, eine geringere Sensitivität gegenüber Insulin besteht (13).

Leunissen et al. beschäftigten sich mit dem Effekt des *catch-up growths* auf den Blutdruck und der Intima-Media-Dicke der A. carotis bei 18 - 24-Jährigen. Zweiteres war bei SGA-Kindern mit Aufholwachstum signifikant größer, allerdings korrigierte sich dies unter Berücksichtigung von Nikotinabusus und den systolischen Blutdruckwerten. Wenig überraschend war, dass Körpergröße und Fettmasse positiv mit dem systolischen und diastolischen Blutdruck korrelierten, mit dem Geburtsgewicht konnte aber keine Assoziation hergestellt werden. Die Schlussfolgerung der AutorInnen lautete, dass der Blutdruck nicht durch das Geburtsgewicht, sondern durch die Gewichtszunahme im Sinne des Aufholwachstums und die Fettmasse determiniert wird und diese Faktoren somit

auch einen größeren Einfluss auf kardiovaskuläre Erkrankungen haben, als die Kleinwüchsigkeit per se (14).

3.1.1 Ursachen von SGA

Jaana Männik et al. konnten zeigen, dass es bei der Mehrheit der SGA-Geborenen zu einer Downregulation des hGH- und Chorion-Somatotropin (= plazentares Laktogen) -Expressionsmusters der Plazenta kommt. Dies hat vermutlich einen direkten Einfluss auf den Serumspiegel des zirkulierenden GH- und plazentaren Laktogens, welches im Falle von intrauteriner Wachstumsretardierung beziehungsweise SGA-Schwangerschaften reduziert ist (15).

Eine weitere Studie untersuchte die IGF-Achse während der Schwangerschaft und deren Auswirkungen auf das Wachstum, indem direkt nach der Geburt Proben der Plazenta auf DNA-Methylierungsmuster, die mRNA-Expression und Proteinkonzentrationen von IGF-Komponenten untersucht wurden. Es zeigte sich, dass bei SGA-Geborenen die mRNA- und Proteinkonzentrationen des IGF-1 geringer und die der IGF-Bindungsproteine (IGFBP-1,2,3,4,7) höher waren, als es bei normal gewachsenen Neugeborenen der Fall war. Die Cytosin-Phosphat-Guanin (CpG)-Methylierung der Promotorregionen des IGF-1 war erhöht und die der IGF-Bindungsproteine erniedrigt. Im Vergleich dazu wurden auch Plazentaprobe von makrosomen Kindern (LGA) untersucht und hier zeigte sich, dass die mRNA- und Proteinkonzentrationen von IGF-1 und die CpG-Methylierungen von Promotorregionen der Bindungsproteine nicht von jenen normal entwickelter Kinder abwichen, allerdings war die IGFBP-Konzentration geringer. Dies legt nahe, dass die CpG-Methylierung und die folgenden Veränderungen der Genexpression und der IGF-Achse für das fetale Wachstum maßgeblich sind (16).

3.1.2 Risikofaktoren und Komplikationen

Die WHO versuchte in einer groß angelegten Studie (n=295.829), welche in den Jahren 2010-2011 in 29 Ländern durchgeführt wurde, die Risikofaktoren von SGA zu spezifizieren. Dabei wurden die länderspezifischen Referenzwerte für SGA zur Beurteilung herangezogen und nur Schwangerschaften analysiert, bei denen weder eine Mehrlingsschwangerschaft vorlag, noch eine kongenitale Malformation des Kindes. Zudem musste das Geschlecht des Feten sowie das (Geburts-) Gewicht und das Gestationsalter bekannt sein. Die Kinder mussten mindestens in

der 28. Schwangerschaftswoche (SSW) und vor der 42. SSW (41+6) geboren werden. Betrachtete maternale Variablen der Studie waren das Alter zum Zeitpunkt der Entbindung, der Familienstatus, absolvierte Ausbildungsjahre, Parität, chronischer Hypertonus, (Prä-)Eklampsie, schwere Anämie (Hämoglobin unter 7 mg/dl), Malaria, Dengue-Fieber, HIV, AIDS und andere Beeinträchtigungen von Herz, Lunge, Leber oder Niere durch Krankheit/Trauma (5).

Eine besonders hohe SGA-Quote wurde in Kambodscha (18,8%), Nepal (17,9%), in okkupierten Territorien Palästinas (16,1%) und Japan (16%) festgestellt, während der SGA-Anteil in Afghanistan (4,8%), Uganda (6,6%) und Thailand (9,7%) am geringsten war. Insgesamt waren unter den 295.829 Neugeborenen 35.759 (12,1%) SGA-Fälle. Davon waren 3.827 (26,6%) Frühgeborene (5).

Als Resultat der Studie konnten als Risikofaktoren bei SGA-Frühgeborenen folgende mütterliche Faktoren aufgezeigt werden: Nulliparität, chronischer Hypertonus, Präeklampsie und Eklampsie. Sozioökonomische Faktoren scheinen diesbezüglich nicht von Bedeutung zu sein. Das SGA-Risiko bei Neugeborenen, die zwischen der 38. und 41. SSW geboren wurden, war bei jüngeren (unter 20 Jahren) und älteren (über 34 Jahren) Müttern sowie bei Single-Müttern, Frauen mit einem bis sechs Ausbildungsjahren, Nulliparae, Präeklampsie oder Eklampsie in der Anamnese, schwerer Anämie und anderen Erkrankungen wie HIV, AIDS, und Malnutrition erhöht. Man kann somit sagen, dass sozioökonomische Faktoren bei Reifgeborenen relevant sind, bei Frühgeborenen hingegen nicht, während Multiparität ein protektiver Faktor zu sein scheint (5).

Bezüglich der Totgeburten, früher neonataler Mortalität und perinataler Mortalität zeigte sich ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko bei SGA-Geborenen im Vergleich zu AGA („*appropriate for gestational age*“) -Kindern. Zudem konnte gezeigt werden, dass bei SGA-Kindern das Risiko für „*neonatal near miss*“ um den Faktor 1,7 bis 2,7 erhöht war, wobei hier Frühgeborene eine höhere Prävalenz vorzuweisen hatten (50-80%). Unter *neonatal near miss* versteht man Neugeborene, die eine lebensbedrohliche Situation überlebt haben und in diesem Zuge während der ersten Lebenswoche intubiert, mittels CPAP beatmet, reanimiert, operiert oder mit vasoaktiv-wirkenden Medikamenten, Surfactant, Antikonvulsiva, Steroiden gegen Hypoglykämie, intravenösen Antibiotika oder einer Phototherapie behandelt werden mussten (5).

Die Limitationen der Studie betreffen die Datenqualität. Insbesondere das Geburtsgewicht und das Gestationsalter sind in einigen Ländern fragwürdig, da z.B. das Gewicht teilweise in 100 g Schritten auf- oder abgerundet wurde. Zudem fehlten Daten zu mütterlichen Faktoren, welche bereits in früheren Studien mit SGA assoziiert wurden, wie beispielsweise Nikotin-, Alkohol- und Koffeinkonsum, mütterlicher BMI, Malnutrition, Gewichtszunahme während der Schwangerschaft, der mütterliche Habitus, psychosozialer Stress, die Zeit zwischen den Schwangerschaften und Aborte in der Krankengeschichte. Dies könnte zu einer Überschätzung des Stellenwertes des mütterlichen Alters zum Zeitpunkt der Entbindung sowie des Ausbildungsstandes geführt haben, während durch die kurze postnatale Beobachtungsdauer von nur sieben Tagen vermutlich das Risiko von SGA-Reif- und Frühgeborenen hinsichtlich der neonatalen Mortalität und Morbidität unterschätzt wurde (5).

Obwohl die Studie keine Industrieländer inkludierte, kann davon ausgegangen werden, dass die Resultate allgemeine Gültigkeit besitzen. So gibt es weitere Studien aus Europa und anderen Industriestaaten, welche die Ergebnisse von Ota E. et al. unterstützen. Beispielsweise wurde in Dänemark von Catov et al. ein um 5,5-fach höheres Risiko für SGA-Frühgeborene, bzw. ein 1,5-fach erhöhtes Risiko für SGA-Reifgeborene postuliert, wenn die Mutter unter chronischem Hypertonus litt (17). Auch Fairley et al. zeigten, dass das SGA-Risiko mit Präeklampsie und Nulliparität, chronischem Hypertonus und Adipositas, nicht aber mit niedrigem sozioökonomischen Status assoziiert ist. Es wird vermutet, dass Präeklampsie eine inadäquate vaskuläre Situation schafft, welche wiederum das Wachstum der Feten negativ beeinflusst (18).

Paarlberg et al. konnten ein signifikant erhöhtes Risiko für SGA bei Frauen mit niedrigerem Bildungsniveau feststellen, wobei dies hauptsächlich auf den vermehrten Nikotinkonsum dieser Frauen und der kleineren mütterlichen Körpergröße zurückzuführen gewesen sei (19). Dies konnte in Finnland mittels einer populationsbasierten Fall-Kontroll-Studie bestätigt werden, in welcher ebenfalls die sozioökonomischen Faktoren untersucht wurden und eine deutliche Assoziation mit Nikotin ersichtlich war (20).

Laut einer französischen Fall-Kontroll-Studie ist das Risiko einer Totgeburt bei SGA-Frühgeburten 2,6 mal höher, womit sie die Resultate der WHO-Studie

ebenfalls stützt (21). Auch Simchen et al. konnte belegen, dass SGA-Frühgeborene eine signifikant höhere Mortalität und häufigere Sepsis-Episoden aufweisen (22).

3.1.3 Langzeitfolgen

Als Langzeitfolgen von SGA sind vor allem metabolische Erkrankungen zu nennen, aber auch psychosoziale Belastungen. So steht es im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für die Ausbildung einer Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ II, Hypertension, Hyperlipidämie und kardiovaskulären Erkrankungen beziehungsweise dem metabolischen Syndrom (23).

- Der systolische Blutdruck unbehandelter SGA-Kinder ist meist höher, als in der Normpopulation, wobei der diastolische Blutdruck kaum abzuweichen scheint. Allerdings haben sich die Werte nach fünf Jahren hGH-Therapie in der Regel normalisiert (23).
- Auch die Cholesterin- und LDL-Werte verbesserten sich unter der Therapie, während es keinen Einfluss auf das HDL-Cholesterin hatte (23).

3.1.4 Pubertätsentwicklung

Small for gestational age wird oft mit *Pubertas praecox*, extrem frühzeitiger Adrenarche und generell, im Vergleich zu AGA-Geborenen, früherem Beginn der pubertären Entwicklung und Reifung assoziiert. Durch die hormonellen Veränderungen kommt es zudem zu einem akzelerierten Knochenalter während der Pubertät, der Peak der Wachstumsgeschwindigkeit wird früher erreicht und auch die Phase des pubertären Wachstumsschubes scheint bei SGA-Kindern verkürzt zu sein, was in einer geringeren adulten Körpergröße resultiert. Es wird auch vermutet, dass das Aufholwachstum während der frühen Kindheit spätere Adipositas begünstigt und durch eine erniedrigte Insulinsensitivität und erhöhte IGF-1-Spiegeln das Risiko für *Pubertas praecox* erhöht ist (13).

Viele Studien beschäftigten sich bereits mit dem Zusammenhang zwischen *Pubertas praecox* und SGA. Dabei zeigte sich ein geringes Geburtsgewicht als deutlicher Risikofaktor.

„The Avon Longitudinal Study of Parents and Children“ untersuchte die Androgen- und DHEAS-Spiegel achtjähriger SGA-Geborener und konnte zeigen,

dass diese positiv mit der momentanen Körpergröße korrelieren, aber negativ mit dem Geburtsgewicht und der -länge. Kinder mit rapider postnataler Gewichtszunahme wiesen die höchsten Androgen-Serumkonzentrationen auf, was die Schlussfolgerung zulässt, dass auch das Körpergewicht im Alter von acht Jahren, neben dem erniedrigten Geburtsgewicht, als unabhängiger Risikofaktor zu werten ist. Insbesondere die Kombination von SGA aufgrund des Geburtsgewichtes und die ausgeprägte postnatale Gewichtszunahme scheinen vermehrt zu Adipositas und dadurch zu erhöhten IGF-1-Werten zu führen, was wiederum eine geringe Insulinsensitivität zur Folge hat. Die hohen Konzentrationen von IGF-1 im Serum werden auch als Erklärung für die rasch einsetzende und progrediente Pubertät gesehen, da dadurch die adrenale Sekretion von Androgenen stimuliert wird und dies im Weiteren zu einer vorzeitigen Pubarche führt (13).

In der beobachteten Kohorte von Verkauskiene, Petraitiene und Wikland konnten lediglich bei präpubertären SGA-Knaben ein erhöhter DHEAS-Spiegel festgestellt werden, nicht aber bei Mädchen. Hierzu finden sich in der Literatur kontroverse Studienergebnisse (13).

Aufgrund der Assoziation zwischen Hyperandrogenismus und der Insulinresistenz bzw. des Hyperinsulinismus, wurde die Wirkung von Insulin-Sensitizern bei zehn SGA-Mädchen mit frühem Pubertätsbeginn (Tanner-Stadium P2 im Alter von acht bis neun Jahren) im Vergleich zu zwölf unbehandelten SGA-Mädchen im gleichen Pubertätsstadium untersucht. Die Patientinnen der Therapiegruppe wurden über einen Zeitraum von 36 Monaten mit Metformin behandelt und zeigten eine langsamer fortschreitende Pubertätsentwicklung, einen stärkeren Größengewinn bei prolongiertem Wachstum und auch geringere Insulin-, Leptin- und IGF-1-Spiegel, bei höheren Konzentrationen des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG) und IGFBP-1. Es konnte aber kein Effekt auf die Knochendichte oder das Wachstum von Uterus und Ovarien nachgewiesen werden (24). Zusätzlich konnten durch die Metformintherapie die Androgenkonzentration und die Prävalenz des *Polyzystischen Ovarialsyndroms* reduziert werden (25). Bei einem Follow-up nach sieben Jahren wurde festgestellt, dass die Mädchen, welche frühzeitig mit Metformin behandelt wurden, größer waren, einen geringeren Fettanteil sowie einen niedrigeren BMI aufwiesen und niedrigere Nüchterninsulin-, DHEAS-, Triglyzeridkonzentrationen und HOMA-IR-Werte hatten (26).

Ein Vergleich der Studien bezüglich des verfrühten Pubertätseintritts von SGA- in Relation zu AGA-Jugendlichen gestaltet sich schwierig, da die meisten AutorInnen unterschiedliche Pubertätszeichen als Marker für den Pubertätsbeginn (Tanner-Stadien, Pubarche, Thelarche, Wachstumsgeschwindigkeits-Peak etc.) herangezogen haben. Allerdings konnten als prädisponierende Eigenschaften für einen früheren Eintritt in die Pubertät in den meisten Studien ein fehlendes Aufholwachstum und geringes Geburtsgewicht genannt werden (13).

Lazar et al. stellten fest, dass 20% der SGA-Mädchen bereits zwischen acht und neunehalb Jahren und 13% der SGA-Jungen zwischen neun und zehneinhalb Jahren erste Pubertätszeichen ausbildeten, während nur 3% der AGA-Mädchen und 5% der AGA-Knaben einen gleichartig frühen Pubertätsbeginn zeigten. Von ihnen wurde aber nur der Standard deviation Score (SDS) des Geburtsgewichts als Prädiktor einer frühen Pubertät angenommen. Das Gestationsalter, der BMI sowie die Differenz zwischen Knochenalter und chronologischem Alter wurden nicht damit in Verbindung gebracht (27).

Tanaka et al. behaupten, dass das Alter zu Pubertätsbeginn bei SGA Kindern (11,4 Jahre bei Jungen und 9,9 Jahre bei Mädchen) durchaus mit jenen AGA-Geborener vergleichbar ist, nur die mittlere Körpergröße sei unterlegen (28).

Hinsichtlich der Menarche von SGA-Mädchen gibt es ebenfalls unterschiedliche Ansichten, jedoch scheint der Trend dahinzugehen, dass wiederum ein sehr niedriges Geburtsgewicht als auch ein erhöhter BMI (im Alter von 8 Jahren) zu einem früheren Eintritt der Menarche beitragen (13).

3.1.4.1 Hormonelle Unterschiede zwischen SGA und AGA

Auf hormoneller Ebene lassen sich auch einige Unterschiede zwischen SGA- und AGA-Kindern finden, welche allerdings kontrovers diskutiert werden und mit Sicherheit noch weiteren Untersuchungen bedürfen. So wurde herausgefunden, dass Kinder mit IUGR eine FSH-Hypersekretion aufweisen, mit doppelt so hohen FSH-Spiegeln bei Mädchen und vierfachen Konzentrationen bei Jungen. Die anderen Hormone lagen im Normbereich (13). Ibanez et al. verglichen Serumkonzentrationen von FSH und Estradiol von adoleszenten, nicht frühgeborenen, postmenarchalen und nicht übergewichtigen (BMI < 25) SGA- und AGA-Mädchen. Im Vergleich zeigten sich bei den SGA-Patientinnen höhere FSH- und niedrigere Estradiol-Konzentrationen, was von den AutorInnen mit einer

gonadalen Resistenz gegenüber Gonadotropinen assoziiert wurde (29). Bei 16- bis 18-jährigen Jungen scheint sich in Bezug auf Testosteron, Inhibin B, Gonadotropinsekretion und LH/Testosteron-Ratio kein Unterschied zwischen AGA und SGA abzuzeichnen (30). Verkauskiene et al. fanden bei 10- bis 14-jährigen SGA- und AGA-Kindern jedoch keinen Unterschied in LH-, FSH- oder Estradiol-Spiegeln, nachdem diese bezüglich Pubertätsstadium und Alter korrigiert wurden. Allerdings zeigten SGA-Mädchen signifikant geringere Konzentrationen der SHBG und höhere Testosteronspiegel, was wiederum zu höheren Androgenspiegeln führt (13).

Ob und inwiefern die hormonellen Veränderungen Auswirkungen auf die Gonaden und deren Funktion haben, ist noch nicht ganz geklärt und benötigt ebenfalls weitere Studien. Einige Untersuchungen legen nahe, dass durch IUGR auch Ovarien und Uterus verkleinert sind sowie die Anzahl an Primordialfollikel sinkt. Zudem soll es zu ovariellm Hyperandrogenismus und Anovulation in später Adoleszenz führen. Interessant ist auch, dass es bei SGA-Mädchen, im Gegensatz zu AGA-Mädchen, keine Korrelation zwischen LH-/Estradiolkonzentrationen und der Größe der Ovarien zu geben scheint (31).

Manche AutorInnen vermuten außerdem ein höheres Risiko für die Entwicklung des *Polyzystischen Ovarialsyndroms* und reduzierter Fruchtbarkeit bei Mädchen mit IUGR in der Anamnese (13). Eine Untersuchung an 18 dänischen SGA-Mädchen zeigte unter hGH-Therapie sowohl eine signifikante Größenzunahme von Uterus und Ovarien als auch einen Anstieg des Anti-Müller-Hormons nach drei Jahren Therapie. Inwiefern sich dies auf die Reproduktionsfähigkeit auswirkt konnte aber noch nicht geklärt werden (31).

Bei Knaben gibt es noch weniger Daten, was die Gonadenfunktion betrifft. Allerdings wurden hier noch keine Unterschiede in Bezug auf Größe, Morphologie und Funktion der Testikel zwischen SGA- und AGA-Buben gefunden. Doch wird vermutet, dass ein Geburtsgewicht unter 2.500 Gramm mit zwei- bis dreifach erhöhtem Risiko für Hodenkrebs einhergeht, insbesondere für Seminome. Als Ursache hierfür wird die testikuläre Dysgenese angesehen, aber auch Kryptorchismus und chromosomale Aberrationen stellen Risikofaktoren dar (13).

3.2 Familiärer Kleinwuchs

Beim familiären Kleinwuchs wird, wie der Name bereits nahelegt, die Kleinwüchsigkeit der Eltern an das Kind vererbt. Obwohl das menschliche Genom bereits entschlüsselt wurde, konnten noch immer nicht alle Gene determiniert werden, die für Wachstumsstörungen relevant sind. Im Jahr 2008 konnten lediglich 2% der pathologischen Wachstumsmuster auf einige hundert genetische Variationen, mit hauptsächlich kleinem Effekt, zurückgeführt werden. Für die Berechnung der Zielgröße nach Tanner gilt, dass eine Abweichung von $\pm 8,5$ cm, entsprechend der 2-fachen Standardabweichung, als Streubereich angegeben wird und damit die obere und untere Grenze des Perzentilbereichs definiert. Ein perzentilenparalleler Verlauf der Wachstumskurve spricht eher für eine familiäre Form des Kleinwuchses oder einen konstitutionellen Kleinwuchs. Die Wachstumsgeschwindigkeit der Betroffenen ist konstant gering, die körperliche Entwicklung, mit Ausnahme der geringen Körper- und Extremitätenlänge, unauffällig und das Knochenalter entspricht dem chronologischen Alter der Kinder (1,6,32).

3.3 Idiopathischer Kleinwuchs (ISS)

Ein idiopathischer Kleinwuchs liegt dann vor, wenn die Körperlänge der Kinder um mindestens -2 SDS unterhalb des altersentsprechenden Normwertes liegt und keine endokrine, metabolische oder anderweitige Begründung für die Hypotrophie zu finden ist. Es handelt sich somit um eine Ausschlussdiagnose und inkludiert auch PatientInnen mit diagnostiziertem familiärem Kleinwuchs. Die Wachstumsgeschwindigkeit liegt meist im (unteren) Normbereich, die biochemischen Parameter sind unauffällig und auch sonst sind keine Zeichen einer spezifischen Wachstumsretardierung zu finden. Auch hier entspricht das Knochenalter dem chronologischen Alter. Es wird jedoch angenommen, dass auch epigenetische Veränderungen, wie beispielsweise die vermehrte Methylierung zweier Promotorregionen des IGF-1-Gens, eine verminderte Sensitivität gegenüber dem Wachstumshormon bewirkt und dadurch zu ISS führen kann (1,32).

3.3.1 SHOX-Genmutation

Wie bereits erwähnt, konnten nur wenige für den Kleinwuchs relevante Gene identifiziert werden. Eine Gruppe sei an dieser Stelle aber hervorgehoben, die *Short Stature Homeobox* (SHOX)- Gene, welche für 1-4% der Fälle von Kleinwüchsigkeit verantwortlich sind. Diese Gene befinden sich in der pseudoautosomalen Region am kurzen Arm der Gonosomen. Eine Besonderheit ist, dass sie der X-Inaktivierung entgehen und somit bei beiden Geschlechtern zweimal in aktiver Form vorliegen. Bereits während der Embryonalentwicklung spielen SHOX-Proteine eine Rolle bei der Entwicklung der Extremitäten, Schlundbögen und der Regulation sowie Proliferation von Chondrozyten. Während ein Mangel zu Kleinwuchs führt, wurde bei „Überdosierung“, beispielsweise im Zuge des Klinefelter- oder Triple-X-Syndroms, ein Großwuchs beobachtet, was den Einfluss auf das Längenwachstum unterstreicht (33).

Im Zuge der SHOX-Defizienz lassen sich aufgrund der variablen Ausprägung drei Krankheitsbilder unterscheiden:

- 1) **Familiärer Kleinwuchs:** Durch heterozygote Mutation beider Allele, welche dominant vererbt wird, kommt es zu Kleinwuchs und meist auch leicht dysproportionierten Extremitäten.
- 2) **Léri-Weill-Syndrom:** Hierbei handelt es sich um eine Dyschondrosteosis mit symmetrischer Verkürzung der Unterarme und Unterschenkel. Typisch für dieses Krankheitsbild ist das Auftreten der sogenannten Madelung-Deformität, eine Wachstumsstörung des Unterarms, die zur charakteristischen Fehlstellung mit distaler Subluxation der Ulna nach dorsal (Bajonett-Zeichen) und somit zu einer Supinationsstellung führt. In den meisten Fällen handelt es sich um eine Deletion im SHOX-Gen, seltener um Punktmutationen. Es folgt ebenfalls einem dominanten Erbgang.
- 3) **Langer mesomele Dysplasie:** Diese Form stellt die schwerste Ausprägung einer homozygoten oder compound-heterozygoten Mutation des SHOX-Gens mit rezessiver Vererbung dar. Neben der Verkürzung von Unterarmen und Unterschenkeln besteht eine Mikrognathie und ein Fehlen von Fibula und Ulna ist möglich (32-34).

Zudem wurde im Jahr 1977 ein Zusammenhang zwischen Kleinwüchsigkeit im Rahmen des Ullrich-Turner-Syndroms und SHOX-Mutationen entdeckt. So scheint SHOX maßgeblich an der Veränderung der Knochenmatrix beteiligt zu sein. Allgemein scheint die Ausprägung der SHOX-Mutation bei Frauen deutlicher zu sein, als es bei Männern der Fall ist. Als Ursache hierfür wird das Östrogen und dessen Effekte auf die Knochenreifung angesehen (1, 33).

Da es keinen Hinweis für eine zugrundeliegende endokrine, systemische Genese gibt, wird die Indikation zur Wachstumshormontherapie kontrovers diskutiert. Beim Vorliegen einer SHOX-Genmutation zeigt sich allerdings ein gutes Ansprechen auf die Wachstumshormontherapie durch ein gesteigertes lineares Wachstum, weshalb in diesen Fällen eine Indikation für die hGH-Therapie besteht (1,32).

3.4 Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV)

Diese Form der Wachstumsstörung bietet meist eine familiäre Komponente, mit mehreren „Spätentwicklern“ in der näheren Verwandtschaft. Daher können Fragen nach dem Menarche-Alter der Mutter sowie die körperliche Entwicklung des Vaters und anderer naher Verwandter wegweisend sein. Mit einer Häufigkeit von 3% kommt dieses harmlose Krankheitsbild nicht nur bei kleinwüchsigen, sondern auch bei hochwüchsigen und normal großen Kindern vor und betrifft vermehrt Knaben. Bis zum Beginn der Pubertät kann die Diagnose nicht mit Sicherheit gestellt, sondern lediglich als Arbeitsdiagnose verwendet werden. Bestätigt wird die Verdachtsdiagnose durch die beginnende, spontane pubertäre Entwicklung, bei Jungen nach 13,6 Jahren (Zunahme des Hodenvolumens über 3 ml), bzw. 13,3 Jahren bei Mädchen (Brustentwicklung – Tanner-Stadium B2) (1,32).

Die Kinder werden meist im Alter von drei bis sechs Monaten auffällig, weil sie langsamer wachsen, als gleichaltrige Säuglinge. Im Alter zwischen drei bis sechs Jahren liegt die Wachstumsgeschwindigkeit bei KEV meist im unteren Normbereich, während die Körpergröße während des Kindesalters unterhalb der dritten Perzentile liegt, aber einen dazu parallelen Verlauf zeigt (32).

Zum Zeitpunkt des physiologischen Pubertätseintritts aggravieren sich die Größenunterschiede zu den Gleichaltrigen aufgrund des verspäteten Pubertätsbeginns der PatientInnen, was für viele eine erhebliche psychische

Belastung darstellt. In besonders schwerwiegenden Fällen kann bei Jungen eine Testosteron-Enantat-Therapie (50 mg/Monat i.m. für 3 Monate) begonnen werden, welche die pubertäre Entwicklung und ein akzeleriertes Wachstum herbeiführen soll. Dem folgt meist eine weitere spontane Pubertätsentwicklung. Bei Mädchen kann zum selben Zweck eine 3- bis 6-monatige Therapie mit Estradiolvalerat (0,2 mg/Tag p.o.) begonnen werden (1).

Auch ohne therapeutisches Zutun kann das Wachstumsdefizit normalerweise nach einem verspäteten Pubertätsbeginn durch ein prolongiertes Aufholwachstum kompensiert werden.

Neben der Körpergröße ist auch das Knochenalter retardiert und entspricht eher einem Alter, für welches die momentane Körperhöhe adäquat wäre, als dem chronologischen Alter des Kindes. Deshalb empfiehlt es sich hier ganz besonders, das Knochenalter als Berechnungsgrundlage zu verwenden. Auch die Wachstumsgeschwindigkeit weicht vom Normkollektiv ab und sollte ebenfalls unter Beachtung der extrapolierten Daten bewertet werden. Von Tanner und Davies wurden für nordamerikanische Kinder und Jugendliche mit konstitutioneller Wachstums- und Pubertätsverzögerung angepasste Perzentilen entworfen (1).

Differentialdiagnostisch sollte an einen Hypogonadismus gedacht werden und in diesem Sinne die weitere pubertäre Entwicklung kontrolliert werden, als auch an einen Tumor des ZNS, welcher einen ähnlichen Wachstumsverlauf zur Folge haben kann. Die häufigste Differentialdiagnose ist allerdings der GH-Mangel. Eine weiterführende Diagnostik ist aber erst dann indiziert, wenn die Wachstumsgeschwindigkeit unter -1 SDS der altersentsprechenden, präpubertären mittleren Wachstumsgeschwindigkeit abfällt (1).

3.5 Wachstumshormonmangel

Mit einer Prävalenz von 1: 4.000 (-30.000) ist der Wachstumshormonmangel die häufigste Ursache des endokrinen Kleinwuchses. Meist wird ein idiopathischer GH-Mangel diagnostiziert, gefolgt von einer gestörten GHRH-Sekretion. Andere Ursachen, welche zur Schädigung der Hypophyse oder des Hypothalamus, beziehungsweise einer Störung der Funktion, führen können sind (1):

- Fehlbildungen von Hypophyse oder Hypothalamus (z.B. de-Morsier-Syndrom)

- Morphologische Veränderungen mit ektopter Neurohypophyse unklarer Genese
- Kraniale Bestrahlung
- Traumata
- Kowarski-Syndrom (bioinaktives Wachstumshormon)
- Infektionen, entzündliche Infiltrate
- Mutationen von Transkriptionsfaktoren der Hypophysen-Hypothalamus-Organogenese, des GH-1-Gens oder des GHRH-Rezeptor-Gens

Seltener ist der Mangel durch eine autosomal-rezessiv vererbte Mutation begründet, die den GHRH-Rezeptor inaktiviert. Äußerst selten liegt eine angeborene GH-Resistenz vor, bei welcher sehr hohe GH-Konzentrationen im Serum nachweisbar sind, aber nur geringe IGF-1- und IGFBP-3-Spiegel. Bei voller Ausprägung der Resistenz spricht man vom „*Laron-Typ Kleinwuchs*“ (1,32).

Bei Störungen der Hypophyse sind meist weitere Hormonsysteme, wie zum Beispiel ACTH- und die Kortisolsekretion, TSH und in weiterer Folge auch die Schilddrüsenhormone, betroffen. Dies führt bereits postnatal häufig zu schweren, rezidivierenden Hypoglykämien. Die Kinder weisen zudem ein retardiertes Knochenalter, sehr geringe GH-, IGF-1- und IGFBP-3-Serumspiegel, als auch einen Ikterus prolongatus auf. Bei Knaben ist häufig ein Mikropenis zu sehen, insbesondere, wenn die Gonadotropine ebenfalls betroffen sind. Daher sollten Cortisol- und GH-Spiegel bei der Hypoglykämieabklärung Neugeborener stets miterfasst werden, denn selbst bei schweren GH-Mängeln zeigt sich eine Wachstumsstörung meist erst nach 6-12 Monaten (1).

Sind die Wachstumsstörungen moderat, ist es auch möglich, dass die Körpergröße noch im altersentsprechenden Normbereich liegt. In diesem Fall ist das weitere diagnostische Vorgehen von den Ergebnissen der auxologischen Befunde abhängig. Der Verdacht auf einen GH-Mangel wird gestellt, wenn die Körpergröße primär perzentilenparallel im Normbereich verläuft und plötzlich unter den Zielperzentilenbereich abfällt, oder wenn eine bereits unterhalb des Zielbereichs verlaufende Perzentilenkurve weiter nach unten abfällt und sich zunehmend vom familiären Zielbereich entfernt. Ein weiterer Anlass, um GH-Mangel als Verdachtsdiagnose anzunehmen, ergibt sich nach Erhebung der

Wachstumsgeschwindigkeit über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten, wenn diese unterhalb der 25. Perzentile liegt. Von diesen Punkten ausgenommen sind präpubertäre Kinder mit anamnestischem oder klinischem Verdacht auf KEV (1).

Gibt es fundierte Hinweise auf eine Erkrankung des zentralen Nervensystems oder sind andere Hormonsysteme des Hypophysenvorderlappens ebenfalls betroffen, sollte auch das Knochenalter bestimmt sowie der IGF-1- und IGFBP-3-Spiegel erhoben werden. Sind IGF-1 und IGFBP-3 vermindert, kann das nicht nur für einen GH-Mangel, sondern auch für eine Hypothyreose, Gonadotropinmangel bei Hypogonadismus, konstitutionelle Wachstumsverzögerung, Mangelernährung, schwere Leberfunktionsstörung, Adipositas, Diabetes mellitus oder andere organische Erkrankungen sprechen. Liegen die IGF-1- und IGFBP-3-Werte bei > -1 SDS ist ein GH-Mangel unwahrscheinlich, bei < -2 SDS wahrscheinlich. Daher sollte im Anschluss an pathologische Befunde und einer nachgewiesenen verzögerten Knochenreifeung ein invasiver GH-Stimulationstest erfolgen (1,32).

Der GH-Stimulationstest sollte bei nüchternen Kindern, unter standardisierten Bedingungen durchgeführt werden. Die verwendeten Test- bzw. Stimulationssubstanzen sind GHRH, Arginin, Clonidin, Glukagon oder Insulin. Der Test ist normal, wenn die höchste Konzentration des Wachstumshormons > 8 ng/ml beträgt. Für die Diagnose „Wachstumshormonmangel“ müssen zwei pathologische GH-Stimulationstests vorliegen. Für die primäre Diagnose eines Wachstumshormonmangels ist ein pathologischer GHRH-Test aufgrund geringer Sensitivität nicht ausreichend (1,32).

Die Bestimmung des Knochenalters zeigt bei Betroffenen im Alter von vier bis sieben Jahren in der Regel eine Abweichung vom chronologischen Alter im Ausmaß von mindestens neun Monaten, bei älteren Kindern von mindestens einem Jahr. Dies entspricht einer Retardierung von mehr als 1 SDS (1).

Wurde der Wachstumshormonmangel bereits nachgewiesen, sollte eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels durchgeführt werden, um Tumorerkrankungen oder Fehlbildungen auszuschließen. Die häufigste Fehlbildung (90%) ist das Vorhandensein einer ektopen Neurohypophyse mit

hypoplastischer Adenohypophyse und einem dünnen/ durchtrennt wirkenden Hypophysenstiel (1).

Wird eine Neoplasie entdeckt, besteht die Therapie in der chirurgischen Entfernung des Tumors. Danach stellt sich auch ohne GH-Therapie in aller Regel ein rapides Aufholwachstum ein, wobei der Hintergrund dazu noch nicht geklärt werden konnte.

Bei anderen Ursachen des Wachstumshormonmangels kommt es bei medikamentöser Therapie ebenfalls zu einem beeindruckenden *catch-up growth* (1).

Allgemein sprechen Kinder mit GH-Mangel sehr gut auf die Therapie an. Wird den Kindern noch vor dem Beginn der Pubertät jeden Abend das Wachstumshormon (hGH) in der Dosis von 0,025-0,035 mg/kg KG subkutan injiziert, erreichen sie in der Regel Körpergrößen im familiären Zielbereich (1,32).

4 Rekombinantes Wachstumshormon (hGH)

Das Therapierepertoire zur Behandlung kleinwüchsiger Kinder besteht hauptsächlich aus der, zuvor bereits mehrfach erwähnten, subkutanen Injektion des rekombinanten Wachstumshormons. Es ist seit 1982 zu therapeutischen Zwecken zugelassen (1,3). In Bezug auf die Dosierung gibt es derzeit viele unterschiedliche Meinungen. In Europa finden sich in den Fachinformationen sämtlicher verwendeter Präparate (Humatrope®, Gonadotropin®, Omnitrope®, Saizen®, Norditropin®) folgende Dosisempfehlungen:

Indikation (bei Kindern)	Dosisempfehlung (mg/kg KG/Tag)
Wachstumshormonmangel	0,025 – 0,035
Prader-Willi-Syndrom	0,035
Ullrich-Turner-Syndrom	0,045 – 0,050
Wachstumsstörungen bei chron. Niereninsuffizienz	0,045 – 0,050
Kleinwüchsige Kinder mit SGA	0,035

Tabelle 4: Empfohlene Dosierungen des hGH

Die *Food and Drug Administration* (FDA) hat folgende acht Indikationen für den Einsatz der hGH-Therapie deklariert: Wachstumshormonmangel, Turner-Syndrom, chronisches Nierenversagen vor Transplantation, idiopathischer (familiärer) Kleinwuchs, SGA, Prader-Willi-Syndrom und Noonan-Syndrom (3).

Die Therapie sollte beendet werden, wenn die Wachstumsgeschwindigkeit nach dem ersten Behandlungsjahr unter 1 cm pro Jahr liegt oder unter 2 cm pro Jahr ab dem zweiten Behandlungsjahr, die Epiphysenfugen geschlossen sind und somit kein weiteres Wachstum mehr möglich ist, bzw. wenn das Knochenalter bei Mädchen über 14 und bei Jungen über 16 Jahren liegt (1).

Prinzipiell gilt, dass möglichst früh mit der Therapie begonnen werden sollte, um ein besseres Outcome zu erzielen. Während des ersten Behandlungsjahres zeigt sich das beste Ansprechen auf die Therapie mit einer Wachstumsgeschwindigkeit, die über der 95. Perzentile liegen sollte. Im weiteren Verlauf fällt diese aber sukzessive ab. Sobald sie allerdings unter die 25. Perzentile fällt, sollte die Compliance des PatientInnen hinterfragt werden, bevor man sich für eine

Dosiserhöhung entscheidet. Studien bezüglich des Outcomes legen einen mittleren Größengewinn von circa 5-8 cm unter hGH-Therapie nahe (3).

4.1 Therapie bei SGA

Um einer Therapie mit rekombinantem Wachstumshormon (hGH) zugeführt zu werden, müssen die Kinder in Europa folgende Kriterien erfüllen:

- ein Geburtsgewicht bzw. eine Geburtslänge < -2 SDS
- Körpergröße < -2,5 SDS oder < -1 SDS unterhalb der familiären Zielgröße
- Alter über vier Jahre und eine Wachstumsgeschwindigkeit < 0 SDS

Die europäischen Guidelines empfehlen frühestens ab dem fünften Lebensjahr eine hGH-Therapie mit geringerer Dosis bei SGA zu beginnen, um kein Kind während des Aufholwachstums zu behandeln (23). In den Vereinigten Staaten wird sogar ab einem Alter von zwei Jahren mit einer Wachstumshormontherapie (zugelassene Dosis: 0,066 mg/kg KG/Tag) begonnen, sollte dies indiziert sein (9).

Die Dauer der Therapie ist vom individuellen Ansprechen abhängig. Weist das Kind kaum oder nur geringe Fortschritte darunter auf, so sollte ein Abbruch in Betracht gezogen werden. Doch auch die Entscheidung für einen Therapieversuch sollte immer individuell getroffen werden (1,13).

Eine zusätzliche Gabe von GnRH-Agonisten kann den Größengewinn steigern, allerdings beeinflusst GnRH die pubertäre Entwicklung und unter Umständen auch die Knochenmineralisation sowie den Metabolismus in negativer Weise. Zur Kombination gibt es derzeit keine offizielle Empfehlung und auch in der verfügbaren Literatur finden sich hierzu einige widersprüchliche Daten (3,35,36).

Rekombinantes IGF-1 ist in den USA ebenfalls zugelassen und zeigte bei zweimaliger subkutaner Injektion teilweise sogar bessere Ergebnisse als die GH-Therapie. Insbesondere bei Mutationen des GH-Rezeptors und STAT5b-Genen sowie bei schwerem GH-Mangel bei PatientInnen, die Antikörper gegen das substituierte GH gebildet haben (3).

4.1.1 Dosierung bei SGA

Bezüglich der Dosierung gilt für SGA-Kinder eine initiale Dosis von 0,035mg/kg KG/Tag im europäischen Raum. Über die ideale Dosis wurde bzw. wird immer

noch heftig diskutiert. So entgegnen BefürworterInnen der high-dose Therapie (0,067 mg/kg KG/Tag), dass es wichtiger ist, die Körpergröße möglichst rasch zu normalisieren und dass die Vorhersagemodelle einen klaren Vorteil der high-dose- gegenüber der low-dose-Therapie zeigen und dadurch auch der höhere IGF-1-Spiegel (bei 30% der PatientInnen > 2 SDS) gerechtfertigt sei. Die Vertreter der low-dose-Therapie (0,035 mg/kg KG/ Tag) setzen entgegen, dass auch die geringere Dosierung einen signifikanten Größengewinn, bei zudem niedrigeren IGF-1-Spiegeln, bringt und zu einer ähnlichen Endgröße führt, wie die höhere Dosierung (23).

4.1.1.1 Studien zur Dosierung und Anwendung des Wachstumshormons bei SGA

Shalitin, Lebenthal und Moshe erwähnen in ihrem Review eine Studie, welche kontinuierliche und diskontinuierliche Anwendung von GH und deren Auswirkung auf das Wachstum über vier Jahre hinweg untersuchte. Das Ergebnis war, dass es eher auf die kumulative Dosis ankommt, als auf die täglich verabreichte GH-Dosis (37). Diese Vermutung, dass die Gesamtdosis ausschlaggebend ist und nicht die tägliche Dosis, wird auch von anderen AutorInnen unterstützt (9).

Ein ähnliches Studiendesign hatten Rosilio et al., wobei hier 35 Kinder zwei Jahre lang eine high-dose Therapie (0,064 mg/kg KG/Tag) erhielten und anschließend zweit weitere Male im Abstand von zwei Jahren untersucht wurden. Sollte das Wachstum um mehr als 0,5 SDS gesunken sein und noch ein Wachstumspotential bestehen, so konnte die hGH-Therapie nach den ersten zwei Jahren fortgesetzt werden. Nach den zwei Jahren der Behandlung erreichten 83% eine Körpergröße im Normbereich (durchschnittlich $-1,4 \pm 0,6$ SDS) mit mittlerer Größenzunahme von $1,3 \pm 0,3$ SDS. Nach vier Jahren waren es immerhin noch 76% der PatientInnen, wobei die durchschnittliche Körpergröße nun um $-1,6 \pm 0,7$ SDS von der Zielgröße abwich (38).

Eine weitere vergleichbare Studie untersuchte das Outcome von präpubertären SGA-Kindern, welche in zwei Gruppen eingeteilt wurden (0,067 mg/kg KG/Tag für ein Jahr und 0,035mg/kg KG/Tag). In der low-dose Gruppe wurde nach drei Monaten der Größengewinn evaluiert und die Therapie unter Umständen mit der höheren Dosis fortgesetzt. 38 von 80 PatientInnen der low-dose-Gruppe wechselten nach den ersten drei Monaten in die high-dose-Gruppe für weitere

neun Monate der Therapie. Bei vier von 99 PatientInnen mit high-dose-Therapie wurde die Dosis aufgrund zu hoher IGF-1- und IGFBP-3-Spiegel reduziert. Im Endeffekt zeigte sich nach einem Jahr ein durchschnittlicher Größenunterschied zwischen den Gruppen von nur einem Zentimeter (39).

Auch in Japan wurde eine Dosis-vergleichende Studie über 208 Wochen an 96 SGA-Kindern durchgeführt und zeigte, dass die Größenzunahme eindeutig dosisabhängig ist und bei einer Dosierung von 0,067 mg/kg KG/Tag ein signifikant besseres Wachstum als bei geringerer Dosierung (0,033 mg/kg KG/Tag) folgt. Die Therapien wurden in beiden Gruppen gleichermaßen gut toleriert, wobei die IGF-1-Konzentrationen bei höherer Dosierung ebenfalls signifikant höhere Werte annahmen, sich aber dennoch größtenteils im Normbereich bewegten (40).

Jensen et al. untersuchten drei Dosis-Regime: high-dose (0,067 mg/kg KG/Tag), low-dose (0,035 mg/kg KG/Tag) und IGF-1-Titration. In der Titrationsgruppe wurden alle drei Monate die IGF-1-Spiegel gemessen und nach einem Algorithmus in IGF-SDS-Level von null bis zwei eingeteilt. Wann eine Dosiserhöhung/ -reduktion vorgenommen wurde, ist leider nicht nachvollziehbar. Innerhalb des zweiten Jahres gab es kaum einen Unterschied zwischen low-dose und IGF-1-adaptierter Dosierung, wobei die Streuung innerhalb der IGF-1-Gruppe relativ groß war (0,01-0,08 mg/kg KG/Tag) und sie eine geringe Größenzunahme zeigte (+0,17 SDS). Das beste Wachstum war in der high-dose Gruppe (+ 0,46 SDS) zu beobachten, gefolgt von der low-dose-Gruppe (+0,23 SDS) (41).

Ein weiteres Paper postuliert hinsichtlich des Outcomes einer high-dose-Therapie aber, dass der Benefit dieser als Langzeittherapie nicht jenem als Kurzzeittherapie entspricht, und daher in diesem Fall der low-dose-Therapie der Vorzug gegeben werden sollte (9).

4.2 Nebenwirkungen

Die Sicherheit des hGH ist in Vergleich zu anderen Arzneistoffen als sehr gut einzustufen. Wie bei jedem Medikament sind aber auch Nebenwirkungen möglich, die der folgenden Auflistung zu entnehmen sind (1,6):

- Passagere Hautirritationen an der Injektionsstelle
- Lokale Überempfindlichkeitsreaktionen

- Knöchelödeme
- Cephalea
- Transitorische Verhaltensänderung
- **Pseudotumor cerebri:** Bei einem von 1.414 Kindern kommt es innerhalb der ersten sechs Behandlungsmonate oder gelegentlich erst im fünften Therapiejahr zu einer idiopathischen Hirndruckerhöhung, ohne Veränderungen des Liquors oder nachweisbaren hirnorganischen oder systemischen Pathologien. Die Pathogenese ist unbekannt. Vermutlich liegt eine gestörte Liquorresorption oder -synthese vor. Ein erhöhtes Risiko besteht bei konnatalem Wachstumshormonmangel, Kraniopharyngeom und anderen Tumoren des ZNS. Die Symptome umfassen Cephalea, Vertigo, Nausea, Emesis, Müdigkeit und Visusstörungen. Zur Abklärung sind eine Fundoskopie, ophthalmologische und neurologische Untersuchungen, ein Schädel-MRT mit Kontrastmittel und danach eine Liquoruntersuchung notwendig. Darum empfiehlt es sich vor Beginn der Therapie eine fundoskopische Untersuchung (Stauungspapille) durchzuführen, um ein Vergleichsbild zu haben und etwaige Veränderungen nicht falsch zu interpretieren (1).
- **Epiphysiolysis capitis femoris (ECF):** Aufgrund nicht ganz geklärter Pathogenese kann es zur Kontinuitätsunterbrechung innerhalb der Epiphyse kommen (spontane Hüftkopflösung). Ätiologisch unterscheidet man die idiopathische Form, eine familiäre Prädisposition und die traumatische Überbelastung. Es wird vermutet, dass aufgrund eines Androgenmangels und eines Somatotropinüberschusses die Lockerung der Epiphysenfuge in Zeiten starken Wachstums begünstigt wird. Eine Assoziation mit Übergewicht, X-Beinen, afroamerikanischer Abstammung und Krankheiten wie aseptischer Knochennekrose sind bekannt. Knaben sind häufiger betroffen, vor allem im Alter von zehn bis sechzehn Jahren.

Eine US-amerikanische Studie zeigte bei gesunden, schnell wachsenden Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen neun und sechzehn Jahren eine Prävalenz dieses Krankheitsbild von 1:10.000. Unter der hGH-Therapie liegt die Häufigkeit bei 1:1.115. Die Symptome umfassen unilaterale Schmerzen im Hüft-, Kniegelenk oder Oberschenkel, welche bei der akuten Form mit hinkendem Gangbild oder sogar Verlust der

Gehfähigkeit und einer Beinverkürzung der betroffenen Seite verbunden sind. Das Röntgenbild zeigt meist nur diskrete Veränderungen (Pseudo-Sklerosierung der Epiphysenfuge (Bloomberg-Zeichen), Verschiebung der Klein-Linie, in Lauenstein-Technik dislozierter Hüftkopf). Zur genaueren Abklärung empfiehlt sich eine Computertomographie oder ein MRT. Im Rahmen der klinischen Untersuchung sind eine eingeschränkte Innenrotation, Adduktionskontrakturen und ein positives Drehmann-Zeichen zu sehen. Die Behandlung besteht aus der sofortigen Entlastung des Gelenkes und einer operativen Versorgung, eventuell muss auch die Gegenseite mitbehandelt werden. Denn obwohl 20% der Fälle initial unilateral auftreten, kommt es bei jedem zweiten Kind im weiteren Verlauf zur beidseitigen Epiphysenlösung (1).

- **Insulinresistenz:** Im Zuge der Anwendungsbeobachtung KIGS (Kabi/Pfizer International Growth Study), welche die Sicherheit und Wirkung der Wachstumshormontherapie untersuchte, wurde bei 18 von 23.333 Kindern unter hGH-Therapie Diabetes mellitus Typ 2 und bei 14 weiteren eine gestörte Glukosetoleranz gemeldet. In einer weiteren Anwendungsbeobachtung aus Amerika konnte diese sechsfache Risikoerhöhung allerdings nicht bestätigt werden. Es wird aber angeraten, vor Beginn der hGH-Therapie einen oralen Glukosetoleranztest (OGTT) durchzuführen, um bereits vorhandene Störungen des Glukosestoffwechsels zu erfassen und gegebenenfalls mit einer Dosis-Adaptation des Wachstumshormons reagieren zu können (1).

Milovanovic et al. untersuchten die Insulinsensitivität und -sekretion vierjähriger SGA-Geborener (n=23), welche zum Zeitpunkt der Geburt ein zu geringes Körpergewicht und während des ersten Lebensjahres eine deutliche Gewichtszunahme vorzuweisen hatten und verglichen diese mit 62 gleichaltrigen AGA-Kindern. Postnatal wurde kein Unterschied der metabolischen und hormonellen Parameter gefunden, allerdings zeigte sich nach vier Jahren, dass der 120-Minuten-Wert des oralen Glukosetoleranztests (OGTT) bei SGA-Kindern signifikant erhöht ($6,2 \pm 1,1$ mmol/l vs. $5,6 \pm 0,9$ mmol/l), während der Insulin-Index reduziert war (42). Somit könnten die meist nur milden Störungen des Glukosestoffwechsels von SGA-PatientInnen erklärt werden, ohne einen

Bezug zu hGH-Therapie herzustellen.

Auch die 11 β -HSD2- mRNA-Konzentrationen im Serum könnte die eigentliche Ursache der vermeintlichen Nebenwirkung in Bezug auf die gestörte Glukosetoleranz sein. Die 11 β -HSD2- mRNA korreliert negativ mit dem Nüchterninsulinspiegel, der Insulinsensitivität und Visfatin. Visfatin ist ein Adipozytokin, welches mit Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert ist und das Hungergefühl bzw. die Nahrungsaufnahme reguliert. Postnatal zeigte sich der Serumspiegel der 11 β -HSD2- mRNA bei SGA-Kindern im Vergleich zu AGA-Geborenen reduziert, ebenso der Kortisolspiegel, Adiponektin und IGF-1, während der Nüchterninsulin- und Visfatinspiegel erhöht waren. Zhu et al. vermuteten auf Basis ihrer Studienergebnisse, dass die reduzierte Insulinsensitivität eventuell von einer kritischen Entwicklungsphase herrührt, in welcher vermehrt fetale Glukokortikoide ausgeschüttet werden, was wiederum durch den 11 β -HSD2-mRNA-Mangel von SGA-Kindern begünstigt wird. Diese Beziehung könnte vor allem im frühen dritten Trimenon zu gestörter Insulinsensitivität führen (43).

Ein Widerspruch hierzu findet sich bei Tenhola et al., welche diverse Serum-Marker 12-jähriger SGA- und AGA-Kinder untersuchten (IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-3, SHBG, Nüchterninsulin, Blutzucker und HOMA-IR), dabei aber keinen Unterschied der Insulinaktivitäts- und sensitivitäts-spezifischen Parameter zwischen den beiden Gruppen feststellen konnte. Trotzdem zeigte sich eine Korrelation zwischen hohen HOMA-IR bei SGA-Geborenen und hohen IGF-1-Spiegeln, was auf die AGA-Gruppe nicht zutraf. Dies würde einen Zusammenhang zwischen erniedrigter Insulinsensitivität und IGF-1 nahelegen (44).

Mehrere Studien bestätigen, dass unter hGH-Therapie die Insulin-, Proinsulin- und Nüchternglukosespiegel steigen, während die Insulinsensitivität sinkt. Aber es konnte auch gezeigt werden, dass sechs Monate nach dem Beenden der Therapie die OGTT-Werte nicht von jenen PatientInnen der Kontrollgruppe abwichen, womit den Auswirkungen auf die Insulinsensitivität ein lediglich temporärer Charakter zuzuweisen wäre (23).

- **Malignome:** Ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Malignomen oder das Auftreten von Rezidiven konnte nicht sicher bestätigt werden. Allerdings wurde durch diverse epidemiologische Studien innerhalb der

gesunden, nicht therapierten Bevölkerung eine erhöhte Inzidenz von Malignomen bei Personen mit hohen IGF-1-Serumspiegeln nachgewiesen. Daher sollte die IGF-1- und IGFBP-3-Konzentration im Serum regelmäßig kontrolliert werden und die hGH-Dosis so gewählt werden, dass die Spiegel innerhalb des altersentsprechenden Normbereichs bleiben. Ein niedriger IGFBP-3- bei hohem IGF-1-Spiegel sollte vermieden werden. Bei Kindern mit Neoplasien in der Patientengeschichte, die sich nach kranialer Bestrahlung in Remission befinden, erbrachte eine hGH-Therapie zwar keinen Hinweis auf eine erhöhte Rezidivrate, jedoch ein, im Vergleich zu nicht substituierten Kindern, um das 2,15-fache erhöhte Risiko für die Entwicklung eines Zweittumors. Größtenteils handelte es sich bei diesen Zweittumoren um Meningeome, die allgemein sehr häufig nach kranialer Bestrahlung auftreten (1).

Im Rahmen einer französischen Studie zur Sicherheit des Wachstumshormons im Jahre 2012, wurde der Verdacht geäußert, dass es durch die Therapie zu einer erhöhten Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse, Subarachnoidalblutungen und intracerebralen Blutungen, als auch Knochentumore komme. Diese Vermutungen konnten durch eine groß angelegte Studie von Mo, Hardin und Erfurth im Jahr 2013 widerlegt werden. Im Rahmen ihrer Untersuchungen zeigte sich anhand des Studienkollektivs von 10.190 PatientInnen aus den USA, Kanada und 14 europäischen Staaten weder ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen noch für das Eintreten eines Myokardinfarkts oder Malignomentstehung nach hGH-Therapie in der Kindheit (45).

Weitere Studien zu den Nebenwirkungen der Wachstumshormontherapie kamen zu folgenden Ergebnissen:

Schwarz et al. untersuchten über ein Jahr lang an 32 Zentren in Polen, Rumänien, Ungarn, Tschechien, Deutschland, Belgien und Georgien an 278 präpubertären Kindern die Nebenwirkungen der Wachstumshormontherapie. Die Dosierung des Wachstumshormons entsprach der europäischen Empfehlung von 0,035 mg/kg KG/Tag und es wurden nur Kinder ohne *catch-up growth* zwischen dem vierten Lebensjahr inkludiert (46).

Bei Betrachtung der *Schilddrüsenfunktion* konnte keine Veränderung des

TSH-Spiegels während des Beobachtungszeitraumes festgestellt werden, sehr wohl aber eine signifikante Änderung des fT4-Spiegels (zu Beginn im Mittel 16,42 pmol/l und nach einem Jahr 15,27 pmol/l). Ansonsten zeigte sich bei keinem Laborwert, Harntest oder Vitalzeichen eine signifikante Veränderung (47). Dies könnte dadurch bedingt sein, dass es aufgrund der GH-Therapie zu einer vermehrten Konversion des fT4 zu fT3 kommt, weshalb unter Umständen erst durch die hGH-Therapie eine latente Hypothyreose diagnostiziert werden kann (47).

Es sei an dieser Stelle auch die Studie von Lebl et al. erwähnt, welche die Wirkung von 0,035 mg/kg KG/Tag über zwei Jahre, 0,067 mg/kg KG/ Tag oder 0,1 mg/kg KG/Tag über ein Jahr auf Leptin, Ghrelin, IGF-1, IGFBP-1, Lipide, Nüchternblutglukose und -insulin zu Beginn der Therapie, nach 12 Monaten und nach 24 Monaten, erhoben. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion des Ghrelins, eine Erhöhung des IGF-1 (SDS) und Insulinspiegels und eine inverse Korrelation zwischen Ghrelin und IGF-1 (SDS). Leptin und IGFBP-1 sanken kontinuierlich. Nach dem Absetzen der Therapie normalisierten sich die Insulinspiegel wieder, die Verbesserung der Lipidspiegel war nicht signifikant und die Nüchternblutglukose-Werte bewegten sich innerhalb des Referenzbereiches. Sie kamen zu der Schlussfolgerung, dass GH, durch Änderungen der Ghrelin- und Leptin-Konzentrationen, die Nahrungsaufnahme und dadurch die Körperzusammensetzung moduliert. Es zeigte sich auch eine Abhängigkeit zur verabreichten Dosis und die Tendenz zur Reversibilität der metabolischen und hormonellen Effekte nach Absetzen der Therapie (48). Zum selben Schluss kamen Sas et al. bei ihren Untersuchungen, welche sie ein Jahr vor Lebl et al. veröffentlichten (49).

Breukhoven et al. kamen nach Follow-up Untersuchungen (6,8 Jahre nach Absetzen der hGH-Therapie) zu dem Schluss, dass die SGA-Geborenen, welche während der Kindheit mit hGH behandelt wurden, als junge Erwachsene eine ähnliche Fettverteilung und Körperzusammensetzung aufweisen, wie unbehandelte SGA-Kinder mit *catch-up growth*. Zwischen SGA und AGA besteht jedoch bezüglich der Fettverteilung und dem Körperfettanteil im Allgemeinen ein Unterschied (50). Ähnliche Ergebnisse finden sich ebenso in der Arbeit von Delemarre et al., in welcher auch erwähnt wird, dass die negativen Effekte der

GH-Therapie auf den Kohlenhydratstoffwechsel bei einer mittleren Therapiedauer von 7,3 Jahren und erneuter Untersuchung der PatientInnen im jungen Erwachsenenalter, durchschnittlich 6,5 Jahre nach dem Therapieende, nicht mehr nachweisbar waren und die Stoffwechselsituation durchaus jener nicht-therapierter SGA-Kinder entsprach. Dennoch wird insbesondere bei SGA-Geborenen mit zu geringem Geburtsgewicht dazu geraten, die Vor- und Nachteile der Therapie genau abzuwägen (51).

Insgesamt wurde in der Studie von Schwarz et al. von 649 Nebenwirkungen berichtet, welche bei 192 Kindern (69,3%) auftraten. Allerdings konnte bei 96,5% davon keine Korrelation zur hGH-Therapie hergestellt werden und 98,7% wurden lediglich als mild bis mittelschwer eingeordnet. Von diesen 649 unerwünschten Arzneimittelwirkungen entfielen 19,1% (n=53) auf Nasopharyngitiden, 18,4% (n=51) auf Pharyngitiden, gefolgt von Infektionen des oberen Respirationstraktes (9%, n=25) und Bronchitiden (8,3%, n=23). Nebenwirkungen mit suspektem Zusammenhang mit der Therapie stellten Hypothyreosen (2,5%, n=7) und Kopfschmerzen (1,1%, n=3) dar. 19 PatientInnen berichteten von schweren Nebenwirkungen (6,9%), wobei nur eine davon (Kopfschmerzen) mit der Therapie in Verbindung zu bringen waren. Ein Kind brach die Studie ab, da es zunehmend weinerlich, bzw. aggressiv wurde und die Injektionen verweigerte. Während der Studienzeit konnten keine Malignome diagnostiziert werden und keiner der PatientInnen verstarb (46).

4.3 Mögliche Einflussfaktoren und Prädiktoren der Therapie-Response

Derzeit ist noch nicht bekannt, warum die Therapie bei manchen PatientInnen sehr gut wirkt, während andere kaum davon zu profitieren scheinen. Eine schlechte Compliance bzw. fehlende Therapieadhärenz sind natürlich nicht auszuschließen. Abgesehen davon wird auf mehreren Ebenen nach Wegen gesucht, um das Ansprechen auf die Wachstumshormontherapie bereits frühzeitig abschätzen zu können. Unter anderem gibt es molekulargenetische Faktoren, die Auswirkungen auf das Outcome zu haben scheinen. So wurde vom „*Network of European Studies of Genes in Growth*“ eine Assoziation zwischen GH-Rezeptor-Polymorphismen und dem Ansprechen auf die hGH-Therapie festgestellt. Es

wurden die Auswirkungen der polymorphen Deletion des Exons 3 des GH-Rezeptors (d3-GHR) untersucht, genauer gesagt die verschiedenen Genotypen (fl/fl, fl/d3, d3/d3). Es zeigte sich, dass die Wachstumsgeschwindigkeit bei Kindern, die zumindest ein Allel des d3-GHR trugen, signifikant höher war. Dies hatte langfristig allerdings keinen Einfluss auf den Größengewinn (52). Valsesia et al. untersuchten ebenfalls Auswirkungen des d3-GHR-Polymorphismus und stellten fest, dass d3-GHR-Träger, welche initial bei zwei GH-Belastungstests einen geringeren Peak vorwiesen ($\text{GH} \leq 4 \mu\text{g/l}$) unter der Therapie langsamer wuchsen als PatientInnen ohne d3-GHR-Allel (fl/fl). Allerdings wurde bei Kindern mit d3-GHR-Allel und einem hohen GH-Peak ($\text{GH} \geq 4 \mu\text{g/l}$) ein besseres Ansprechen der Therapie festgestellt (53).

Da Assoziationen zwischen hGH-Therapie und dem Glucosemetabolismus, Gewichtszunahme und einem Abfall des Blutdrucks bestehen, wurde auch nach einem Zusammenhang zwischen dem Pro12Ala-Polymorphismus des Gens der Peroxisom-Proliferator-aktivierten-Rezeptoren (PPAR- γ) gesucht. Diesem wird nämlich ein Zusammenhang mit Gewichtszunahme und dem Risiko, später Diabetes mellitus Typ II zu entwickeln, nachgesagt. Es konnte zwar keine Korrelation zwischen dem Vorhandensein des PPAR- γ -Polymorphismus und einem der erhobenen metabolischen Parameter (Serum-Lipide, Glukose- und Insulinspiegel) oder auch kardiovaskulären Erkrankungen gezeigt werden, aber dafür konnte ein Zusammenhang zwischen der Ala12-Variante und der Gewichtszunahme festgestellt werden. So konnten die Ala12-Allel-Träger ihr Körpergewicht und damit den BMI deutlich stärker erhöhen, als PatientInnen ohne diesen Polymorphismus (54).

Boguszewski et al. publizierten bereits 1997, dass die Leptin-Konzentration zu Beginn der Therapie mit dem Ansprechen auf die GH-Therapie nach einem und auch nach zwei Jahren korreliert. Es wurde zudem ein inverser Zusammenhang zwischen dem Leptin-Spiegel und dem chronologischem Alter gefunden. Interessant ist auch, dass dieser zwar in der Referenzgruppe mit dem BMI korrelierte, allerdings nicht bei der SGA-Gruppe. Allgemein war der Leptinspiegel bei präpubertären Mädchen höher, als bei präpubertären Knaben. Dieser Geschlechtsunterschied setzt sich auch im Erwachsenenalter fort (55). Dies könnte allerdings auch signalisieren, dass die Mädchen der Studie bereits näher

am Pubertätsbeginn waren, als die Knaben, denn andere Studien zeigten, dass der Leptinspiegel bei Eintritt in die Pubertät um durchschnittlich 50% ansteigt (56,57). Ein Zusammenhang mit der 24h-GH-Sekretion, IGF-1, IGFBP-3, Nüchterninsulin- oder Cortisolspiegeln konnte nicht gefunden werden. Tenhola et al. zeigten in ihrer 2005 publizierte Studie ebenfalls, dass im Vergleich zu AGA-Kindern nicht nur der IGF-1-Spiegel höher ist, sondern auch die Leptin-Serumkonzentrationen bei SGA-Kindern erniedrigt sind (44).

In einer früheren Studie von Boguszewski et al. wurden bereits diverse Modelle untersucht, welche eine Vorhersage des Ansprechens auf die hGH-Therapie ermöglichen sollten. Als stärkste Prädiktoren konnten das chronologische Alter zu Beginn der Wachstumshormontherapie, die Körpergröße der Mutter in SDS (je größer die Mutter, desto besser das Ansprechen) und die 24-h GH-Sekretionsrate (je geringer, desto größer der Therapieerfolg) identifiziert werden. Diese Parameter konnten 46% der Varianz des Ansprechens nach einer Therapiedauer von einem Jahr erklären. Durch die Ergänzung um das Serumleptin zu Therapiebeginn kann die Aussagekraft dieses Modells nochmals erhöht werden (51% nach dem ersten und 44% nach dem zweiten Therapiejahr) (58). Johnston und Savage definieren in ihrem Paper als Parameter eines souveränen Vorhersagemodells die GH-Dosis, die mittlere Elterngröße, Gewicht und Alter zu Therapiebeginn. Mit Ausnahme des Alters korrelieren alle genannten Faktoren positiv mit dem Outcome (23). Dies wurde durch Boguszewski, Lindberg und Wollmann 2014 ein weiteres Mal bestätigt (59).

4.4 Einfluss der Wachstumshormontherapie auf das Längenwachstum und Knochenalter

Eine portugiesische Studie von Furtado AC et al. zeigte an 39 therapierten Patientinnen, dass eine hGH-Therapie mit der Standarddosis von 0,33 mg/kg KG/Woche (entspricht 0,047 mg/kg KG/Tag) eine deutliche Verbesserung des Wachstums bewirkt, vor allem wenn damit vor dem Eintritt der Pubertät begonnen wurde. Zudem wurde von den AutorInnen ein Zusammenhang zwischen dem Therapieerfolg und dem Geburtsgewicht als auch dem Knochenalter gesehen (60). Dies konnte in anderen Studien bestätigt werden.

Das Ausmaß der Retardierung des Knochenalters scheint in keinem Zusammenhang mit dem Größenzuwachs zu stehen. Außerdem konnte gezeigt werden, dass das Knochenalter, unabhängig von der GH-Dosis unter der Therapie, schneller voranschreitet. Diesbezüglich finden sich in der Literatur aber kontroverse Statements (Progression von 2,3 Jahren während der Therapie und 2,5 Jahren ohne Therapie) (9,38).

4.5 Rolle des Alters zu Therapiebeginn

Boguszewski, Lindberg und Wollmann untersuchten insgesamt 620 SGA-Kinder, welche sie in zwei Gruppen einteilten (2-4-Jährige (n=156), Dosis-Median 0,35 mg/kg KG/Woche (entspricht 0,05 mg/kg KG/Tag) und 4-6-Jährige (n=464), Dosis-Median 0,26 mg/kg KG/ Woche (entspricht 0,04 mg/kg KG/Tag)). Die 2- bis 4-Jährigen zeigten nach drei Jahren einen Anstieg der Körpergröße von initial -3,9 SDS auf -2,2 SDS und die 4- bis 6-Jährigen von -3,4 SDS auf -2,0 SDS. Bezüglich des Körpergewichts konnten die jüngeren PatientInnen ebenfalls einen Anstieg von -3,8 SDS auf -2,1 SDS und die älteren ProbandInnen von -3,1 SDS zu Beginn auf -1,6 SDS verzeichnen. Die Differenz der Körperhöhe während des Beobachtungszeitraumes von zwei Jahren liegt somit bei einem früheren Therapiebeginn im Mittel bei 1,7 SDS und bei späterem Therapiebeginn bei 1,4 SDS (59).

Eine weitere Studie wurde an PatientInnen im Alter von 19-29 Monaten durchgeführt. Es stellte sich heraus, dass die Kinder, welche mit hGH (0,035 mg/kg KG/Tag) behandelt wurden, einen deutlich besseren Größengewinn zeigten, als die Kontrollgruppe (1,03 vs. 0,14 SDS nach einem Jahr und 1,63 vs. 0,43 SDS nach dem zweiten Jahr). Auf die Wachstumsgeschwindigkeit hatte die Therapie nach 24 Monaten allerdings keinen Einfluss mehr und auch nicht auf die mentale und neuropsychologische Entwicklung (61).

4.6 Beeinflussung der Serumspiegel von IGF-1 und IGFBP-3

Rosilio et al. stellten bei ihrer Therapie (0,067 mg/kg KG/Tag) eine Zunahme des IGF-1-Spiegels von ursprünglich $0,8 \pm 0,3$ IU/ml zu Beginn auf $1,7 \pm 0,6$ IU/ml nach dem ersten Behandlungsjahr und schließlich auf $1,5 \pm 0,4$ IU/ml nach dem zweiten Jahr fest. Während des therapiefreien Intervalls bleibt die IGF-1-Serumkonzentration relativ konstant bei $1,4 \pm 0,6$ IU/ml (38).

Vergleicht man diese Daten mit jenen der Publikation von Schwarz et al., so fanden sich dort nach einem Therapiejahr bei 75,1% (von initial 77,3%) der ProbandInnen IGF-1-Spiegel im Normbereich, während der Spiegel bei nur zwei PatientInnen erniedrigt war. Bei 86,2% waren physiologische IGFBP-3-Konzentrationen nachweisbar, während dies vor Therapiebeginn noch auf 91,8% zutraf. Der IGF-1-SDS stieg von durchschnittlich -1,08 SDS auf 0,72 SDS und in Bezug auf IGFBP-3 von 0,11 SDS zu Beginn auf 0,52 SDS nach einem Jahr. Die IGF-1/IGFBP-3-Ratio verdoppelte sich beinahe innerhalb des Behandlungsjahres (0,12 vs. 0,23) (46).

Boguszewski et al. bestätigten ebenfalls einen Anstieg der IGF-1-Konzentration durch die hGH-Therapie (0,033 mg/kg KG/ Tag). Nach zehn Tagen der Therapie stiegen die Spiegel durchschnittlich um 55%, nach einem Jahr um 90% und nach zwei Jahren um 123%. Bei höheren Dosen ist der Anstieg dementsprechend höher. Es zeigte sich zudem eine positive Korrelation zwischen IGF-1 und dem Ansprechen auf die Therapie (58).

5 Retrospektive Datenanalyse

5.1 Methoden und erhobene Parameter

Der Ethikantrag (ECS 1507/2016) wurde am 17. November 2016 eingereicht und mit einem positiven Votum verabschiedet. Folgende Zielgrößen wurden dabei definiert:

5.1.1 Hauptzielgrößen

Als Hauptzielgrößen wurden die Differenz zwischen den Körpergrößen im Alter von sechs und neun Jahren, das Erreichen der familiären Zielgröße (± 5 cm) sowie ein Vergleich des Outcomes von therapierten PatientInnen und nicht therapierten Kindern formuliert. Die Altersgruppen wurden so gewählt, da sich alle Kinder im selben Pubertätsstadium befanden und zu diesen Zeitpunkten am meisten Messwerte der analysierten Kinder vorlagen. Die Daten stammen aus den Ambulanzkarten und sämtlichen, in den Patientenakten gesammelten, Arztbriefen.

5.1.2 Nebenzielgrößen

Als Nebenzielgrößen wurden das Gestationsalter, Geburtsgewicht (g) und Geburtslänge (cm), sämtliche im weiteren Laufe der Betreuung vermerkten Körpergrößen (cm) und Körpergewicht (kg) mit zugehörigem chronologischen Alter (in Monaten und Jahren), die dokumentierten Pubertätsstadien nach Tanner, das Knochenalter nach Greulich und Pyle (in Monaten und Jahren), die Körpergröße der Eltern und gegebenenfalls der Großeltern, das Alter bei Menarche der Mutter und das Alter der ersten Rasur des Vaters miterhoben.

Aus den vorliegenden Daten wurden der Body Mass Index (BMI, in kg/m^2) und die Wachstumsgeschwindigkeiten berechnet.

Weiters wurden als Laborparameter IGF-1, IGFBP-3, hGH, TSH, Cortisol, LH, FSH, Testosteron, Östradiol, Androstendion evaluiert. Im Falle einer Therapie wurden zusätzlich das Alter zum Zeitpunkt des Therapiebeginns, die Therapiedauer und -dosis dokumentiert.

Auch Nebendiagnosen, sowie das Wachstum beeinflussende Medikamente und psychosoziale Belastungsfaktoren, wurden, falls vorhanden, vermerkt.

5.1.3 Datenerhebung

Das Gewicht wurde mittels regelmäßig kalibrierten Waagen und die Körpergröße mit ebenfalls kalibrierten Stadiometern gemessen. Der BMI wurde aus der Formel Körpergewicht in kg dividiert durch Körpergröße zum Quadrat berechnet (1).

Zur Dokumentation wurden die Längen- und Gewichts-Perzentilen nach Prader beziehungsweise für den BMI die Perzentilen nach Kromeyer-Hausschild verwendet (1).

Lagen innerhalb eines Lebensjahres mehrere Messgrößen vor, so wurden diese im Zuge der Auswertung, gemittelt. Dasselbe trifft auf die Wachstumsgeschwindigkeiten und hGH-Dosierungen zu.

5.1.4 Statistik

Zur Auswertung der retrospektiv erhobenen Daten wurden die Programme *Microsoft Excel 2010®*, *IBM SPSS Statistics 23®* und der „Körper Perzentilen“-Rechner (<https://www.pedz.de/de/bmi.html>) verwendet. Das Signifikanzniveau wurde bei allen durchgeführten Tests mit 5% festgelegt. Die Überprüfung der Verteilung erfolgte mittels Q-Q-Diagrammen sowie Kolmogorov-Smirnov-Test. Zur Analyse wurden Methoden der deskriptiven Statistik (Chi-Quadrat-Test, Exakter Test nach Fisher) und nicht parametrische Tests (Mann-Whitney-Test, t-Test, Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben) herangezogen.

5.2 Studienpopulation

Es wurde ein PatientInnenkollektiv von insgesamt 92 SGA-Geborenen, welche an der Endokrinologie-Ambulanz der Abteilung für allgemeine Pädiatrie der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz, zwischen den Jahren 2003 - 2016 vorgestellt wurden, untersucht.

Von diesen 92 PatientInnen wurden 15 PatientInnen aufgrund der Diagnose der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung und zwei aufgrund eines hGH-Mangels exkludiert. Von den übrigen 75 PatientInnen waren 32 (42,7%) weiblich und 43 Patienten (57,3%) männlich. Von den Mädchen erhielten 15 (46,9%) eine hGH-Therapie, von den Knaben insgesamt 26 (60,5%).

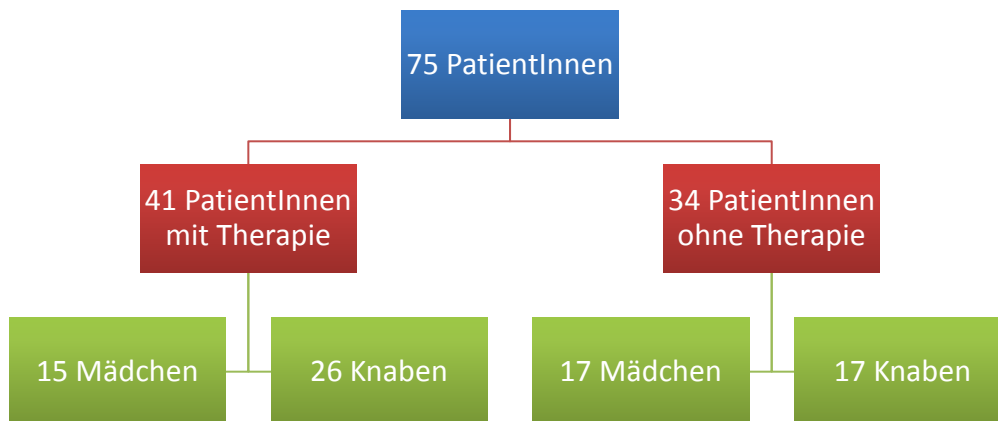


Abbildung 7: Zusammensetzung der Gesamtgruppe

Zur Analyse der Körpergrößen und Wachstumsgeschwindigkeit im Alter von sechs und neun Jahren verblieben aufgrund fehlender Messwerte in den jeweiligen Altersstufen nur 42 PatientInnen. Die Altersstufen wurden bewusst mit sechs und neun Jahren gewählt, dass alle Kinder präpubertär waren, um so eine Verfälschung der Ergebnisse aufgrund des pubertären Wachstumsschubes zu verhindern.

Von diesen 42 Kindern waren 19 (45,2%) weiblich und 23 männlich (54,8%). Es erhielten 12 Mädchen (63,2%) eine Wachstumshormontherapie und 18 Knaben (78,3%). In der Kontrollgruppe finden sich somit 7 Mädchen (36,8%) und 5 Knaben (21,7%).

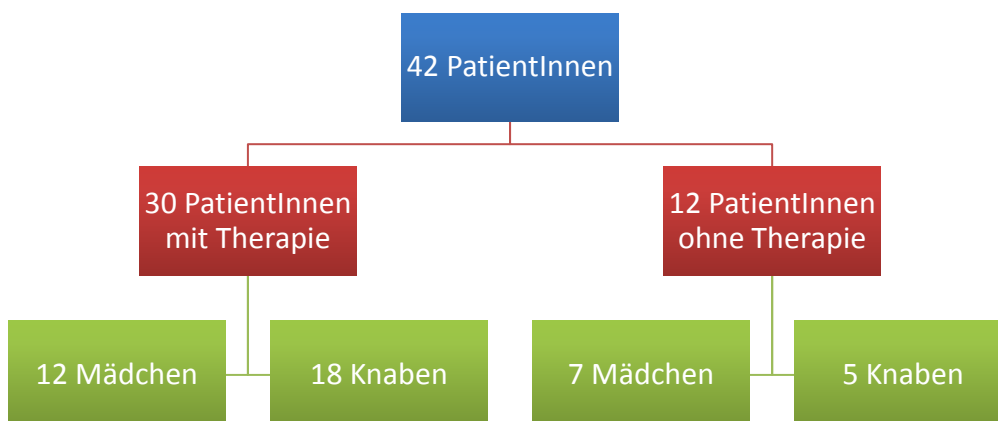


Abbildung 8: Zusammensetzung der Studienpopulation der Sechs- bis Neunjährigen

5.3 Resultate

5.3.1 Deskriptive Statistik

5.3.1.1 Auxologische Parameter der Gesamtgruppe bei Geburt

Das durchschnittliche Gestationsalter des Grazer Kollektivs beträgt 36,41 Wochen, die mittlere Geburtslänge liegt bei 42,65 cm und das Geburtsgewicht bei 1882,67 g.

Betrachtet man selbige Parameter geschlechterspezifisch, so zeigt sich für die Mädchen ein durchschnittliches Gestationsalter von 36,66 Wochen. Das Geburtsgewicht liegt im Mittel bei 1858,44g und die Geburtslänge beläuft sich auf durchschnittlich 42,45 cm.

Bezüglich der Knaben ergibt sich ein mittleres Gestationsalter von 36,22 Wochen, Geburtsgewicht 1900,70 g und eine Geburtslänge von 42,80 cm. Nachfolgend sind das Gestationsalter, die Geburtslänge und das Geburtsgewicht nach Geschlecht und Therapie- bzw. Kontrollgruppe dargestellt.

		Gestationsalter (Wochen)	Gewicht (g)	Länge (cm)
Gesamt		36,41 (± 3,98)	1882,67 (± 622,40)	42,65 (± 4,94)
Mädchen		36,66 (± 4,29)	1858,44 (± 659,56)	42,45 (± 5,10)
Knaben		36,22 (± 3,77)	1900,70 (± 600,44)	42,80 (± 4,88)
Therapiegruppe	Gesamt	36,97 (± 3,77)	1938,71 (± 605,72)	42,65 (± 4,84)
	Mädchen	36,67 (± 4,45)	1792,13 (± 708,65)	41,33 (± 4,95)
	Knaben	37,17 (± 3,37)	2023,27 (± 534,31)	43,44 (± 4,70)
Kontrollgruppe	Gesamt	35,76 (± 4,17)	1815,10 (± 644,34)	42,65 (± 5,13)
	Mädchen	36,65 (± 4,27)	1916,94 (± 629,04)	43,5 (± 5,17)
	Knaben	34,88 (± 4,00)	1713,24 (± 662,24)	41,85 (± 5,12)

Tabelle 5: Mittleres Gestationsalter, Körpergewicht und mittlere Körperlänge des Grazer Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der Geburt

5.3.1.2 Auxologische Parameter der Kleingruppe

Geburt

Geburtslänge, -gewicht und -alter zeigen nur marginale Unterschiede zwischen den Gruppen. Das mittlere Gestationsalter beträgt 36,38 Wochen, das Geburtsgewicht 1841,36 g und die Geburtslänge 42,10 cm.

Die Mädchen wurden im Mittel mit einem Gestationsalter von 36,74 Wochen geboren und hatten ein durchschnittliches Geburtsgewicht von 1864,05 g und einer Geburtslänge von 42,39 cm.

Die Buben weisen ein mittleres Gestationsalter von 36,05 Wochen auf, bei einem Geburtsgewicht von 1822,61 g und einer Geburtslänge von 41,84 cm.

In der folgenden Tabelle sind die auxologischen Parameter zur Geburt nach Therapiegruppe und Geschlecht für die Kleingruppe dargestellt.

		Gestationsalter (Wochen)	Gewicht (g)	Länge (cm)
Gesamt		36,38 (± 3,96)	1841,36 (± 632,39)	42,10 (± 4,83)
Mädchen		36,74 (± 4,24)	1864,05 (± 666,81)	42,39 (± 4,75)
Knaben		36,05 (± 3,76)	1822,61 (± 617,00)	41,84 (± 4,99)
Therapiegruppe	Gesamt	36,96 (± 3,84)	1897,23 (± 607,00)	42,21 (± 4,72)
	Mädchen	37,50 (± 3,99)	1890,16 (± 669,91)	42,42 (± 3,99)
	Knaben	36,56 (± 3,81)	1901,94 (± 581,46)	42,06 (± 5,29)
Kontrollgruppe	Gesamt	35,00 (± 4,05)	1701,67 (± 699,58)	41,83 (± 5,29)
	Mädchen	35,43 (± 4,65)	1819,29 (± 712,35)	42,36 (± 6,20)
	Knaben	34,40 (± 3,44)	1537,00 (± 725,69)	41,10 (± 4,28)

Tabelle 6: Mittleres Gestationsalter, Körpergewicht und mittlere Körperlänge der Grazer Kleingruppe zum Zeitpunkt der Geburt

Auxologische Parameter im Alter von sechs Jahren

Die mittlere Größe der 42 PatientInnen im Alter von sechs Jahren betrug 107,60 cm (± 3,58 cm), wobei die minimale Körpergröße bei 97,00 cm und die maximale bei 114,10 cm lag. Die nicht therapierten Kinder hatten in diesem Alter eine im Mittel um 2,91 cm größere Körperlänge.

In Standardabweichungen ausgedrückt ergibt sich eine mittlere Körperlänge von -0,28 SDS in diesem Alter (Minimum: -2,66 SDS, Maximum: 4,63 SDS). Innerhalb der Therapiegruppe lag die mittlere Körperlänge bei -0,23 SDS, während diese in der Kontrollgruppe -0,41 SDS betrug.

Betrachtet man bei den Gruppen den Geschlechterunterschied, so zeigen Mädchen eine Körperlänge von -0,30 SDS und Knaben von -0,26 SDS.

Innerhalb der Therapiegruppe lag die mittlere Körpergröße der Mädchen bei -0,34 SDS, die der Knaben bei -0,15 SDS.

In der Kontrollgruppe beläuft sich die mittlere Körpergröße der Mädchen auf -0,22 SDS und die der Knaben auf -0,67 SDS.

Knochenalter

Im Alter von sechs Jahren lag das Knochenalter im Mittel bei 4,77 Jahren ($\pm 1,08$ Jahre).

In der Therapiegruppe beläuft es sich auf 4,60 Jahre, in der Kontrollgruppe auf 5,25 Jahre und war im Mittel gegenüber dem chronologischen Alter um ca. 1,23 Jahre retardiert (Therapiegruppe: um 1,40 Jahre retardiert, Kontrollgruppe: um 0,75 Jahre retardiert).

Das jüngste Knochenalter in der Therapiegruppe lag 3,50 Jahre unter dem chronologischen Alter und in der Kontrollgruppe 2,50 Jahre darunter. Das älteste Knochenalter war in der Therapiegruppe um 0,38 Jahre und in der Kontrollgruppe um ein Jahr akzeleriert.

Hinsichtlich der Geschlechter zeigten Knaben im Vergleich zu Mädchen ein um ca. 0,25 Jahre retardiertes Knochenalter.

Wachstumsgeschwindigkeit

Die Wachstumsgeschwindigkeit der sechsjährigen Kinder beläuft sich im Mittel auf 6,37 cm/Jahr ($\pm 1,50$ cm/Jahr). Dabei zeigten Mädchen eine durchschnittliche Wachstumsgeschwindigkeit, welche um 0,55 cm/Jahr größer war, als jene der Knaben.

Die Wachstumsgeschwindigkeit der Therapiegruppe lag bei 6,48 cm/Jahr und in der Kontrollgruppe bei 6,08 cm/Jahr. Ein Vergleich der Geschlechter innerhalb der beiden Gruppen zeigte eine Wachstumsgeschwindigkeit von 7,04 cm/Jahr bei Mädchen der Therapiegruppe und 6,03 cm/Jahr in der Kontrollgruppe, während Knaben eine beinahe idente Wachstumsgeschwindigkeit vorwiesen (6,11 cm/Jahr versus 6,14 cm/Jahr).

Auxologische Parameter im Alter neun Jahren

Mit neun Jahren lag die mittlere Körpergröße bei 125,17 cm ($\pm 4,25$ cm), entsprechend -0,66 SDS. Die minimale Körpergröße belief sich auf 113,70 cm (-4,04 SDS), die maximale auf 132,30 cm (2,55 SDS). Im Vergleich der beiden Gruppen waren die therapierten Kinder im Mittel um 1,90 cm kleiner ($124,63 \pm 4,55$ cm versus $126,53 \pm 3,17$ cm), was einer Differenz von 0,20 SDS entspricht.

Die Mädchen hatten eine mittlere Körpergröße von -0,65 SDS und die Knaben von -0,67 SDS.

In der Therapiegruppe lag die Körpergröße der Mädchen bei durchschnittlich -0,78 SDS, in der Kontrollgruppe bei -0,44 SDS. Die Knaben zeigten eine mittlere Körpergröße von -0,49 SDS in der Therapiegruppe und -1,31 SDS in der Kontrollgruppe.

Knochenalter

Das Knochenalter im Alter von neun Jahren lag im Mittel bei 7,91 Jahren ($\pm 1,18$ Jahre). Kinder der Therapiegruppe zeigten ein Knochenalter von 7,68 Jahre ($\pm 1,13$ Jahre), in der Kontrollgruppe 8,50 Jahre ($\pm 1,12$ Jahre).

In der Therapiegruppe war das Knochenalter gegenüber dem chronologischen Alter um durchschnittlich 1,31 Jahre retardiert und in der Kontrollgruppe um 0,50 Jahre. Das jüngste Knochenalter in der Therapiegruppe war um 3,5 Jahre retardiert, in der Kontrollgruppe um zwei Jahre, während sich das älteste Knochenalter in der Therapiegruppe auf 10,5 Jahre beläuft und in der Kontrollgruppe auf 11 Jahre.

Das Knochenalter der Mädchen war im Vergleich zu jenem der Knaben im Mittel um 1 Jahre akzeleriert (n=42).

In der Therapiegruppe belief sich das mittlere Knochenalter bei Mädchen auf 8,37 Jahre ($\pm 1,05$ Jahre) und jenes der Knaben auf 7,31 Jahre ($\pm 1,02$ Jahre). Die Kontrollgruppe zeigte im Vergleich ein etwas gereifteres Knochenalter von 8,64 Jahren ($\pm 1,25$ Jahre) bei den Mädchen und 8,25 Jahren ($\pm 0,96$ Jahre) bei den Knaben.

Wachstumsgeschwindigkeit

Die mittlere Wachstumsgeschwindigkeit der Neunjährigen lag bei 5,84 cm/Jahr, mit einem Maximum von 8,31 cm/Jahr und einem Minimum von 3,60 cm/Jahr. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich eine Differenz von 0,53 cm/Jahr zu Gunsten der Therapiegruppe (5,99 cm/Jahr versus 5,46 cm/Jahr).

Vergleicht man die Wachstumsgeschwindigkeiten zwischen den Geschlechtern, so zeigten Mädchen eine mittlere Wachstumsgeschwindigkeit von 5,99 cm/Jahr ($\pm 1,11$ cm/Jahr) und Knaben von 5,71 cm/Jahr ($\pm 1,20$ cm/Jahr). Innerhalb der Therapiegruppe war die Wachstumsgeschwindigkeit von Mädchen um 0,20 cm/Jahr höher, als jene der Patientinnen in der Kontrollgruppe (6,07 cm/Jahr versus 5,86 cm/Jahr). Die Jungen, welche einer Therapie zugeführt wurden, zeigten im Vergleich zu denen in der Kontrollgruppe eine um 1,03 cm/Jahr höhere Wachstumsgeschwindigkeit (5,93 cm/Jahr versus 4,90 cm/Jahr).

In Tabelle 7 sind sämtliche beschriebenen Daten hinsichtlich der Geschlechter aufgeschlüsselt.

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
Mädchen				
Körpergröße mit 6 Jahren (in cm)	99,70	112,10	108,06	2,84
- Therapiegruppe	99,70	109,80	107,22	2,80
- Kontrollgruppe	104,60	112,10	109,51	2,43
Körpergröße mit 9 Jahren (in cm)	118,30	132,30	126,22	4,04
- Therapiegruppe	118,90	132,30	126,48	4,32
- Kontrollgruppe	118,30	129,00	125,77	3,81

Knochenalter 6 Jahre (in Jahren)	2,50	6,83	4,09	1,11
- Therapiegruppe	2,50	6,00	4,77	1,08
- Kontrollgruppe	3,50	6,83	5,11	1,23
Knochenalter 9 Jahre (in Jahren)	6,83	11,00	8,48	1,11
- Therapiegruppe	6,83	10,50	8,37	1,05
- Kontrollgruppe	7,00	11,00	8,64	1,25
Wachstumsgeschwindigkeit mit 6 Jahren (in cm/Jahr)	4,30	9,59	6,67	1,37
- Therapiegruppe	5,00	9,59	7,04	1,39
- Kontrollgruppe	4,30	7,20	6,03	1,15
Wachstumsgeschwindigkeit mit 9 Jahren (in cm/Jahr)	4,31	8,07	113,83	1,11
- Therapiegruppe	4,31	8,07	6,07	1,16
- Kontrollgruppe	4,72	7,70	5,86	1,09
Jungen				
Körpergröße mit 6 Jahren (in cm)	97,00	114,10	107,22	4,12
- Therapiegruppe	97,00	114,10	106,47	4,03
- Kontrollgruppe	106,15	113,70	109,91	3,55
Körpergröße mit 9 Jahren (in cm)	113,70	131,30	124,31	4,31
- Therapiegruppe	113,70	131,30	123,40	4,38
- Kontrollgruppe	125,20	129,60	127,58	1,88
Knochenalter 6 Jahre (in Jahren)	2,75	7,00	4,65	1,10
- Therapiegruppe	2,75	6,38	4,48	0,88
- Kontrollgruppe	3,50	7,00	5,58	1,84
Knochenalter 9 Jahre (in Jahren)	5,50	9,00	7,48	1,05
- Therapiegruppe	5,50	9,00	7,31	1,02
- Kontrollgruppe	7,00	9,00	8,25	0,96
Wachstumsgeschwindigkeit mit 6 Jahren (in cm/Jahr)	3,00	8,83	6,12	1,58
- Therapiegruppe	3,00	8,83	6,11	1,64
- Kontrollgruppe	4,35	7,85	6,14	1,48
Wachstumsgeschwindigkeit mit 9 Jahren (in cm/Jahr)	3,60	8,31	5,71	1,20
- Therapiegruppe	3,86	8,31	5,93	1,18

- Kontrollgruppe	3,60	6,12	4,90	0,94
------------------	------	------	------	------

Tabelle 7: Minimale, maximale und mittlere Körpergröße sowie Wachstumsgeschwindigkeit und Knochenalter von Knaben und Mädchen im Alter von 6 und 9 Jahren

5.3.1.3 Vergleich zwischen Körperendgröße und familiärer Zielgröße

Da nicht von allen Kindern eine ausgewachsene Körpergröße gemessen wurde, weil die Kinder bereits vor Abschluss des Längenwachstums nicht mehr zu den Untersuchungen erschienen sind, wurden fehlende Werte berechnet. Die zu erwartende Endgröße wurde nach folgender Formel, welche bereits auf Seite 10 beschrieben wurde, aus dem letzten aufgezeichneten Messwert berechnet:

$$\frac{\text{Größe des Kindes [cm]} \times 100}{\text{Altersprozentwert (Knochenalter)}}$$

Vergleicht man die erreichte bzw. zu erwartende Erwachsenengröße (in SDS) mit der familiären Zielgröße (in SDS), so ergeben sich für die Therapie- bzw. Kontrollgruppe folgende Minima, Maxima und Mittelwerte:

		Minimum	Maximum	Mittelwert
Therapiegruppe (n=41)	Endgröße	-3,31	0,48	-1,56
	- Mädchen	-3,29	-0,96	-1,88
	- Knaben	-3,31	0,48	-1,37
	Familiäre Zielgröße	-2,28	0,53	-0,92
	- Mädchen	-2,28	-0,02	-0,94
	- Knaben	-1,85	0,53	-0,94
Kontrollgruppe (n=34)	Endgröße	-3,60	1,94	-1,54
	- Mädchen	-3,30	1,94	-1,51
	- Knaben	-3,60	-0,09	-1,57
	Familiäre Zielgröße	-2,37	1,09	-0,70
	- Mädchen	-2,37	1,09	-0,63
	- Knaben	-1,85	0,53	-0,94

Tabelle 8: Maxima, Minima und Mittelwerte der Körperendgrößen, familiären Zielgrößen und deren Differenz (n= 75)

Die Unterschiede der Körperendgröße zwischen den Kindern mit und jenen ohne hGH-Therapie belaufen sich im Mittel auf nur 0,02 SDS. Bezüglich der familiären Zielgröße weisen Kinder der Therapiegruppe aber geringere Körperlängen auf. Vergleicht man deshalb die mittlere Differenz zwischen erreichter Endgröße und FZG, so ergibt sich für die Therapiegruppe eine Endgröße, die 0,64 SDS unterhalb der FZG liegt. In der Kontrollgruppe beträgt die Differenz im Mittel -0,84 SDS.

Innerhalb der Therapiegruppe konnten 24 von insgesamt 41 Kindern die FZG erreichen (58,5%), während es in der Kontrollgruppe 17 von insgesamt 34 Kindern (50,0%) schafften.

5.3.1.4 Therapie

In diesem Kapitel werden die Dosis und die Therapiedauer des Kollektivs der Sechs- bis Neunjährigen analysiert. Diese Gruppe inkludiert insgesamt 42 Kinder, von denen 30 einer Therapie zugeführt wurden und 12 Kinder die Kontrollgruppe bilden.

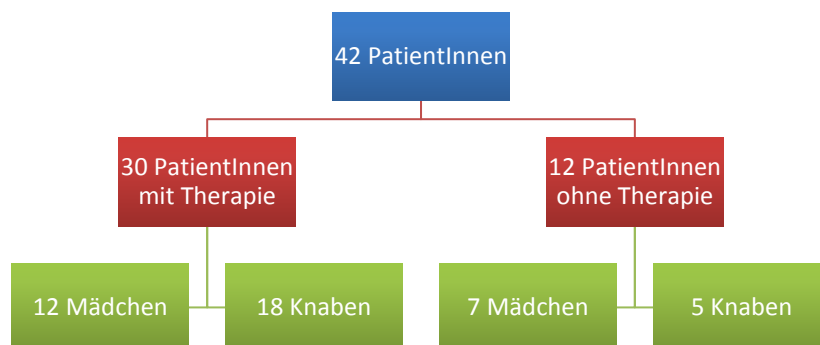


Abbildung 9: Zusammensetzung der Studienpopulation der Sechs- bis Neunjährigen

5.3.1.4.1 Alter zu Therapiebeginn

Von den 30 Kindern der Therapiegruppe erhielten bereits 13 Kinder eine hGH-Therapie im Alter von sechs Jahren. Sechs weitere wurden im Alter von sieben Jahren einer Therapie zugeführt, ein Kind mit acht Jahren, vier mit neun Jahren, zwei mit 10 Jahren, ein Kind im Alter von 12 Jahren und am spätesten ein Junge im Alter von fast 14 Jahren.

Allgemein lag das chronologische Alter zu Therapiebeginn im Mittel bei 7,62 Jahren ($\pm 2,13$ Jahre). Das jüngste Kind wurde nach 5,08 Jahren einer Therapie zugeführt. Das höchste Alter zu Therapiebeginn belief sich auf 13,92 Jahre.

Das Knochenalter zu Therapiebeginn lag im Mittel bei 5,94 Jahren ($\pm 2,51$ Jahre). Das jüngste erhobene Knochenalter zu diesem Zeitpunkt war 3,00 Jahre, das älteste zu Therapiebeginn 14,50 Jahre.

Durchschnittlich war das Knochenalter gegenüber dem chronologischen Alter zu Beginn der hGH-Therapie um 1,76 Jahre ($\pm 1,04$ Jahre) retardiert.

Vergleich der Geschlechter

Betrachtet man den Therapieverlauf für beide Geschlechter getrennt, so liegt das mittlere chronologische Alter zu Therapiebeginn bei Mädchen bei 7,01 Jahren ($\pm 1,86$ Jahre), das Knochenalter im Mittel bei 5,43 Jahren ($\pm 2,04$ Jahre) und war somit um ca. 1,58 Jahre retardiert.

Die Jungen wurden durchschnittlich im Alter von 8,03 Jahren ($\pm 2,25$ Jahre) einer Therapie zugeführt. Hier betrug das mittlere Knochenalter zu Beginn der hGH-Therapie 6,33 Jahren ($\pm 2,82$ Jahre) und war ebenfalls um 1,70 Jahre gegenüber dem chronologischen Alter retardiert.

5.3.1.4.2 Alter zu Therapieende

Das durchschnittliche Alter, in dem die Therapie beendet wurde, lag bei 13,40 Jahren ($\pm 2,75$ Jahre). Als Minimum ist ein Alter von 7,83 Jahren zu nennen und als Maximum 16,67 Jahre.

Das mittlere Knochenalter zu dieser Zeit ist mit 13,19 Jahren ($\pm 3,62$ Jahre) dem chronologischen Alter zu Therapieende sehr ähnlich. Das jüngste erhobene Knochenalter war 6,00 Jahre und das älteste Knochenalter 17,00 Jahre.

Betrachtet man auch in diesem Fall die Differenz zwischen chronologischem Alter und Knochenalter, so zeigt sich auch hier eine Retardierung des Knochenalters von durchschnittlich 0,35 Jahren ($\pm 1,24$ Jahre).

Vergleich der Geschlechter

Mädchen erhielten die Therapie im Durchschnitt bis zu einem Alter von 13,61 Jahren ($\pm 2,63$ Jahre). Das Knochenalter der Patientinnen belief sich im Mittel auf 13,71 Jahre ($\pm 2,98$ Jahre) und war somit um 0,11 Jahre akzeleriert.

Das mittlere Alter, in welchem die Therapie bei Knaben beendet wurde, lag bei 13,30 Jahren ($\pm 2,90$ Jahre), ihr Knochenalter im Mittel auf 12,90 Jahre ($\pm 4,01$

Jahre) und war, im Gegensatz zu den weiblichen Patientinnen, noch um 0,59 Jahre retardiert.

5.3.1.4.3 Therapiedauer

Die mittlere Therapiedauer belief sich auf 5,52 Jahre (\pm 2,57 Jahre). Der kürzeste Therapieversuch lag bei 1,08 Jahren, während sich die längste Therapiezeit über 9,08 Jahre erstreckte.

Teilt man das Kollektiv der Sechs- bis Neunjährigen mit hGH-Therapie (n=30) bezüglich der Dauer in zwei Gruppen, so erreichten bei einer Therapiezeit unter fünf Jahren neun von elf Kindern die FZG (81,8%), während es in der Gruppe über fünf Jahren Therapiedauer nur fünf von zehn Kindern (50,0%) schafften. Neun Kinder erhielten zum Zeitpunkt der Auswertung noch eine hGH-Therapie und wurden deshalb bei dieser Einteilung nicht berücksichtigt.

Bei Mädchen wurde die Therapie im Mittel über 6,37 Jahre (\pm 2,75 Jahre) durchgeführt. Die kürzeste Behandlungsdauer bei den weiblichen Patientinnen betrug 1,91 Jahre, die längste 9,08 Jahre.

Knaben erhielten die Therapie durchschnittlich 5,09 Jahre (\pm 2,47 Jahre) lang, bei einer minimalen Therapiezeit von 1,08 Jahren und einem Maximum von 9,00 Jahren.

5.3.1.4.4 Dosierung

Die mittlere Dosis im Alter von 6 Jahren beläuft sich auf 0,032 mg/kg KG/ Tag (\pm 0,005 mg/kg KG/Tag). Die geringste Dosis beläuft sich in diesem Alter auf 0,024 mg/kg KG/Tag, die höchste verordnete Dosierung auf 0,043 mg/kg KG/Tag.

Die Mädchen erhielten mit sechs Jahren eine mittlere Dosis von 0,031 mg/kg KG/Tag (\pm 0,006 mg/kg KG/Tag) und Knaben von 0,032 mg/kg KG/Tag (\pm 0,004 mg/kg KG/Tag).

Mit neun Jahren findet sich eine mittlere Dosierung von 0,030 mg/kg KG/Tag (\pm 0,006 mg/kg KG/Tag). Die niedrigste Dosis betrug 0,019 mg/kg KG/Tag und die höchste Dosis 0,043 mg/kg KG/Tag.

Während die Dosierung mit sechs Jahren zwischen den Geschlechtern nicht abwich, zeigte sich mit neun Jahren ein größerer Unterschied zwischen Mädchen

und Jungen. So wurde den Mädchen eine mittlere Dosis von 0,028 mg/kg KG/Tag (\pm 0,005 mg/kg KG/Tag) verabreicht und den Jungen im Mittel 0,032 mg/kg KG/Tag (\pm 0,006 mg/kg KG/Tag).

5.3.1.5 Laborparameter IGF-1 und IGFBP-3 im Alter von sechs und neun Jahren

Vergleicht man die Serumspiegel des Wachstumsfaktors IGF-1 und dessen Bindungsprotein IGFBP-3 der PatientInnen des Kollektivs der Sechs- und Neunjährigen, so ergeben sich für das IGF-1 (ng/ml) und IGFBP-3 (ng/ml) nachfolgende Konzentrationen, welche in den Tabellen 9 und 10 dargestellt sind.

Die Normwerte des IGF-1 zwischen dem 6. und 9. Lebensjahr sind 100-476 ng/ml und zwischen dem 9. und 11. Lebensjahr 110-600 ng/ml. Für IGFBP-3 gilt zwischen 6. und 10. Lebensjahr ein Referenzbereich von 1300-4700 ng/ml.

Allgemein kann gesagt werden, dass die IGF-1-Serumkonzentration im Alter von neun Jahren bei drei PatientInnen, welche alle eine hGH-Therapie erhielten, erhöht war. Bei einem Kind in der Kontrollgruppe war es im Alter von sechs Jahren erniedrigt.

Der Serumspiegel des IGFBP-3 war bei einem sechsjährigen Kind erniedrigt und bei einem anderen im selben Alter erhöht. Beide Kinder wurden mit hGH-therapiert. Im Alter von neun Jahren war IGFBP-3 bei drei Kindern mit hGH-Therapie und einem Kind in der Kontrollgruppe erhöht.

		Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Alter: 6 Jahre					
Mädchen		33	370	167,28	99,31
Knaben		44	143	92,34	38,90
Therapiegruppe	Mädchen	33	370	181,84	108,93
	Knaben	44	124	81,72	33,92
Kontrollgruppe	Mädchen	79	142	118,73	34,41
	Knaben	60	143	113,60	46,48
Alter: 9 Jahre					
Mädchen		152	792	323,22	181,61
Knaben		100	578	233,73	146,20

Therapiegruppe	Mädchen	201	792	346,45	188,01
	Knaben	100	578	248,58	155,55
Kontrollgruppe	Mädchen	152	239	195,45	61,31
	Knaben	140	140	140	

Tabelle 9: IGF-1 Serumkonzentrationen in ng/ml

		Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
Alter: 6 Jahre					
Mädchen		1910	5950	3940,77	1074,94
Knaben		2080	4400	3289,78	652,48
Therapiegruppe	Mädchen	1910	5950	3975,00	1232,53
	Knaben	2290	3360	3193,00	195,320
Kontrollgruppe	Mädchen	3520	4010	3826,67	267,27
	Knaben	2080	4400	3483,33	1234,19
Alter: 9 Jahre					
Mädchen		3650	7430	5228,46	1183,19
Knaben		3140	5770	4450,71	820,04
Therapiegruppe	Mädchen	3650	7430	5321,82	1269,44
	Knaben	3140	5770	4490,77	839,15
Kontrollgruppe	Mädchen	4540	4890	4715,00	247,49
	Knaben	3930	3930	3930	

Tabelle 10: IGFBP-3 Konzentrationen in ng/ml

Im Alter von neun Jahren ist in der Kontrollgruppe nur eine IGF-1- und IGFBP-3-Konzentration eines Knaben erhoben worden (IGF-1: 140 ng/ml, IGFBP-3: 3930 ng/ml). Insofern kann mangels verfügbarer Daten kein Vergleich der Serumspiegel dieser Parameter mit jenen der Knaben der Therapiegruppe angestellt werden.

5.3.1.6 Komplikationen, Nebenerkrankungen und andere mit Kleinwuchs assoziierte Einflussgrößen

Weiters wurde das Auftreten von Komplikationen während der Schwangerschaft und in der Neonatalperiode der SGA-Geborenen, sowie weitere Erkrankungen, beziehungsweise Auffälligkeiten, die sich im Laufe der Entwicklung manifestierten und unter Umständen auch das Wachstum beeinflussen, wie zum Beispiel

kardiale Erkrankungen, die Exposition gegenüber Zigarettenrauch, psychische Belastungsfaktoren, alimentäre Ursachen für mangelndes Gedeihen, (latente) Hypothyreose, Wachstumshormonmangel oder auch chromosomale Aberrationen analysiert. Das Ergebnis dieser Auswertung ist der Tabelle 11 zu entnehmen. Darin nicht enthalten ist die Anzahl der Frühgeborenen, welche sich auf 34 Frühgeborene (54,7%) beläuft, wenn man die Gesamtgruppe (n=75) betrachtet. Auffällig ist auch der relativ hohe Anteil von komplikationsreichen Schwangerschaften (44,0%) bei vergleichsweise geringen komplikations-behafteten Neonatalperioden (13,3%).

Komplikationen & Nebenerkrankungen	Anzahl (n=75)	Anteil [%]
Schwangerschaftskomplikationen	33	44,0
Komplikationsreiche Neonatalperiode	10	13,3
Familiärer Kleinwuchs	19	25,3
Nikotinexposition prä-/postnatal	3	4,0
Asthma/Atopie	9	12,0
Pulmologischer Bereich	21	28,0
Kardiologischer Bereich	18	24,0
Gastroenterologischer Bereich	10	13,3
Ungenügende Gewichtszunahme (alimentäre Genese)	8	10,7
Endokrine Störungen (ohne Hypothyreose)	9	12,0
Hypothyreose	7	9,3
Andere Komplikationen/ Begleiterkrankungen	13	17,3
Nephrologischer/ urologischer Bereich	15	20,0
Neurologie	12	16,0
Genetik	8	10,7
Entwicklungsrückstand	13	17,3
Psychologische Belastungsfaktoren	8	10,7

Tabelle 11: Anzahl der PatientInnen mit Komplikationen während der Schwangerschaft bzw. Neonatalperiode und diversen Nebenerkrankungen (eingeteilt nach medizinischen Fächergruppen)

Die einzelnen Kategorien umfassen folgende Krankheitsbilder:

- **Schwangerschaftskomplikationen:**

IUGR, Plazentainsuffizienz, Sectio aufgrund eines pathologischen Dopplers/CTG, drohende intrauterine Asphyxie, Gestationshypertonus, Amnioninfektionssyndrom, (Prä-) Eklampsie, vorzeitiger Blasensprung, An-/Oligohydramnion, partielle Plazentalösung, vorzeitige Wehentätigkeit, Blutungen und Gestationsdiabetes.

- **Asthma und atopische Erkrankungen:**

Fünf Kinder entwickelten im Laufe der ersten Lebensjahre ein Asthma bronchiale, drei zeigten eine Polysensibilisierung (zwei davon hatten ebenfalls Asthma bronchiale), bei drei Kindern wurde Neurodermitis diagnostiziert und ein Kind litt unter persistierender Rhinokonjunktivitis allergica. Das Asthma bronchiale wurde bei den pulmologischen Erkrankungen nicht mehr berücksichtigt.

- **Pulmologische Erkrankungen/Komplikationen:**

IRDS („*infant respiratory distress syndrome*“), bronchopulmonale Dysplasie, Apnoesyndrom des Frühgeborenen, rezidivierende Bronchitiden, Lungenhypoplasie, Pneumothorax und rezidivierende Pleuraergüsse

- **Kardiale Erkrankungen:**

Tricuspidalinsuffizienz, Septumdefekte, Aorteninsuffizienz, Rhythmusstörungen, hypertrophe Cardiomyopathien, Fallot-Tetralogie, persistierende linke obere Hohlvene, passageres Low-cardiac-output-Syndrom, Entzündungen des Herzens und Pulmonalarterienstenose

- **Gastrointestinale Erkrankungen/Komplikationen:**

Subileus, Mekoniumtransportstörung, Analstenose, gastroösophagealer Reflux, schwere Enteropathie mit Blutungen, Morbus Hirschsprung, Omphalitis, Cholezystolithiasis und Choledocholithiasis.

- **Endokrine Störungen:**

Rezidivierende Hypoglykämien in der Neonatalphase, rasche Pubertätsentwicklungen sowie IGF-1-Erniedrigung bei neurosekretorischer Dysfunktion.

- **Andere Erkrankungen und Komplikationen:**

Diese Kategorie umfasst zum Teil auch Komplikationen, welche ebenfalls in

der Kategorie komplikationsreiche Neonatalperiode fallen (so wie es bei Erkrankungen der anderen Sparten ebenso der Fall ist). Dazu zählen septische Zustandsbilder, Multiorganinsuffizienzen bzw.- versagen mit schwer beherrschbaren Kreislaufschocks, Hepatopathien, Ovarvorfall, Lippenkiefergaumenspalte, Frühgeborenen-Retinopathie, Dacryostenose, Hyperviskositätssyndrom und Thrombophlebitiden.

- **Nephrologische/ urologische Erkrankungen:**

Hydronephrose, Hypospadie, Hyperoxalurie, (kompensierte) Ureterabgangsstenose, Nephrokalzinose, polyzystische Nierendegeneration, Doppelnieren, mesangioproliferative Glomerulonephritis, Nephrolithiasis und unilaterale Nierenagenesie

- **Neurologischen Komplikationen/ Erkrankungen:**

Subependymale Blutungen (mit pseudozystischer Umwandlung), Krampfanfälle, neurologisches Durchgangssyndrom mit Rindenblindheit, ein zystisch-abdural postischämischer Substanzdefekt im kranialen Anteil der linken Kleinhirnhemisphäre und eine hypoxämisch-ischämische Enzephalopathie.

- **Genetik:**

DiGeorge-Syndrom, Deletion der Chromosomenbande Xp23, HNF1B-Gendeletion (Diabetes Typ MODY 5), Mikrodeletion 9p21.1-9p21.2 und das Silver-Russel-Syndrom

Frühgeburtlichkeit

Es zeigt sich eine Korrelation zwischen Schwangerschaftskomplikationen und Frühgeburtlichkeit ($p = <0,001$). So wurden von den 33 Schwangerschaften, welche Komplikationen vorwiesen, 24 Kinder vor der 38. Schwangerschaftswoche geboren, während nur zehn Frühgeborene eine komplikationsfreie Schwangerschaft hatten. Von den 34 Frühgeborenen zeigten sieben Kinder einen Entwicklungsrückstand sowie sechs Kinder, welche am Termin geboren wurden. Allerdings findet sich keine Korrelation zwischen Frühgeburtlichkeit und einem Entwicklungsrückstand im Grazer Kollektiv ($p = 0,498$).

Außerdem scheint bei Analyse der Gesamtgruppe die Frühgeburtlichkeit keinen Einfluss auf das Erreichen der familiären Zielgröße (FZG) zu haben ($p=0,510$). So erreichten 20 von 34 Frühgeborenen die FZG und 21 von 41 Reifgeborenen.

Hypothyreose

Von den sieben Kindern mit (latenter) Hypothyreose erreichte keines die familiäre Zielgröße, obwohl bei allen Kindern nach Diagnose der Hypothyreose L-Thyroxin substituiert wurde. Drei der sieben Kinder erhielten zudem eine hGH-Therapie. Die Schilddrüsenparameter waren bei den Kontrolluntersuchungen, mit Ausnahme eines Kindes, immer im euthyreoten Bereich.

Familiärer Kleinwuchs

Im Kollektiv finden sich 19 Kinder mit familiären Kleinwuchs (25,3%). Von diesen erreichten 13 die FZG ($p=0,163$), neun davon unter hGH-Therapie. Vier Kinder mit familiärem Kleinwuchs erreichten auch ohne Wachstumshormontherapie ihre FZG.

Genetische Mutationen

Unter den 75 Kindern der Grazer Gesamtgruppe finden sich acht PatientInnen mit genetischer Mutation, von denen vier die familiäre Zielgröße erreichten. Ein Kind davon mit Mikrodeletion von 9p21.1-9p21.2 und eines mit LCT-Polymorphismus, was aber keinen bekannten Einfluss auf das Wachstum hat, wurden mit hGH therapiert. Die anderen beiden Kinder, welche die FZG erreichten, waren in der Kontrollgruppe.

Nikotinexposition

Drei Kinder waren prä- oder postnatal Nikotin ausgesetzt, zwei erhielten eine Hormontherapie, aber keines erreichte die familiäre Zielgröße.

Psychische Belastungsfaktoren

Bei acht Kindern konnten mittlere bis schwere psychische Belastungsfaktoren aufgezeigt werden. Von ihnen erreichten nur drei die familiäre Zielgröße, obwohl insgesamt vier einer hGH-Therapie zugeführt wurden. Von den therapierten Kindern mit psychischen Belastungsfaktoren erreichte zwei die FZG.

Ungenügende Gewichtszunahme alimentärer Genese

Bei acht Kindern wurde bei Kontrolluntersuchungen immer wieder ein Untergewicht alimentärer Genese festgestellt. Vier von ihnen erreichten die familiäre Zielgröße, drei davon unter hGH-Therapie. Insgesamt wurden aber sechs der betroffenen Kinder mit dem rekombinanten Wachstumshormon behandelt.

5.3.2 Explorative Datenanalyse

Körpergröße der Sechs- und Neunjährigen

Die Analyse der Körpergröße im Alter von sechs und neun Jahren bei therapierten Kindern (n= 30) und der Kontrollgruppe ohne hGH-Therapie (n=12) mittels Mann-Whitney-Test bei unabhängigen Stichproben zeigte für die Sechsjährigen Kinder einen Z-Wert, der größer als der kritische Wert für eine Gruppenverteilung von 30:12 ist. Somit ist in diesem Fall die Nullhypothese anzuerkennen und ein kein signifikanter Unterschied der Körpergröße zwischen therapierten und nicht therapierten Kindern zu erkennen.

Ebenso zeigte es sich bei der Altersgruppe der Neunjährigen. Auch hier ist der Z-Wert größer als der kritische Wert, weshalb die Nullhypothese nicht abzulehnen ist. Demzufolge hat die Therapie mit dem rekombinanten Wachstumshormon keinen signifikanten Einfluss auf das Wachstum bzw. die Körpergröße der SGA-Geborenen im Alter von neun Jahren.

Wachstumsverlauf und erreichte Körperendgröße des Gesamtkollektivs

Hinsichtlich der Differenz zwischen der erreichten Körperendgröße und der familiären Zielgröße ergab sich im Vergleich der beiden Gruppen wiederum ein Z-Wert, welcher größer als der kritische Wert ist, womit auch bei dieser Fragestellung die Nullhypothese nicht zu verwerfen ist und kein signifikanter Benefit der hGH-Therapie bestätigt werden kann.

In Abbildung 10 und Abbildung 11 ist ersichtlich, dass die Kinder unter der Wachstumshormontherapie keine stärkere Größenzunahme zwischen dem siebten und zehnten Lebensjahr zeigen als jene, welche keine Therapie erhielten. Aber bezüglich der Differenz zwischen erreichter/ errechneter Körperendgröße

(SDS) und der familiären Zielgröße (SDS) ist zu sehen, dass die therapierten Kinder Endgrößen erreichen, die näher an ihrer FZG liegen.

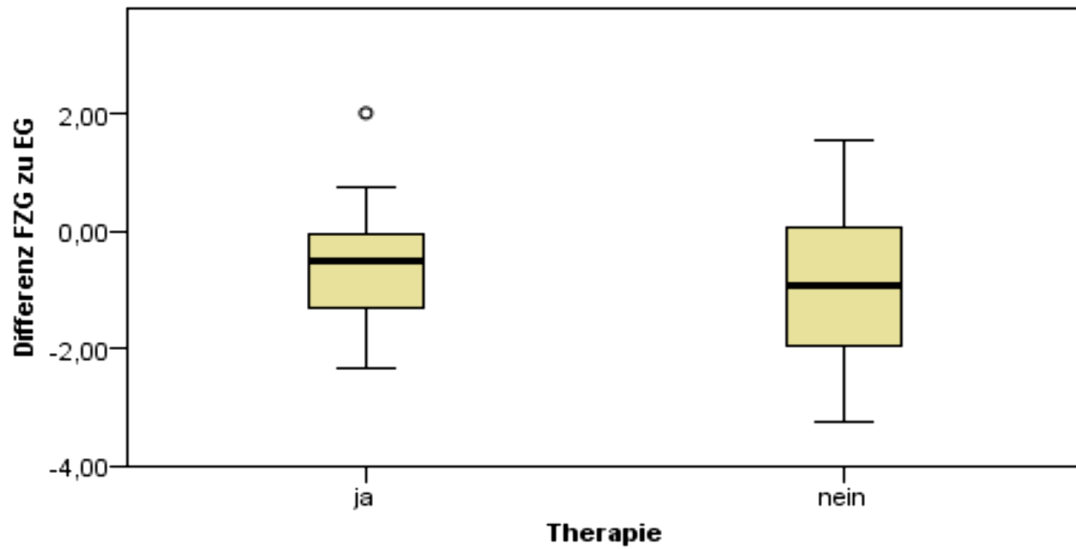


Abbildung 10: Differenz zwischen errechneter/ erreichter Körperendgröße der PatientInnen und der familiären Zielgröße in SDS (n=75)

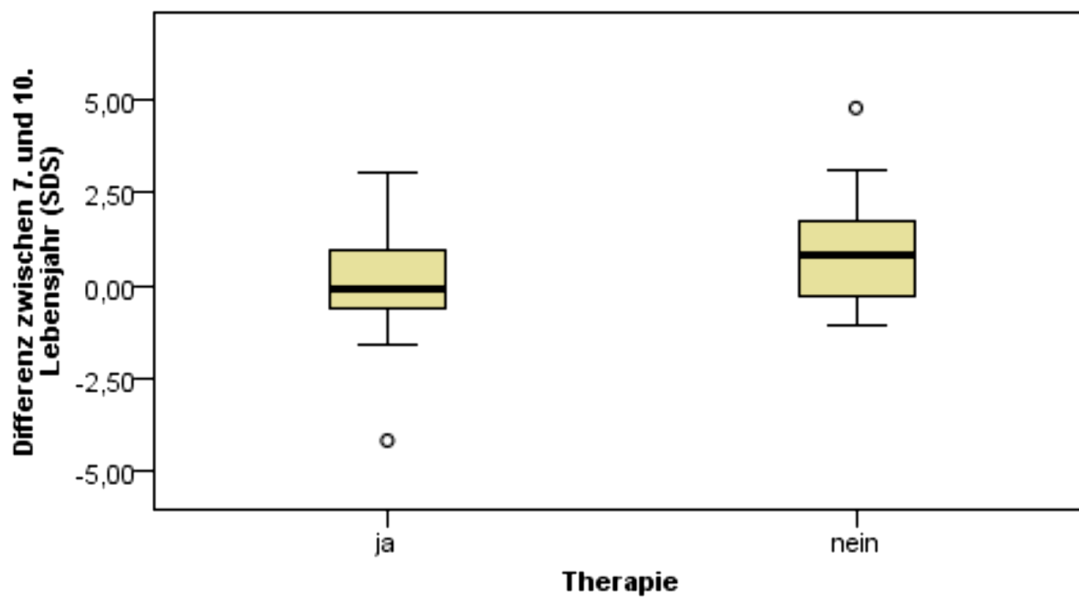


Abbildung 11: Zunahme der Körpergröße zwischen dem 7. und 10. Lebensjahr mit (links) und ohne (rechts) hGH-Therapie im Kollektiv der Sechs- und Neunjährigen (n=42)

Erreichen der familiären Zielgröße

Vergleicht man die Anzahl jener PatientInnen, welche die familiäre Zielgröße erreicht haben, so zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Kindern, die eine hGH-Therapie erhielten und jenen der Kontrollgruppe ($p=0,460$). Wie in Abbildung 12 dargestellt, haben in beiden Gruppen jeweils 17 Kinder keine Körperendgröße im familiären Zielbereich erreicht. Allerdings konnten 24 Kinder der hGH-Gruppe eine Körpergröße im Bereich der familiären Zielgröße vorweisen, und nur 17 Kinder der Kontrollgruppe.

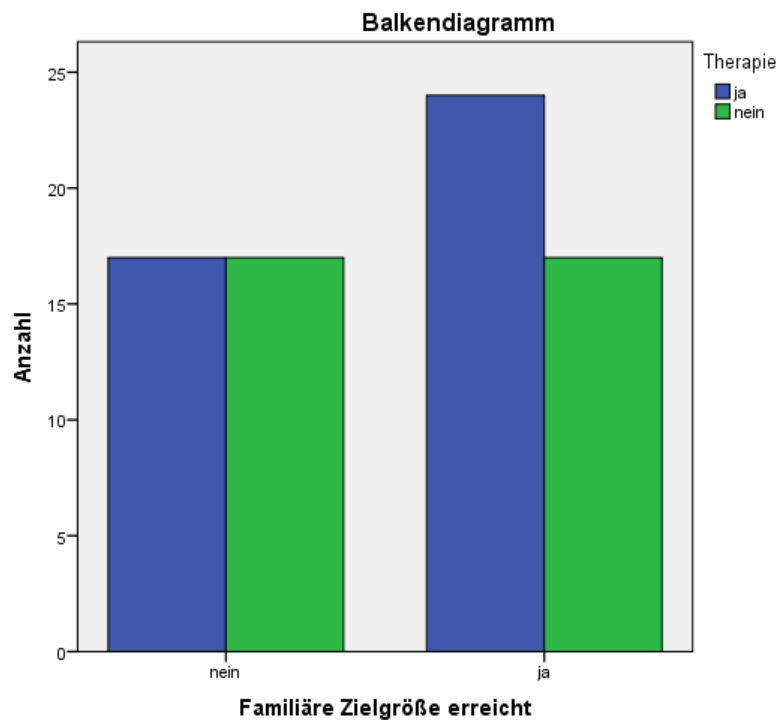


Abbildung 12: Anzahl der Kinder mit (blau) und ohne (grün) hGH-Therapie, welche die familiäre Zielgröße erreicht haben bzw. nicht erreichen konnten

Vergleicht man den Effekt der hGH-Therapie bezüglich des Erreichens der FZG zwischen den Geschlechtern, so zeigt sich hier wiederum kein signifikanter Unterschied zwischen Knaben und Mädchen ($p=0,101$), sodass der Effekt der hGH-Therapie auf beide Geschlechter gleichermaßen zu wirken scheint.

Die Balkendiagramme (Abbildung 13) zeigen aber dennoch, dass bei Aufteilung der Kinder in Therapie- und Kontrollgruppe, die Knaben einen stärkeren Benefit aufzuweisen scheinen, während die Verteilung innerhalb der Kontrollgruppe vergleichsweise homogen ist.

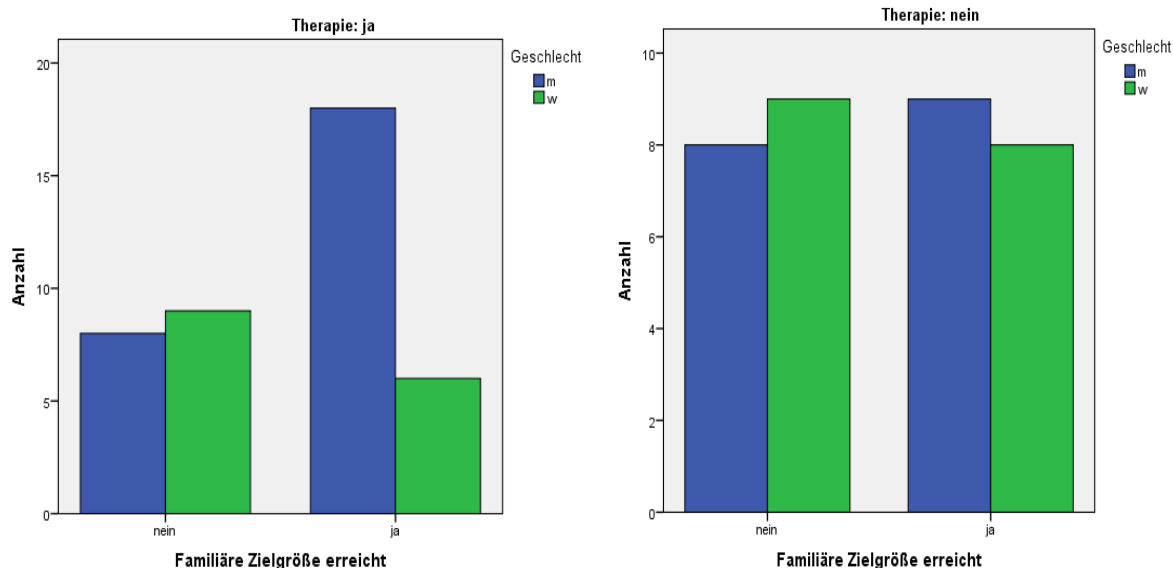


Abbildung 13: Erreichen der familiären Zielgröße innerhalb der Therapiegruppe (links) und der Kontrollgruppe (rechts), aufgeteilt nach Geschlecht (blau: Knaben, grün: Mädchen)

Kollektiv der Sechs- und Neunjährigen

Wachstumsgeschwindigkeit

Betrachtet man die Wachstumsgeschwindigkeiten der PatientInnen mit sechs bzw. neun Jahren, so zeigt sich ebenfalls keine Signifikanz und die Nullhypothese ist beizubehalten. Somit würde auch die Wachstumsgeschwindigkeit nicht signifikant von der hGH-Therapie beeinflusst werden.

Therapiedauer

Eine Gruppierung nach der Therapiedauer (mehr bzw. weniger als fünf Jahre) der therapierten Kinder (n=20) zeigte nach Analyse mittels exaktem Test nach Fisher wiederum keine Signifikanz (p=0,183). Jene zehn Kinder, welche noch keine hGH-Therapie erhielten, wurden exkludiert. Dieser Test würde die Schlussfolgerung zulassen, dass die Therapiedauer hinsichtlich des Erreichens der familiären Zielgröße keinen relevanten Einfluss hat.

Einfluss des Alters zu Therapiebeginn

Teilt man die Kinder anhand des chronologischen Alters zu Therapiebeginn ein (vor dem Alter von 6 bzw. 10 Jahren oder nach dem 11. Lebensjahr), so ergibt sich im Chi-Quadrat-Test eine Signifikanz von $p=0,762$, womit auch hier die Nullhypothese nicht zu verwerfen ist und das Alter zu Therapiebeginn in diesem Fall keine Relevanz für das Outcome zu haben scheint. Dasselbe gilt für das Knochenalter ($p=0,939$).

Unterschiede zwischen den Geschlechtern

Auch eine Gegenüberstellung der Geschlechter hinsichtlich des Erreichens der familiären Zielgröße erbrachte keinen signifikanten Unterschied (exakter Test nach Fisher, $p=0,072$). Allerdings konnten nur 31,6% der Mädchen, aber 60,9% der Buben die FZG erreichen.

Allerdings gilt für alle oben angeführten Tests, welche innerhalb des Kollektivs der Sechs- und Neunjährigen durchgeführt wurden, dass aufgrund der relativ kleinen Kontrollgruppe anzunehmen ist, dass der Fehler zweiter Art zu groß ist und die Nullhypothese daher nicht zu verwerfen ist.

6 Diskussion

Aufgrund der geringen PatientInnenanzahl des Grazer Kollektivs, insbesondere in der Kontrollgruppe, ist es leider nicht möglich, eine signifikante Verbesserung des Outcomes durch eine Wachstumshormontherapie zu bestätigen. Allerdings konnten mehrere Studien einen klaren Benefit durch die hGH-Therapie beweisen, selbst bei kleinen Studienpopulationen (9,23,28,40,46,55).

6.1 Auswirkungen auf das Längenwachstum

Dass die therapierten Kinder hinsichtlich des Größengewinns zumindest in gewissem Ausmaß von der Therapie profitierten, zeigte sich auch bei Betrachtung der Grazer PatientInnen. Betrachtet man die Gesamtgruppe (n=75), so zeigt sich zwar kein signifikanter Unterschied zwischen der Therapie- und der Kontrollgruppe (p=0,460). Dennoch erreichten 58,53% der behandelten Kinder die familiäre Zielgröße, während in der Kontrollgruppe nur 50,00% der Kinder die familiäre Zielgröße erreichten. Die mittlere Endgröße der Kinder war jedoch beinahe ident (Therapiegruppe: -1,56 SDS, Kontrollgruppe: -1,54 SDS), wobei die mittlere FZG der Therapiegruppe kleiner war (-0,92 SDS), als jene der Kontrollgruppe (-0,70 SDS).

Vergleicht man die Geschlechter, so scheinen die Knaben etwas besser auf die Therapie anzusprechen, denn bei gleicher Abweichung der mittleren FZG (-0,94 SDS) der Mädchen und Knaben in der Therapiegruppe, erreichten die Mädchen im Mittel eine FZG von -1,88 SDS und die Knaben von -1,37 SDS. In der Kontrollgruppe ist der Unterschied zwischen den Geschlechtern sehr gering (Mädchen: -1,51 SDS, Knaben: -1,57 SDS). Allerdings ist die mittlere FZG der Mädchen in der Kontrollgruppe deutlich größer (-0,63 SDS), als jene der Knaben (-0,94 SDS).

6.2 Auswirkungen des Alters zu Therapiebeginn und der Therapiedauer

Dass das Knochenalter und auch das chronologische Alter zu Therapiebeginn einen Einfluss auf das Outcome hat, konnte im Grazer Kollektiv nicht bestätigt werden.

Die Gründe für das vermeintlich schlechtere Therapieansprechen sind nicht eindeutig nachzuweisen. Ein möglicher Grund könnte sein, dass die PatientInnen erst relativ spät, mit einem chronologischen Durchschnittsalter von 7,62 Jahren, einer Therapie zugeführt wurden. Auch wenn das Knochenalter im Mittel um 1,76 Jahre retardiert war, wäre ein früherer Therapiebeginn günstiger.

Interessant ist, dass Mädchen im Mittel bereits ab einem Alter von 7,01 Jahren (Knochenalter: 5,43 Jahre) einer Therapie zugeführt wurden, während bei Knaben im Durchschnitt erst ein Jahr später (Knochenalter: 6,33 Jahre) mit der Behandlung begonnen wurde. Außerdem wurde die Therapie bei Mädchen durchschnittlich um 1,28 Jahre länger durchgeführt.

Bei Mädchen scheint somit die Entscheidung zur Behandlung bzw. die Vorstellung beim Facharzt bzw. der Fachärztin früher zu erfolgen und die Therapie länger fortgeführt zu werden, als es bei Jungen der Fall ist. Dennoch zeigt sich eine Tendenz, wonach Knaben stärker von der Therapie profitieren, als Mädchen.

Der späte Therapiebeginn trifft allerdings nicht nur auf das Grazer Kollektiv zu, sondern auch auf viele andere Studien, bei welchen ebenfalls ein negativer Effekt durch die Verzögerung der Behandlung nachgewiesen wurde. So scheinen die PatientInnen dadurch kaum ihre familiäre Zielgröße zu erreichen, sondern erfahren lediglich einen Größengewinn im Vergleich zu nicht-therapierten Kindern (9,59,61).

6.3 Dosierung

Ein weiterer Grund für das schlechtere Outcome der Grazer SGA-Kinder könnte die Dosierung sein, allerdings ist die Differenz zwischen der verabreichten und empfohlenen Dosierung sehr gering. Die empfohlene Dosis für SGA ist 0,035 mg/kg KG/Tag, während die durchschnittliche Tagesdosis des Grazer Kollektivs bei 0,031 mg/kg KG/Tag im Alter von 6 Jahren und mit 9 Jahren nur noch bei 0,030 mg/kg KG/Tag lag.

Die Begründung hierfür liegt in der langsameren Progredienz des Knochenalters bei geringer Dosierung. Eine Steigerung der Dosis erfolgt zudem in Abhängigkeit von den Konzentrationen des IGF-1 und IGFBP-3.

Welche Dosis und welches Therapie-Regime das beste Ansprechen zeigt, wurde in vielen Studien erörtert, allerdings hat sich bis dato noch keine eindeutige Empfehlung herauskristallisiert (9,37,38,39,41).

6.4 Auswirkungen auf den IGF-1- und IGFBP-3-Spiegel

Das Grazer Kollektiv (n=42) zeigte im Alter von sechs und neun Jahren kaum Abweichungen der IGF-1- oder IGFBP-3- Spiegel vom Normbereich. Dies könnte mit der vorsichtigen Dosierung zusammenhängen.

Auffällig ist, dass die Konzentrationen im Mittel bei Mädchen stets höher waren, als bei Knaben. Vergleicht man die Therapiegruppe mit der Kontrollgruppe, so zeigen sich ebenfalls deutlich höhere Spiegel in der Therapiegruppe. Eine Ausnahme stellt die IGF-1- und IGFBP-3 Konzentration der Knaben im Alter von sechs Jahren dar. Hier hatten die Jungen der Kontrollgruppe im Mittel höhere Werte, als jene der Therapiegruppe. Für das Alter von neun Jahren ist ein Vergleich aufgrund mangelnder Daten nicht möglich.

6.5 Nebenwirkungen der Therapie

Im Falle des Grazer Kollektivs zeigten sich keine Störungen des Glukosemetabolismus, als Folge der hGH-Therapie. Lediglich bei einem Patienten wurde im Verlauf eine gestörte Glukosetoleranz nachgewiesen, wobei bei diesem eine HNF1B-Gendeletion bekannt war, welche per se mit der Entwicklung eines Diabetes Typ MODY5 assoziiert ist.

Als Nebenwirkungen durch die hGH-Therapie wurden in Graz hauptsächlich Knochenschmerzen (bei 12 von 40 PatientInnen, 30,00%) vermerkt, wobei diese in der Studie von Schwarz et al. (48) keine Erwähnung fanden. Bezüglich des einen, in derselben Studie von Schwarz et al. genannten ProbandInnen, der aufgrund emotionaler Veränderungen die Therapie abbrach, sei angemerkt, dass auch im Grazer Kollektiv ein Vater eine Reduktion der hGH-Dosis forderte, da es seit einer Dosissteigerung gehäuft zu aggressiven Durchbrüchen und auch Weinerlichkeit seines Kindes gekommen wäre. Diese Emotionsdurchbrüche haben sich nach Reduktion der hGH-Dosis gelegt.

Als Stärken der retrospektiven Studie sind die genauen Messungen mithilfe geeichter Messinstrumente sowie die genaue und vollständige Dokumentation

erhobener Werte, von Dosisanpassungen, Nebenwirkungen und sämtlicher Laborparameter zu nennen. Die Schwächen sind unter anderem die geringe Anzahl an PatientInnen, in der Kontrollgruppe, da diese deutlich seltener zu den Kontrollterminen erschienen sind. Dadurch ist keine statistische Aussage möglich. Zudem ist der Beobachtungszeitraum mit drei Jahren relativ kurz und auch der uneinheitliche Beginn der Therapie innerhalb der analysierten Therapiegruppe der Sechs- bis Neunjährigen schwächt die Aussagekraft.

7 Conclusio

Der positive Effekt der Somatotropin-Therapie bei Kindern, welche zum Zeitpunkt der Geburt als *small for gestational age* galten und kein *catch-up growth* in den frühen Kinderjahren zeigten, wurde von mehreren Studien belegt. Allerdings sollte nicht davon ausgegangen werden, dass durch die Therapie zwingend die familiäre Zielgröße erreicht wird. Entscheidend für den größtmöglichen Benefit sind neben dem chronologischen Alter zu Therapiebeginn, welches möglichst früh sein sollte (nach europäischen Richtlinien ab dem 4. Lebensjahr), auch eine adäquate Dosis.

Besonders das Alter zu Therapiebeginn ist im Grazer Kollektiv viel fortgeschrittener, als es laut Empfehlungen sein sollte. Daher ist es wichtig, nicht zu viel Zeit zu verlieren und die Kinder möglichst frühzeitig an Fachärzte bzw. Zentren zu überweisen, um das bestmögliche Outcome zu erzielen.

Bezüglich der idealen Dosierung gibt es unterschiedliche Meinungen. Laut den für Europa geltenden Guidelines ist die maximale Dosis mit 0,033 mg/kg KG/Tag zu wählen. Allerdings besteht die Tendenz zur Unterdosierung, weshalb regelmäßige Anpassungen an das aktuelle Körpergewicht sowie den IGF-1-Spiegel und eventuell großzügigere Dosiserhöhungen anzuraten wären, vor allem da die Mehrheit der aktuellen Studien keine Zunahme der Nebenwirkungen unter höherer Dosierung nahelegt.

Die Langzeitfolgen der Therapie sind noch unzulänglich bekannt. Aber es gibt Hinweise, dass die Auswirkungen der Therapie auf den Metabolismus (Kohlenhydratstoffwechsel, Lipidstoffwechsel etc.) nach Absetzen derselben reversibel sind. Bezüglich des erhöhten Risikos für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms oder auch kardiovaskulärer Erkrankungen scheint die Kleinwüchsigkeit per se, vor allem in Verbindung mit dem Aufholwachstum bei Kindern mit erniedrigtem Geburtsgewicht, als Hauptursache zu gelten und nicht die Therapie mit rekombinantem Wachstumshormon. Diese Faktoren sprechen ebenfalls für die Verabreichung einer Wachstumshormontherapie, da das Nutzen-Risiko-Verhältnis eher zugunsten der positiven Effekte durch die Therapie ausfällt.

8 Referenzen

- (1) Hiort O, Danne T, Wabitsch M editors. Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. 1st ed.: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010.
- (2) Koletzko B editor. Kinder- und Jugendmedizin. 14.th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2013.
- (3) Kliegman R, et al. editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
- (4) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H, Menzel S, Ruth P editors. Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie. 10th ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2013.
- (5) Ota E, Ganchimeg T, Morisaki N, Vogel JP, Pileggi C, Ortiz-Panozo E, et al. Risk factors and adverse perinatal outcomes among term and preterm infants born small-for-gestational-age: secondary analyses of the WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health. - PLoS One.2014 Aug 13;9(8):e105155.
- (6) Eppinger M, Müller M. Pädiatrie: Für Studium und Praxis. 2nd ed. Breisach: Medizinische Verlags- und Informationsdienste; 2015/16.
- (7) Wagner I, Sergejev E, Dittrich K, et al. Beeinflusst die kindliche Adipositas die Pubertätsentwicklung?. Bundesgesundheitsbl 2013;56(4):504-510.
- (8) Sørensen K, Juul A. BMI percentile-for-age overestimates adiposity in early compared with late maturing pubertal children. Eur J Endocrinol 2015;173(2):227-235.
- (9) Chatelain P, Carrascosa A, Bona G, Ferrandez-Longas A, et al. Growth hormone therapy for short children born small for gestational age. Horm Res.2007;68(6):300-9.
- (10) Cho WK, Suh BK. Catch-up growth and catch-up fat in children born small for gestational age. Korean J Pediatr.2016 Jan;59(1):1-7.

- (11) Sato R, Maekawa M, Genma R, Shirai K, Ohki S, Morita H, et al. Final height and cardiometabolic outcomes in young adults with very low birth weight (<1500 g). *PLoS One*. 2014;9(11):e112286. 1
- (12) Renes J, Willemsen R, Muldert J, Bakker-van Waarde W, Roteveel J, Oostdijk W, et al. New insights into factors influencing adult height in short SGA children: Results of a large multicentre growth hormone trial. *Clinical Endocrinology*. 2015;82:854-861.
- (13) Verkauskiene R, Petraitiene I, FAU - Albertsson Wikland K, Albertsson Wikland K. Puberty in children born small for gestational age. - *Horm Res Paediatr*.2013;80(2):69-77.
- (14) Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. Effect of birth size and catch-up growth on adult blood pressure and carotid intima-media thickness. *Horm Res Paediatr*.2012;77(6):394-401.
- (15) Mannik J, Vaas P, Rull K, Teesalu P, et al. Differential expression profile of growth hormone/chorionic somatomammotropin genes in placenta of small- and large-for-gestational-age newborns. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 May; 95(5):2433-42.
- (16) Nawathe AR, Christian M, Kim SH, Johnson M, Savvidou MD, Terzidou V, et al. Insulin-like growth factor axis in pregnancies affected by fetal growth disorders. *Clin Epigenetics*.2016 Jan 27;8:11.
- (17) Catov J, Nohr E, Olsen J, Ness R. Chronic hypertension related to risk for preterm and term small for gestational age births. *Obstet Gynecol*. 2008(112):290-296.
- (18) Fairley L, Leyland A. Social class inequalities in perinatal outcomes: Scotland 1980-2000. *J Epidemiol Community Health*. 2006(60):31-36.
- (19) Paarlberg K, Vingerhoets A, Passchier J, Dekker G, Heinen A, et al. Psychosocial predictors of low birthweight: a prospective study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999(106):834-841.

- (20) Raisanen S, Gissler M, Sankilampi U, Saari J, Kramer M, et al. Contribution of socioeconomic status to the risk of small for gestational age infants- a population-based study of 1,390,165 singleton live births in Finland. *Int J Equity Health*. 2013(12):28.
- (21) Ferdynus C, Quantin C, Abrahamowicz M, Burguet A, Sagot P, et al. Comparison of the ability of alternative birthweight and fetal weight standards to identify preterm newborns at increased risk of perinatal death. *BJOG*. 2013 Nov;120(12):1456-64.
- (22) Simchen M, Beiner M, Strauss-Liviathan N, Dulitzky M, Kuint J, et al. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinatol*. 2000(17):187-192.
- (23) Johnston LB, Savage MO. Should recombinant human growth hormone therapy be used in short small for gestational age children? - *Arch Dis Child*. 2004 Aug;89(8):740-4.
- (24) Ibanez L, Valls C, Ong K, Dunger D, de Zegher F. Metformin therapy during puberty delays menarche, prolongs pubertal growth and augments adult height: a randomized study in low-birth-weight girls with early-normal onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006(91):2068-2073.
- (25) Ibanez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, Marcos M, de Zegher F. Metformin treatment for four years to reduce total and visceral fat in low birth weight girls with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2008(93):1841-1845.
- (26) Ibanez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, Marcos M, de Zegher F. Early metformin therapy (age 8-12 years) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess, and oligomenorrhea in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011(96):1262-1267.
- (27) Lazar L, Pollak U, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Phillip M. Pubertal course of persistently short children born small for gestational age (SGA) compared with idiopathic short children born appropriate for gestational age (AGA). *Eur J Endocrinol*. 2003(149):425-432.

- (28) Tanaka T, Yokoya S, Seino Y, FAU - Tada H, et al. Onset of puberty and near adult height in short children born small for gestational age and treated with GH: Interim analysis of up to 10 years of treatment in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2015 Apr;24(2):67.
- (29) Ibanez L, Potau N, de Zegher F. Ovarian hyporesponsiveness to follicle stimulating hormone in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000(85):2624-2626.
- (30) Jensen R, Vielwerth S, Larsen T, Greisen G, Veldhuis J, Juul A. Pituitary-gonadal function in adolescent males born appropriate or small for gestational age with or without intrauterine growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007(92):1353-1357.
- (31) Tinggaard J, et al. Ovarian morphology and function during growth hormone therapy of short girls born small for gestational age. *Fertil Steril*. 2014;102(6):1733-1741.
- (32) Rogol A, et al. Causes of short stature. Aug 13, 2015; Available at: http://www.uptodate.com/contents/causes-of-short-stature?source=search_result&search=wachstum&selectedTitle=22%7E150. Accessed 2016, 03/12.
- (33) Fukami M, Seki A, Ogata T. *SHOX* Haploinsufficiency as a Cause of Syndromic and Nonsyndromic Short Stature. *Mol Syndromol* 2016;7(1):3-11.
- (34) Campos-Barros Á, Benito-Sanz S, Ross J, Zinn A, Heath K. Compound heterozygosity of *SHOX*-encompassing and downstream *PAR1* deletions results in Langer mesomelic dysplasia (LMD). *Am J Med Genet*. 2007;Part A(143A):933-938.
- (35) van der Kaay D, Bakker B, van der Hulst F, Mul D, et al. Randomized GH trial with two different dosages in combination with a GnRH analogue in short small for gestational age children: effects on metabolic profile and serum GH, IGF1, and IGFBP3 levels. *Eur J Endocrinol*. 2010 May;162(5):887-95.

- (36) Lem A, van der Kaay D, de Ridder M, Bakker-van Waarde W, van der Hulst F, Mulder J, et al. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012(97):4096-4105.
- (37) Shalitin S, Lebenthal Y, Moshe P. Children born small for gestational age: growth patterns, growth hormone treatment and long-term sequelae. *Isr Med Assoc J.* 2003 Dec;5(12):877-82.
- (38) Rosilio M, Carel JC, Ecosse E, Chaussainon JL. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. *Eur J Endocrinol.* 2005 Jun;152(6):835-43.
- (39) Jung H, Land C, Nicolay C, De Schepper J, et al. Growth response to an individualized versus fixed dose GH treatment in short children born small for gestational age: the OPTIMA study. *Eur J Endocrinol.* 2009 Feb;160(2):149-56.
- (40) Tanaka T, Yokoya S, Seino Y, Togari H, et al. Long-term efficacy and safety of two doses of growth hormone in short Japanese children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(6):411-8.
- (41) Jensen RB, Thankamony A, O'Connell SM, Kirk J, Donaldson M, Ivarsson SA, et al. A randomised controlled trial evaluating IGF1 titration in contrast to current GH dosing strategies in children born small for gestational age: the North European Small-for-Gestational-Age Study. *Eur J Endocrinol.* 2014 Oct; 171(4):509-18.
- (42) Milovanovic I, Njuieyon F, Deghmoun S, Chevenne D, Levy-Marchal C, Beltrand J. SGA children with moderate catch-up growth are showing the impaired insulin secretion at the age of 4. *PLoS One.* 2014 Jun 30;9(6):e100337.
- (43) Zhu Z, Liu Q. Relationship between 11beta-HSD2 mRNA and insulin sensitivity in term small-for-gestational age neonates after birth. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Jan 1;8(1):928-32.

- (44) Tenhola S, Halonen P, Jaaskelainen J, Voutilainen R. Serum markers of GH and insulin action in 12-year-old children born small for gestational age. *Eur J Endocrinol.*2005 Mar;152(3):335-40.
- (45) Mo D, Hardin D, Erfurth E, Melmed S. Adult Mortality or Morbidity Is Not Increased in Childhood-Onset Growth Hormone Deficient Patients Who Received Pediatric GH Treatment: An Analysis of the Hypopituitary Control and Complications Study (HypoCCS). *Pituitary* 2014;17(5):477-485.
- (46) Schwarz HP, Birkholz-Walerzak D, Szalecki M, Walczak M, Galesanu C, Metreveli D, et al. One-Year Data from a Long-Term Phase IV Study of Recombinant Human Growth Hormone in Short Children Born Small for Gestational Age. *Biol Ther.*2014 Dec;4(1-2):1-13.
- (47) Filipsson H, Johannsson G. GH replacement in adults: interactions with other pituitary hormone deficiencies and replacement therapies. *Eur J Endocrinol* 2009;161(1):85-95.
- (48) Lebl J, Lebenthal Y, Kolouskova S, Steensberg A, et al. Metabolic impact of growth hormone treatment in short children born small for gestational age. *Horm Res Paediatr.*2011;76(4):254-61.
- (49) Sas T, Muinck Keizer-Schrama S, Aanstoot H, Stijnen T, Drop S. Carbohydrate metabolism during growth hormone treatment and after discontinuation of growth hormone treatment in girls with Turner syndrome treated with once or twice daily growth hormone injections. *Clinical Endocrinology* 2000;52:741-747.
- (50) Breukhoven PE, Kerkhof GF, van Dijk M, Hokken-Koelega AC. Long-term impact of GH treatment during childhood on body composition and fat distribution in young adults born SGA. *J Clin Endocrinol Metab.*2011 Dec;96(12):3710-6.
- (51) Delemarre EM, Rotteveel J, Delemarre-van de Waal HA. Metabolic implications of GH treatment in small for gestational age. *Eur J Endocrinol.*2007 Aug;157 Suppl 1:S47-50.

(52) Tauber M, Ester W, Auriol F, Molinas C, et al. GH responsiveness in a large multinational cohort of SGA children with short stature (NESTEGG) is related to the exon 3 GHR polymorphism. *Clin Endocrinol (Oxf)*.2007 Sep;67(3):457-61.

(53) Valsesia A, Chatelain P, Stevens A, Peterkova VA, Belgorosky A, Maghnie M, et al. GH deficiency status combined with GH receptor polymorphism affects response to GH in children. *Eur J Endocrinol*.2015 Dec;173(6):777-89.

(54) de Kort SW, Hokken-Koelega AC. The PPAR-gamma Pro12Ala polymorphism associates with weight gain during GH-treatment in short children born small for gestational age. *Eur J Endocrinol*.2010 Jan;162(1):49-52.

(55) Boguszewski M, Dahlgren J, Bjarnason R, Rosberg S, et al. Serum leptin in short children born small for gestational age: relationship with the growth response to growth hormone treatment. The Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. *Eur J Endocrinol*.1997 Oct;137(4):387-95.

(56) Yu W, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann S. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1997(94):1023-1028.

(57) Mantzoros C, Flier J, Rogol A. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997(82):1066-1070.

(58) Boguszewski M, Jansson C, Rosber S, Albertsson-Wikland K. Changes in serum insulin-like growth factor-I and IGF-binding protein-3 levels during growth hormone treatment in prepubertal short children born small for gestational age. *Journal Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996(81):3902-3908.

(59) Boguszewski M, Lindberg A, Wollman H. Three-Year Growth Response to Growth Hormone Treatment in Very Young Children Born Small for Gestational Age - Data from KIGS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2683-2688.

(60) Furtado AC, Castro LC, Rodrigues MP, Naves LA. Clinical predictors of growth response in the first year of treatment with a fixed dose of growth hormone in children born small for gestational age. *Arq Bras Endocrinol Metabol.*2010;54(5):443-8.

(61) De Schepper J, et al. A 2-year multicentre, open-label, randomized, controlled study of growth hormone (Genotropin(R)) treatment in very young children born small for gestational age: Early Growth und Neurodevelopment (EGN) Study. *Clinical Endocrinology.* 2016(84):353-360.