

**Diplomarbeit**

**Endlängenprognose bei Kindern – Ein Vergleich  
verschiedener Methoden**

eingereicht von

**Jan Jagiello**

Mat.Nr.: 0211935

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Abteilung für Kinder und Jugendliche, LKH Leoben - Eisenerz**

unter der Anleitung von

**OA Dr. med. Gerhard Köstl**

**Prim. Univ. Prof. Dr. med. Reinhold Kerbl**

Ort,

Datum

.....

(Unterschrift)

### *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 .....*

*Unterschrift*

## Danksagungen

Ich möchte mich bei OA Dr. med. Gerhard Köstl und Prim. Univ. Prof. Dr. med. Reinhold Kerbl für die freundliche Betreuung, ihre Geduld und die vielen Korrekturen und Ratschläge bedanken.

Mein persönlicher Dank gilt meiner gesamten Familie die mir das Studium ermöglichte, und mich nicht nur in finanzieller, sondern in jeder Hinsicht unterstützt hat.

Durch ihren liebevollen Zuspruch konnte ich immer neuen Mut und Kraft schöpfen. Bei meinen Freunden möchte ich mich für die unvergessliche Studienzeit bedanken.

Besonderer Dank gilt meiner Freundin Ulrike, die immer für mich da war.

# Zusammenfassung

## Hintergrund und Zielsetzung

Die Diplomarbeit untersucht die Treffsicherheit von vier verschiedenen Methoden der Endlängenprognose (Tanner-Whitehouse-II2-RUS; Tanner-Whitehouse-II2-20bones, Endlängenprognosen nach Bailey-Pinneau; Roche-Wainer-Thissen) mit dem Ziel für zwei Gruppen getrennt nach Geschlecht die jeweils beste Methode zu definieren.

Diese Methoden wurden in anderen Ländern bezüglich der Vorhersagegenauigkeit mehrfach geprüft, für Österreich gibt es jedoch bisher keine derartigen Analysen. Das Hauptproblem dieser Fragestellung ist die geringe zu erreichende Patientenfallzahl, welche die statistischen Möglichkeiten wie multiples Testen einschränken.

## Material und Methoden

Aus Ambulanzdaten von 1983 - 1990 konnten 384 ehemalige Patienten ermittelt werden, welche die Einschlusskriterien erfüllten.

Von jenen konnten 180 telefonisch erreicht und zur Teilnahme an der Studie eingeladen werden. Es wurden mündige Patienten über 18 Jahre unabhängig vom Geschlecht zur Beteiligung eingeladen.

Insgesamt nahmen 30 männliche und 20 weibliche Personen an der Studie teil. Da bei einigen Personen mehrere Endlängenprognosen zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt wurden, lagen schlussendlich 93 Untersuchungen vor. Nach Aufklärung und Vorlagen der Einwilligungserklärung wurde die erreichte Körpergröße der Patienten mit einem „Harpenden“ Stadiometer gemessen, und mit den prognostizierten Werten verglichen.

Zur Überprüfung unserer Hypothese wurde ein einseitiger t-Test bezüglich der Fehlerdifferenz der verschiedenen Endlängeprognosemodelle verwendet.

Die Fehlerdifferenz ist die prognostizierte Endlänge minus der tatsächlichen mit einem Stadiometer gemessenen Endlänge.

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS durchgeführt.

## **Ergebnisse**

Bei unseren Untersuchungen zeigte sich, dass bei Mädchen das Prognosemodell nach Tanner Whitehouse 2 mit der Skelettalterbestimmung nach dem RUS-Score die Endlänge am besten bestimmt.

Mit einem Mittelwert der Fehlerdifferenz von 0,53 cm, einer Standardabweichung von 3,47 cm, und einer Spannweite von -4,84 cm bis 8,4 cm überschätzt sie die Endlänge nur leicht. Auch der p-Wert von 0,525 zeigt, dass sich die Prognose nicht signifikant von 0 unterscheidet.

Die Methode nach Tanner Whitehouse 2 mit dem 20 bones-Score erreicht ähnliche Werte.

Die Methode nach Bailey Pinneau ist die einzige welche die Endlänge mit dem Mittelwert von -1,03 cm, der Standardabweichung 3,3cm und der Spannweite von -8,69 cm bis 3,3 cm, unterschätzt.

Bei den Männern überschätzen alle Methoden der Endlängenprognose.

Am deutlichsten ist die Überschätzung bei der RWT Methode mit einem Mittelwert von 3,35 cm der Standardabweichung von 5,11 cm und einer Spannweite von -5,98 cm bis 8,43 cm. Der Unterschied der Fehlerdifferenz zum Wert 0 ist mit einem p-Wert von 0,000 hoch signifikant.

Mit einem Mittelwert von 1,81 cm der Standardabweichung von 3,91 cm und einer Spannweite von -4,59 cm bis 14,61 cm erzielte die Methode nach Bailey Pinneau bei Männern die besten Ergebnisse.

Die zwei Methoden nach Tanner und Whitehouse liefern ähnliche Ergebnisse, wobei die TW2\_RUS etwas näher an den erreichten Endlängen liegt.

## **Diskussion**

Überraschenderweise zeigte sich, dass alle Methoden außer der Methode nach Bailey Pinneau bei Mädchen die Endlänge überschätzen, obwohl durch die säkulare Akzeleration und das Alter der Methoden das Gegenteil anzunehmen wäre.

Diese Ergebnisse sind natürlich unter dem Vorbehalt der geringen Fallzahlen zu interpretieren, und weitere Studien wären nötig, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

# **Abstract**

## **Background and Objective**

The aim of this retrospective analysis was to examine the precision of four different height prediction methods (Tanner-Whitehouse-II2-RUS, Tanner-Whitehouse-II2-20bones, Bailey-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen) to evaluate the best method for both the female and male group.

There have been several studies to evaluate the prognostic value of these models in other countries, however most of them with small study populations.

## **Patients and Methods**

We evaluated the data of 384 persons who had received a final height prediction at the tertiary care center LKH-Leoben from 1980-1990. We invited 180 persons by phone, 30 male and 20 female joined our study.

Height of these individuals was re – assessed by the Harpenden Stadiometer.

We compared the results of the mean error (predicted final height – measured final height) by single-sided t-test

## **Results**

For girls the Tanner Whitehouse 2 - RUS method showed the best results with a mean error of 0,53 cm, STD 3,47 cm, range -4,84 cm to 8,4 cm. The difference to 0 was not significant.

The Tanner Whitehouse 2 - 20 bones method showed similar results.

In the female group the Bailey Pinneau method was the only one tending to underestimate the final height with a mean error of -1,03 cm, STD 3,3 cm, range -8,69 cm to 3,3 cm. Again, the difference to 0 was not significant.

For boys, methods significantly overestimate the final height.

The Bailey Pinneau method seems to be the best final height prediction method for male individuals with a mean error of 1,81 cm, STD 3,91 cm, range -4,59 cm to 14,61 cm, and significant difference to 0.

## **Conclusion**

Regarding that all methods were created in the 1960s to 1970s and regarding the well - known secular acceleration, we expected all methods to underestimate the final height.

Surprisingly, we found that all methods except the Bailey Pinneau method in the female group overestimate the final height.

Like other Studies, our findings are limited by a relatively small number of individuals enrolled. To confirm our results, large-scale studies are desirable.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract .....	v
Inhaltsverzeichnis .....	vii
Abbildungsverzeichnis .....	viii
Tabellenverzeichnis .....	ix
1 Allgemeiner Teil .....	1
1.1 Entwicklung und Wachstum .....	1
1.1.1 Definition von Wachstum Entwicklung .....	1
1.1.2 Knochenentwicklung .....	1
1.1.2.1 Desmale Osteogenese .....	1
1.1.2.2 Enchondrale Osteogenese .....	5
1.1.2.3 Entwicklung des Handskelettes .....	8
1.1.3 Einflüsse auf das Wachstum .....	9
1.1.3.1 endogene Faktoren .....	9
1.1.3.1.1 Wachstumshormon (Somatotrope Hormon, STH) und IGF 1 ..	9
1.1.3.1.2 Glucocorticoide .....	10
1.1.3.1.3 Hormone der Schilddrüse: T3, T4 .....	11
1.1.3.1.4 Östrogene .....	12
1.1.3.1.5 Androgene .....	13
1.1.3.1.6 Vitamin D .....	13
1.1.3.1.7 Leptin .....	14
1.1.3.2 exogene Faktoren .....	15
1.1.4 Säkulare Akzeleration .....	16
1.2 Messen .....	19
1.2.1 Definition von Wachstumskriterien .....	19
2 Material und Methoden .....	22
2.1 Skeletalterbestimmung .....	22
2.1.1 Methode nach Greulich und Pyle .....	22
2.1.2 Methode nach Tanner und Whitehouse .....	23
2.2 Endlängenprognosemodelle .....	25
2.2.1 Methode nach Tanner Whitehouse .....	25
2.2.2 Methode nach Bailey und Pinneau .....	27
2.2.3 Methode nach Roche-Wainer-Thissen .....	28
2.3 Diagnostische Verwendbarkeit des Röntgenbildes der linken Hand .....	30
2.4 Auswahl der Patienten .....	31
2.5 Daten und Statistik .....	32
3 Ergebnisse – Resultate .....	33
3.1 Studienpopulation .....	33
3.2 Demographische Daten .....	34
3.3 Methode nach Roche Wainer Thissen (RWT) .....	35
3.4 Methode nach Bailey und Pinneau (BP) .....	39
3.5 Methode nach Tanner Whitehouse mit der Skeletalterbestimmung TW2 20bones-Score .....	43
3.6 Methode nach Tanner Whitehouse mit der Skeletalterbestimmung TW2 RUS-Score .....	47
4 Diskussion .....	51
5 Literaturverzeichnis .....	55
6 Lebenslauf .....	64

# Abbildungsverzeichnis

## Abbildung 1: elektronenmikroskopische Aufnahme

Hunziker EB, Herrmann W, Schenk RK Hunziker EB, Herrmann W, Schenk RK, Mueller M, Moor H.: Cartilage ultrastructure after high pressure freezing, freeze substitution, and low temperature embedding. I. Chondrocyte ultrastructure--implications for the theories of mineralization and vascular invasion. J Cell Biol. 1984 Jan; 98(1):267-76

..... 3

## Abbildung 2: Osteozyten

Kazuharu Irie, Sadakazu Ejiri, Yasunori Sakakura, Toru Shibui, and Toshihiko Yajima: Matrix Mineralization as a Trigger for Osteocyte Maturation. Journal of Histochemistry & Cytochemistry. Volume 56(6): 561–567, 2008

..... 4

## Abbildung 3: Wachstumsplatte

Nilsson O, Marino R, De Luca F, Phillip M, Baron J. Endocrine regulation of the growth plate. Horm Res.

2005;64(4):157-65. Epub 2005 Oct 4. Review ..... 6

## Abbildung 4: Regelmechanismen

Nilsson O. et al. : Endocrine Regulation of the Growth Plate. Horm Res. 2005;64(4):157-65. Epub 2005

Oct 4..... 14

## Abbildung 5: säkulare Akzeleration

Cardoso H.: Secular Changes in Body Height and Weight of Portuguese Boys Over One Century. American

Journal of human biology 20:270–277 (2008)..... 17

## Abbildung 6: säkulare Akzeleration

Cardoso H.: Secular Changes in Body Height and Weight of Portuguese Boys Over One Century. American

Journal of human biology 20:270–277 (2008) ..... 17

## Abbildung 7: Säkulare Akzeleration

ANNI LARNKJÆRI, STINE ATTRUP SCHRØDER1, IDA MARIA SCHMIDT2, MARIANNE HØRBY

JØRGENSEN2 & KIM FLEISCHER MICHAELSEN1,2: Secular change in adult stature has come to a halt

in northern Europe and Italy. Acta Pædiatrica, 2006; 95: 754\_755 ..... 18

Abbildung 8: Harpenden Stadiometer ..... 20

Abbildung 9: TW 2 Methode ..... 26

Abbildung 10: BP Methode..... 27

Abbildung 11: RWT Methode ..... 28

Abbildung 12: Studienpopulation ..... 33

Abbildung 13: RWT\_Alter ..... 35

Abbildung 14: RWT\_Körpergröße ..... 36

Abbildung 15: RWT\_Gewicht ..... 37

Abbildung 16: RWT\_Fehlerdifferenz ..... 38

Abbildung 17: BP\_Alter ..... 39

Abbildung 18: BP\_Größe ..... 40

Abbildung 19: BP\_Gewicht..... 41

Abbildung 20: BP\_Fehlerdifferenz..... 42

Abbildung 21: TW2-20bones\_Alter..... 43

Abbildung 22: TW2-20bones\_Größe ..... 44

Abbildung 23: TW2-20bones\_Gewicht ..... 45

Abbildung 24: TW2-20bones\_Fehlerdifferenz ..... 46

Abbildung 25: TW2-RUS\_Alter ..... 47

Abbildung 26: TW2-RUS\_Größe ..... 48

Abbildung 27: TW2-RUS\_Gewicht ..... 49

Abbildung 28: TW2-RUS\_Fehlerdifferenz ..... 50

Abbildung 29: Fehlerdifferenz weiblich ..... 52

Abbildung 30: Fehlerdifferenz männlich ..... 53

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: RWT Methode .....	29
Tabelle 2: Demographische Parameter weiblich .....	34
Tabelle 3: Demographische Parameter männlich.....	34
Tabelle 4: RWT_Alter .....	35
Tabelle 5: RWT_Körpergröße .....	36
Tabelle 6: RWT_Gewicht .....	37
Tabelle 7: RWT_Fehlerdifferenz.....	38
Tabelle 8: BP_Alter .....	39
Tabelle 9: BP_Größe.....	40
Tabelle 10: BP_Gewicht.....	41
Tabelle 11: BP_Fehlerdifferenz .....	42
Tabelle 12: TW2-20bones_Alter .....	43
Tabelle 13: TW2-20bones_Größe .....	44
Tabelle 14: TW2-20bones_Gewicht .....	45
Tabelle 15: TW2-20bones_Fehlerdifferenz .....	46
Tabelle 16: TW2-RUS_Alter .....	47
Tabelle 17: TW2-RUS_Größe .....	48
Tabelle 18: TW2-RUS_Gewicht .....	49
Tabelle 19: TW2-RUS_Fehlerdifferenz .....	50
Tabelle 20: Fehlerdifferenz weiblich .....	52
Tabelle 21: Fehlerdifferenz männlich .....	53

# **1 Allgemeiner Teil**

## **1.1 Entwicklung und Wachstum**

### **1.1.1 Definition von Wachstum Entwicklung**

Unter den Begriff der körperlichen Entwicklung fasst man die Summe von Wachstumsvorgängen sowie die Differenzierung von Organen und Geweben zusammen. Entwicklungsprozesse kann man im gesamten Leben beobachten, und das augenscheinlichste Merkmal ist das Phänomen Wachstum.

Nach der Definition von Bertalanffy sind als Wachstum alle Veränderungen eines lebenden Systems anzusehen, die als Größenänderung messbar sind.

Positivwachstum ist durch Hypertrophie (Vergrößerung der Einzelzelle) sowie Proliferation (physiologische Zellvermehrung) gekennzeichnet.<sup>1</sup>

Reifung fasst die funktionellen Differenzierungen zusammen, die durch die motorische und psychische Entwicklung eine Anpassung des Kindes an die Umwelt ermöglichen.<sup>2</sup>

### **1.1.2 Knochenentwicklung**

Grundsätzlich entstehen Knochen aus Mesenchym, dabei unterscheidet man die desmale und die endo- oder enchondrale Osteogenese.

#### **1.1.2.1 Desmale Osteogenese**

Durch die desmale Osteogenese entstehen Knochen der Schädelkalotte (ausgehend von Ossifikationszentren), des Gesichtes und Abschnitte der Klavikula, sowie die perichondrale Knochenmanschette an den knorpelig angelegten langen Skelettelementen.

Die Entwicklung des Schädeldaches, ausgehend von Ossifikationszentren, setzt um die 8. Embryonalwoche ein, und ist zur Geburt noch nicht abgeschlossen (offene Schädelnähte und Fontanellen).

Das Wachstum erfolgt einerseits durch die eigenständigen Knochenbildungszentren innerhalb der Nähte, andererseits aber auch durch appositionellen Anbau, meist an den konvexen Flächen bei gleichzeitiger Resorption durch Osteoklasten an der konkaven, gegenüberliegenden Seite.<sup>1</sup> Bei der desmalen Osteogenese verdichtet sich zuerst das Mesenchym zu einer gefäßreichen Zone mit Hypertrophie der Zellen. Die kollagenreiche Extrazellulärmatrix hebt sich durch stärkere Eosinophilie vom umgebenden Gewebe ab. Die Mesenchymzellen differenzieren sich zu Osteoblasten die Osteoid bilden welches mineralisiert wird.

Durch Fortsetzen des Vorganges bei vermehrter Produktion von Extrazellulärmatrix entstehen primäre Spongiosatrabekel, die durch Apposition wachsen.

Dabei werden Osteoblasten in der Extrazellulärmatrix eingeschlossen, wobei sich deren Morphologie typischerweise verändert.<sup>1</sup>

Kurz nach dem Einschluss erscheinen Osteoblasten noch plump mit großen rauen ER und gut ausgeprägten Golgi Apparat, sie werden als unreife Osteozyten bezeichnet.

Nach weiterem Eindringen in die Knochenmatrix, reduzieren die Zellen die Anzahl der Organellen, und werden dann als reife Osteozyten bezeichnet.

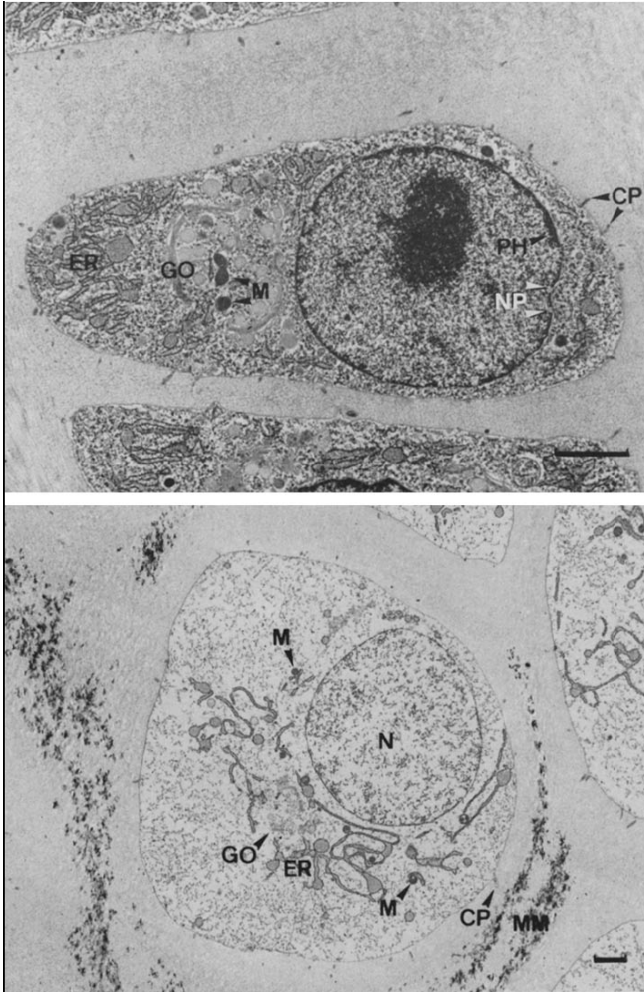


Abbildung oben:  
elektronenmikroskopische Aufnahme eines proliferierenden Chondrozyten. Die elliptische Zellform und die Zellbestandteile sind gut erhalten und dargestellt.

NP: Kernporen  
CP: Zellfortsätze  
PH: Heterochromatin  
GO: Golgi Apparat  
M: Mitochondrien

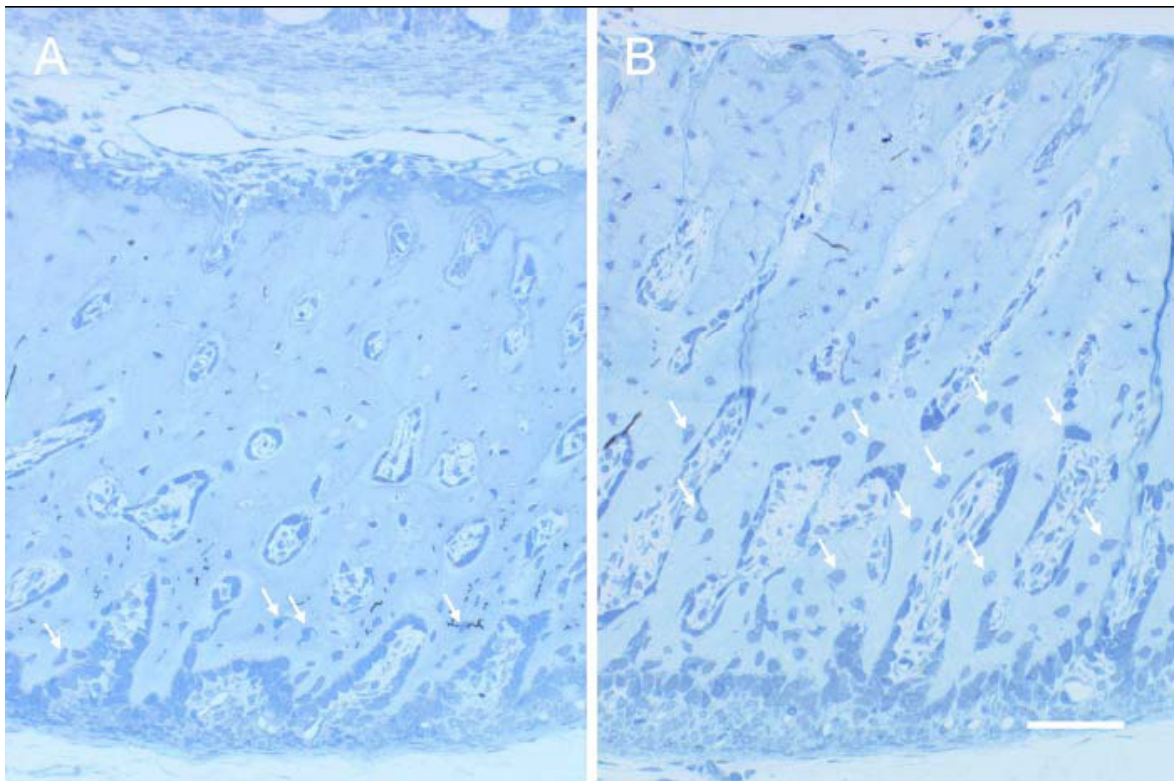
Abbildung unten:  
elektronenmikroskopische Aufnahme eines hypertrophen Chondrozyten tief in der mineralisierten Zone. Die Zelle erscheint kugelig und scharf begrenzt.

Die Zellbestandteile sind gut erkennbar.

N: Zellkern  
GO: Golgi Apparat  
ER: Raues Endoplasmatisches Retikulum  
M: Mitochondrien  
MM: Mineralisierte Extrazellulärmatrix

**Abbildung 1: elektronenmikroskopische Aufnahme**

Der Haupttrigger der Differenzierung zu reifen Osteoblasten, scheint der Mineralisierungsgrad der Extrazellulärmatrix zu sein, wobei der Mechanismus zum Erkennen des Mineralisierungsgrades noch unklar ist.<sup>3</sup>



**Abbildung 2: Osteozyten**

Abbildung A: Unreife, plumpe Osteozyten sind nur nahe dem Periost zu finden (Kontrollgruppe der Studie).  
 Abbildung B: bei diesen Mäusen wurde die Mineralisierung der Extrazellulärmatrix blockiert, und so sind unreife Osteozyten in allen Knochenabschnitten zu finden.

Auch die hypoxischen Bedingungen in der mineralisierten Knochenmatrix scheinen die Differenzierung zu fördern.<sup>4</sup>

Einen Einfluss auf die Differenzierung der Osteozyten, soll weiters die, durch den Fluss von Flüssigkeit durch das lakuno-kanikuläre- System bedingte Scherspannung haben.

Grundsätzlich sollen sich die Mechanismen in der mineralisierten Extrazellulärmatrix signifikant von der nichtmineralisierten Matrix unterscheiden, und so zu einer Alteration von Genen der Osteozyten führen.<sup>5 6 7</sup>

### 1.1.2.2 Enchondrale Osteogenese

Bei der enchondralen Osteogenese bildet sich zuerst ein hyalin-knorpeliges Primordialskelett aus Mesenchym. Danach folgt als erster Schritt die perichondrale Osteogenese mit der Entwicklung einer perichondralen Knochenmanschette. Als zweiten Schritt kommt es zur enchondralen Osteogenese in der Diaphyse mit der Bildung eines primären Knochenkerns und Ausbildung der metaphysären Wachstumszonen. Dann folgt schließlich die enchondrale Osteogenese der Epiphysen mit der Entwicklung von sekundären Knochenkernen.<sup>1</sup>

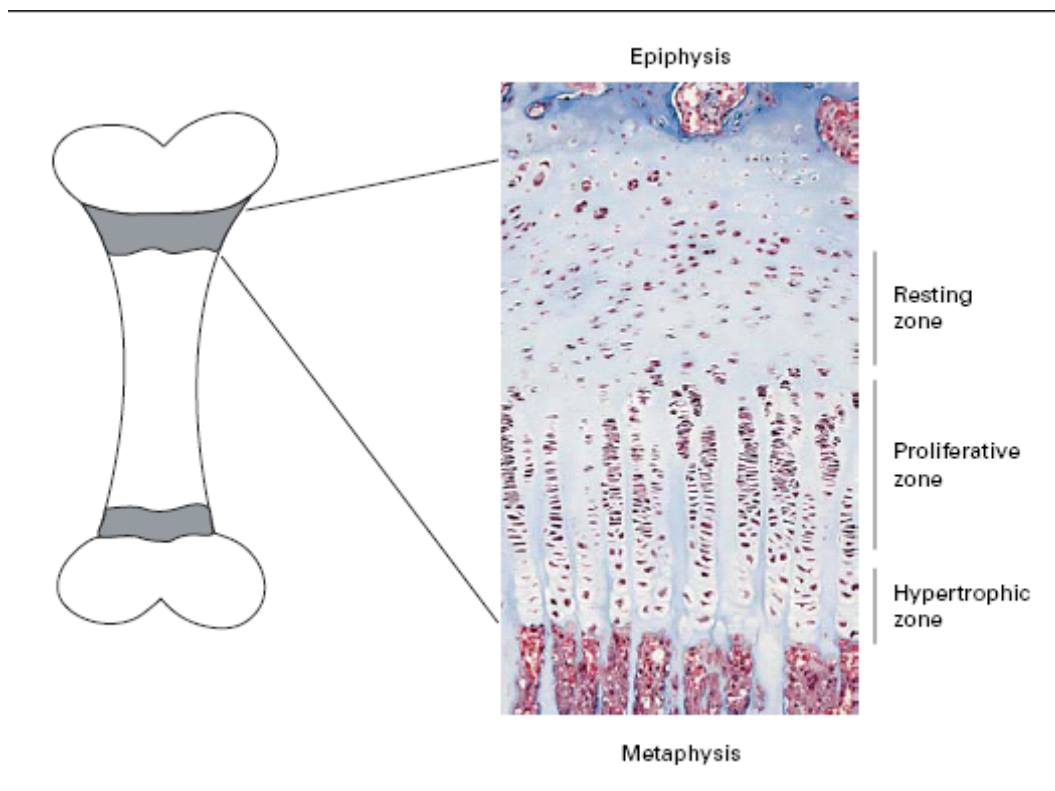
Ein sich entwickelnder Röhrenknochen besteht demnach aus Diaphyse, Metaphyse und Epiphyse, wobei die beiden letzteren durch die Wachstumsplatte (Wachstumsfuge, Epiphysenfuge) voneinander getrennt werden.

Die Wachstumsplatte wird vom Perichondrium manschettenartig umschlossen und bildet so die Struktur des perichondralen Ringes von La Croix. Dieser übt eine wichtige Haltefunktion zwischen dem epiphysären Knorpel dem metaphysären Knochen und dem Periost, vor allem gegen Scherkräfte aus.

In der Peripherie der Wachstumsplatte liegt weiters der Ranviersche Schnürring, der eine Reservezone an Chondrozyten für das zirkuläre Breitenwachstum des Knochens darstellt.<sup>8</sup>

Die Wachstumsplatte selbst ist in verschiedenen Schichten aufgebaut die unter Fusion zum endochondralen Wachstum führen.<sup>9 10 11 12 13 14</sup>

Funktionell kann man die Wachstumsplatte in folgende drei Abschnitte gliedern: die Ruhezone, die Proliferationszone und die Hypertrophie/Blasenknorpelzone.



**Abbildung 3: Wachstumsplatte**

Die Zellen der Ruhezone dienen als „Nachschub“ für die Proliferationszone, und sind nicht direkt am Längenwachstum beteiligt.<sup>10 15</sup>

Die mitotische Zellteilung findet in der Proliferationszone statt, wobei die Zellteilungsachse in Längsrichtung des Skelettelementes liegt, und es so durch gleichartiges Verhalten der Zellen zur Säulenbildung kommt.

Die Zellsäulen werden durch transversale Septen, die einen hohen Gehalt von Typ-2-Kollagen vorweisen, voneinander getrennt.

Je höher die mitotische Zellteilung ist, desto mehr Zellen liegen innerhalb einer Säule (10-20), und umso größer ist das physiologische Wachstum.<sup>16</sup>

Die Proliferationszone besteht zu einem Drittel aus Knorpelzellen und zu zwei Drittel aus Extrazellulärmatrix. Durch Zellproliferation sowie Zunahme der territorialen Extrazellulärmatrix in den transversalen Septen trägt sie zum Längenwachstum bei.

Im metaphysären Anteil der Proliferationszone verlieren die Knorpelzellen ihre Fähigkeit zur Teilung, und nehmen an Größe zu.

Dies ist der Beginn der Zone des Blasenknorpels.

Die Funktion dieser Zone ist einerseits die Produktion von Extrazellulärmatrix und andererseits das Wachstum durch Zellexpansion.<sup>9 10 11 12 17 18 19 20 21</sup>

Das Längenwachstum der langen Skelettelemente beruht hauptsächlich auf der Volumenzunahme der Knorpelzelle innerhalb der Blasenknorpelzone.

Die Knorpelzelle nimmt innerhalb der Säule das 6 bis 10-fache an Volumen zu, eine Folge des gesteigerten Metabolismus der Zelle.

Der hypertrophierte Chondrozyt besitzt zahlreiche Mitochondrien, einen großen Golgi Apparat und reichlich Raues Endoplasmatisches Retikulum.

Er bildet neben Typ-II-Kollagen auch Typ-X-Kollagen sowie den „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF), und bereitet so die Kalzifikation der Extrazellulärmatrix vor.<sup>22 23 24 25</sup>

Heute geht man davon aus, dass die letzten differenzierten Chondrozyten durch Apoptose anstatt durch Degeneration zugrunde gehen, und sich nicht zu Osteoblasten weiterentwickeln.<sup>14</sup>

Ausschließlich entlang der longitudinalen Septen wird ausgehend von Matrixvesikeln die Extrazellulärmatrix mineralisiert, und dient so als Leitstruktur für einsprossende Gefäße und deren Schutz vor mechanischen Einflüssen.<sup>22 26</sup>

Die Blutversorgung der Wachstumsplatte erfolgt durch die Gefäße der Epiphyse, und durch Gefäße der Metaphyse, die in die Zone der hypertrophen Knorpelzellen einspießen.<sup>27 28 29 30</sup>

Die Ruhezone und metaphysär gelegene Teile der Blasenknorpelzone werden durch Diffusion aus Gefäßen der Epiphyse versorgt, während die restlichen hypertrophen Knorpelzellen in den Lakunen durch Diffusion der Gefäße der Metaphyse ernährt werden, wobei es physiologisch einen Shunt beider Systeme nur beim Wachstumsfugenschluss gibt.<sup>31 14 32 33 34</sup>

Die fenestrierten Kapillaren dringen in den bereits geöffneten Lakunen bis zur letzten Zelle der Blasenknorpelsäule vor, dort treten durch die Kapillarwand Monozyten aus und phagozytieren als Makrophagen die nicht mineralisierten transversalen Septen der Extrazellulärmatrix.

Auch ein großer Teil der mineralisierten interterritorialen Extrazellulärmatrix der longitudinalen Septen wird durch Chondroklasten abgebaut, wodurch Raum für neu zu bildenden Knochen und das Gefäßnetz geschaffen wird.

Durch Anlagerung von Osteoblasten an den Resten der longitudinalen Septen, die ossäre Extrazellulärmatrix bilden entstehen primäre Spongiosatrabekel.

Jene haben somit einen Kern aus mineralisierter Extrazellulärmatrix der Knorpelzellen, der von Geflechtknochen umhüllt ist.

Zwischen den Trabekeln liegt die primäre Markhöhle aus gefäßreichen Bindegewebe, die sich nach Einsetzen der medullären Blutbildung (fünftes Fetalmonat) zur sekundären Markhöhle umwandelt.

Die primären Trabekel werden schlussendlich abgebaut, und durch sekundäre Spongiosatrabekel, die den Lamellenknochen aufbauen, ersetzt.<sup>1</sup>

### **1.1.2.3 Entwicklung des Handskelettes**

Ab der fünften Schwangerschaftswoche sind die Extremitätenknospen, die aus einem mesenchymalen Kern und einer ektodermalen Hülle bestehen, erkennbar.

Ab der sechsten Schwangerschaftswoche verdichtet sich das Mesenchym des Kernes und erste hyaline Knorpelanlagen werden sichtbar.

In der 12. Woche sind primäre Knochenkerne in allen langen Röhrenknochen vorhanden und es beginnt das Stadium der enchondralen Ossifikation.<sup>35 36</sup>

Das Auftreten der Knochenkerne und der Grad ihrer Ausbildung wird bei den verschiedenen Skeletalterbestimmungsmethoden verwendet, wobei die Entwicklung der Carpalknochen einer größeren Schwankungsbreite unterliegt, als die Entwicklung der Metacarpalia und der Phalangen.

Die Knochenbildung der Diaphysen der Mittelhandknochen beginnt in der 9. Fetalwoche, an den Phalangen der Finger im 3. Fetalmonat.

An den Metacarpalia (distale Epiphyse) treten die ersten Knochenkerne im 2.-3. Lebensjahr auf, an den Phalangen (proximale Epiphyse) im 1.-3. Lebensjahr.

Die ersten im Röntgenbild erkennbaren Knochenkerne der Handwurzelknochen treten im Os capitatum 1.-6. Monat und im Os hamatum 0.-7. Monat auf.

Meist erscheinen die nächsten Knochenkerne in der Reihenfolge: distale Radiusepiphyse 8.-16. Monat, Os triquetrum 5.-38. Monat, Os lunatum 25.-65. Monat, Os scaphoideum 44.-75. Monat, und als letztes verknöchert das Os pisiforme im 8.-12. Lebensjahr.<sup>1</sup>

## 1.1.3 Einflüsse auf das Wachstum

### 1.1.3.1 endogene Faktoren

Endogene Faktoren sind der genetisch bedingte Bauplan des Skelettes und die Einflüsse von Hormonen und Vitaminen auf das Wachstum.

Das Längenwachstum erfolgt grundsätzlich in der Wachstumsfuge, und ist mit deren Schluss beendet.

Die bedingte Abnahme der Wachstumpplattenfunktion ist auf Regelmechanismen innerhalb der Fuge zurückzuführen.

Es scheint, dass die Stammzellen innerhalb der Ruhezone eine eingeschränkte Proliferationsrate haben, und nachdem diese erschöpft ist kommt es zum Wachstumsfugenschluss.<sup>37 38</sup>

Längenwachstum unterliegt komplexen Regelmechanismen, und optimales Wachstum erfolgt nur bei gesunden, gut ernährten Kindern.

Unterernährung führt zu einem Absinken der Sekretion von „insulin like growth faktor“ (IGF-1) und der Schilddrüsenhormone, wogegen Gukokorticoide vermehrt sezerniert werden, und dies zu einer Verlangsamung des Wachstums führt.

#### 1.1.3.1.1 *Wachstumshormon (Somatotrope Hormon, STH) und IGF 1*

Das Wachstumshormon (Somatotrope Hormon, STH) und die „insulin like growth factors“ (IGF-1 und IGF-2) sind sehr potente Stimulatoren des Größenwachstums.

Die Folgen eines STH produzierenden Adenom von somatotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens manifestiert sich bei Personen vor der Pubertät in einem Riesenwuchs (Gigantismus), und nach der Pubertät in einer Akromegalie. Der hypophysäre Kleinwuchs wird durch Defekte in der STH Sekretion verursacht, wie zum Beispiel bei einer allgemeinen Hypophyseninsuffizienz.

Durch eine Substitution mit einem biosynthetischen STH ist bei diesen Patienten ein Wachstum bis zur „Normalgröße“ zu erreichen.<sup>39 40</sup>

Die Somatomedin Hypothese postulierte, das STH das Längenwachstum über die direkte Stimulation der Ausschüttung des IGF-1 aus der Leber, positiv beeinflusst. Im Tierversuch zeigte sich bei Ratten, bei denen Leberspezifisch das IGF-1 gehemmt wurde, dass dies keinen Einfluss auf das Wachstum hatte.

Es scheint, dass bei diesen Mäusen eine Veränderung im „IGF-binding protein“ zu bioaktiven IGF-Levels führte.<sup>41</sup>

Auch bei Mutationen, die zu einer Inaktivierung des STH Rezeptors führen, kann durch vermehrte Sekretion von IGF das Wachstum signifikant stimuliert werden.<sup>42</sup>

<sup>43</sup>

STH und IGF-1 stimuliert das Wachstum auch direkt, durch lokale Wirkung an der Wachstumsplatte.

Bei Infiltration von STH in die Wachstumsfuge konnte eine Akzeleration der Wachstumsgeschwindigkeit festgestellt werden.<sup>44</sup>

So postuliert die duale Hypothese, dass STH einerseits lokal an der Wachstumsplatte über Stimulation der ruhenden Chondrozyten wirkt, und andererseits die IGF Sekretion fördert, die ihrerseits die Proliferation von Chondrozyten der Proliferationszone fördert.

Weiters zeigte sich, dass STH und IGF-1 einen positiven Effekt auf die Entwicklung von Chondrozyten der Ruhe- und den Hypertrophen Zone haben.<sup>45 46</sup>

<sup>47 48</sup>

### **1.1.3.1.2 Glucocorticoide**

Die physiologische Wirkungsweise der Glucocorticoide ist sehr komplex und unterschiedlich.

In der Klinik werden synthetische Corticoide häufig wegen ihrer entzündungshemmenden Wirkung verwendet.

Verabreichung von hohen Dosen über längere Zeiträume führt bei Kindern zu einer Wachstumsstörung.

In Studien zeigte sich, dass es bei Ratten und Hasen, bei systemischer Gabe von Corticoiden, zu einer Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit durch die Hemmung der Proliferation von Chondrozyten, kam.

Zusätzlich stimulieren Corticoide die Apoptose der Chondrozyten der Wachstumsplatte, und sie haben auch einen direkten Effekt, vermittelt über einen Glucocorticoidrezeptor der an Chondrozyten expremiert ist.<sup>38 49 50</sup>

So hemmt die Infiltration von Dexamethason in die Wachstumsfuge das Längenwachstum des Knochens.

Diese lokalen Effekte könnten im Zusammenhang mit einer Veränderung im IGF-1 System stehen, da eine kurze systemische Behandlung zu einer Verminderung der IGF Sekretion in der Wachstumsfuge führt.

Eine lang andauernde systemische Verabreichung von Corticoiden, führt zu einer reflektorisch verstärkten IGF Sekretion, und einer vermehrten Expremierung von STH Rezeptoren an Chondrozyten, ohne jedoch das Längenwachstum positiv zu beeinflussen. <sup>51 52 53 54</sup>

Nach dem Beenden einer wachstumshemmenden Corticoidbehandlung kann man das Aufholwachstum (engl. catch-up growth) beobachten, das wesentlich durch Mechanismen innerhalb der Wachstumsfuge bedingt ist. <sup>38 55</sup>

#### **1.1.3.1.3 Hormone der Schilddrüse: T3, T4**

Die Schilddrüsenhormone mit ihrem positiven Effekt auf das Längenwachstum sind für die Reifung des Skelettes unerlässlich.

So führt eine Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) zu einer Verlangsamung der Wachstumsgeschwindigkeit und der enchondralen Ossifikation, während eine Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) beide Prozesse beschleunigt. <sup>56 57</sup>

Bei hypothyreoten Tieren zeigte sich eine Verringerung der Höhe der Proliferations- und der Hypertrophiezone, eine verringerte Chondrozytenproliferation, eine Abnahme der Vaskularisierung und ein gestörter Zellsäulenaufbau. <sup>58</sup>

Die lokalen Effekte auf die Wachstumsfuge bei direkter Einbringung von Schilddrüsenhormonen ist Längenwachstum, mit größtem Einfluss auf die Hypertrophiezone.

Chondrozyten der Wachstumsfuge expremieren an ihrer Oberfläche spezifische Rezeptoren, TR- $\alpha$ 1, TR- $\alpha$ 2 und TR- $\beta$ 1.

Es zeigte sich im Tierversuch bei Mäusen, und bei Patienten mit Gendefekten, dass der Ausfall des TR- $\alpha$  Rezeptors größeren negativen Einfluss auf das Wachstum, als der Ausfall des TR- $\beta$  Rezeptors hat. <sup>59 60</sup>

Schilddrüsenhormone haben auch einen STH und IGE-1 vermittelten Einfluss auf die Wachstumsfuge.

Bei hypothyreoten Mäusen waren auch die STH und IGF Level erniedrigt. Durch Substitution von STH konnte das Längenwachstum verbessert, aber nicht normalisiert werden. <sup>61</sup>

#### **1.1.3.1.4 Östrogene**

Eine zu frühe Östrogensekretion äußert sich bei Mädchen in einer Pubertas praecox vera, und führt zu einer beschleunigten Knochenreifung mit frühem Wachstumsfugenschluss, und geringerer Endlänge.

Im Gegensatz dazu führt eine verzögerte oder verringerte Östrogensekretion zu einem verlangsamten Wachstumsfugenschluss, und somit zu einem länger andauernden Skelettwachstum.

Die Erkenntnisse der Regelmechanismen des Östrogens auf das Wachstum wurden aufgrund eines Mannes mit einer Östrogen Resistenz wegen einer Mutation eines Östrogenrezeptors, und aufgrund der Entdeckung von Erwachsenen und Kindern mit einer Östrogensekretionsstörung wegen einer Mutation in einem Aromatase-Gen, erlangt.

Diese Patienten zeigten normales Wachstum bis zur Pubertät, doch wegen des fehlenden Wachstumsfugenschlusses persistierte das Längenwachstums bis ins Erwachsenenalter, und führte zu einem Großwuchs.<sup>62 63</sup>

Im Allgemeinen geht man davon aus, dass der Wachstumsfugenschluss mit der Erschöpfung der Proliferationskapazität der Chondrozyten einhergeht, und das Östrogen diesen Prozess beschleunigt.

Östrogen kann daher nicht zu einem abrupten Fugenschluss führen, sondern dieser Effekt tritt oft erst nach Jahren auf.<sup>34</sup>

Während der Pubertät bedingt der gonadotropin - vermittelte Anstieg der Sexualhormone (Östrogene und Androgene) den Pubertätswachstumsspur, der hauptsächlich von Östrogen ausgelöst wird, da er bei Patienten mit einer Mutation am Aromatasegen nicht stattfindet.

Weiters weist der Pubertätswachstumsspur auch eine höhere Korrelation mit dem Anstieg des Östrogenspiegels, als mit dem Anstieg des Androgenspiegels vor.<sup>64</sup>  
<sup>65</sup>

In diesem Zusammenhang steht, dass eine Gabe von niedrig dosiertem Östrogen, oder die Gabe eines Aromatase Inhibitors das Wachstum bei präpubertären Buben und Mädchen erhöhen kann.<sup>66 67</sup>

Der größte positive Einfluss von Östrogen auf die Wachstumsfuge dürfte indirekt über die STH-IGF- Achse erfolgen, zusätzlich hat Östrogen auch einen direkten Einfluss auf die Entwicklung der Chondrozyten der Wachstumsplatte.<sup>64</sup>

#### **1.1.3.1.5 Androgene**

Androgene (Testosteron, Dihydro-Testosteron) haben so wie Östrogene Einfluss auf den Pubertätswachstumsspur.

Lokale Effekte scheinen durch das Enzym Aromatase bedingt zu sein, das die Androgene in Östrogene umwandelt, und welches auch in der Wachstumsfuge zu finden ist.<sup>68</sup>

Androgene haben aber auch einen direkt positiven Einfluss auf das Längenwachstum.

Bei Knaben stimuliert Dihydrotestosteron das Wachstum, wobei dieser Effekt nicht mit einem Anstieg von STH oder IGF-1 zusammenhängt.<sup>69</sup>

Androgene wirken in der Wachstumsfuge an einem Androgen Rezeptor der an Chondrozyten expremiert wird.

So bewirkt die direkte Infiltration von Dihydrotestosteron oder Testosteron in die Wachstumsfuge, die vermehrte Proliferation von Chondrozyten und eine vermehrte Proteglycansynthese.<sup>70 71</sup>

#### **1.1.3.1.6 Vitamin D**

Bei Menschen und Säugetieren verursacht ein Vitamin-D-Mangel typische Veränderungen die als Rachitis bezeichnet werden.

Eine verminderte Zufuhr, wie bei Zöliakie, ist eher selten. Häufig hingegen, vor allem im Winter und Frühjahr, ist eine ungenügende Umwandlung von Provitaminen in der Haut, infolge eines Mangels an Sonnenlicht.<sup>72</sup>

An der Wachstumsplatte kommt es unter Vitamin-D-Mangel zu einer Vergrößerung der Hypertrophiezone, sowie zu einer mangelhaften Mineralisierung.<sup>73</sup>

Bei Mäusen mit blockiertem Vitamin-D-Rezeptor, kam es zusätzlich zu einer Abnahme der Apoptosen der hypertrophen Chondrozyten, und einer verspäteten Invasion von Blutgefäßen und Osteoblasten.<sup>74</sup>

Obwohl die direkte physiologische Wirkung von Vitamin D bislang unklar ist, führte bei Hühnern eine direkte Einbringung von 24,25-Dihydroxycholecalciferol in die Wachstumsfuge zur Abheilung der Rachitis.<sup>75</sup>

### 1.1.3.1.7 Leptin

Es zeigte sich bei Mäusen, dass die Verabreichung von Leptin zu einem gesteigerten Wachstum führte.

Jedoch zeigten sich bei Menschen mit einem Leptinmangel keine Wachstumsanomalitäten.<sup>76 77 78</sup>

Bei Versuchen an Zellkulturen zeigten sich an Chondrozyten spezifische c-Bindungsproteine für Leptine, die ähnlich wie IGF-Rezeptoren die Proliferation von Chondrozyten steigern.

Neben den indirekten Einflüssen auf das Wachstum über die Appetitsregulierung und seinen metabolischen Regulationen, scheint Leptin auch einen direkten Einfluss auf die Wachstumsfuge zu haben.<sup>79</sup>

Kinder und Jugendliche mit alimentärer Adipositas entwickeln häufig einen in Bezug zur genetischen Zielgröße relativen Großwuchs.

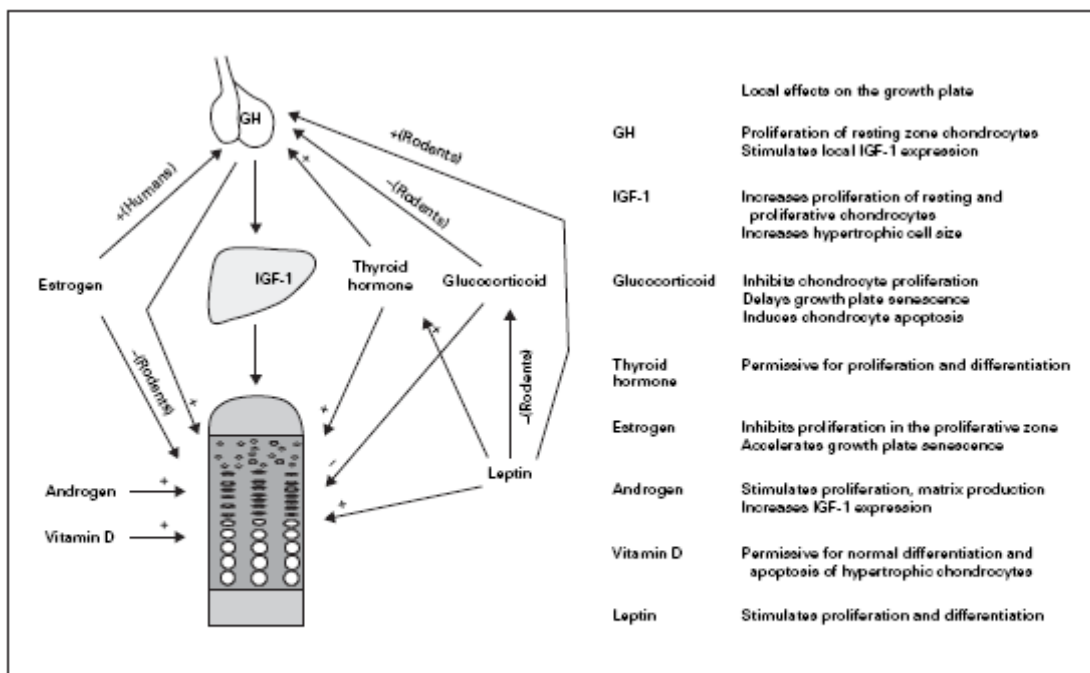


Fig. 2. Endocrine signals that regulates longitudinal bone growth. Arrows indicate direct action on the growth plate and indirect action by modulating other endocrine signals. + = Stimulatory effect; - = inhibitory effect.

Abbildung 4: Regelmechanismen

### 1.1.3.2 exogene Faktoren

Grundsätzlich ist Knochen nach dem Postulat von Roux nach dem Maximum-Minimum-Gesetz, also einem Maximum an Festigkeit bei minimalem Gewicht aufgebaut.

Die Belastung des Skelettsystemes bestehen aus den sich resultierenden Kräften, des Körpergewichtes und der Muskel- und Bandkräfte.

Die Vektorsumme der beiden Kräfte nennt man die Resultierende, der sich nach Pouwels das Kochengewebe folgend anpasst:

- durch Menge und Verteilung des Gewebes
- durch trajektorielle Ausrichtung der Substantia spongiosa

Diese trajektorieell ausgerichteteten Spongiosatrabekel, zeigen den Verlauf von Druck und Zugspannungen an.

Ändert sich die Gestalt eines Knochens, durch Deformation, Fraktur oder durch Eingriffe, so setzen Umbauvorgänge ein, sodass sich die Trabekel wieder entlang der Druck und Zugspannungen ausrichten, um Biegespannungen zu vermeiden.

Durch günstige „Knochenformen“ wird somit die Biegespannung verringert.

Ein weiteres Prinzip ist nach Pouwels die „funktionelle Anpassung des Röhrenknochens durch Längenwachstum“

Im ersten Lebensjahr mit Beginn des Laufens setzt eine Änderung der Beanspruchung der unteren Extremität ein. Die Aufrichtung führt zu einer Verlagerung der Resultierenden nach Medial, und somit zu erhöhter Kompression der Wachstumsplatte in diesem Bereich.

Dies führt zum Längenwachstum und Umbildung der O-Beine des Säuglings zu den physiologischen X-Beinen des Kleinkindes.

Durch diese Umstellung der Beinachse wirkt die Resultierende wieder auf die Mitte der Wachstumsfuge und es herrschen wieder gleichmäßige

Spannungsverteilungen, wodurch das X-Bein durch Längenwachstum wieder die „normale“ Form annimmt.

Ähnliche Umbauvorgänge treten auch bei pathologischen Vorgängen auf. So kann eine andauernden Biegebelastungen, zum Beispiel bei spastischer Zerebralparese durch ungleiche Muskelkräfte zwischen Agonist und Antagonist, zu Deformationen

der Knochen führen. Andererseits können bei ungestörter Biomechanik ausgeprägte Deformitäten durch jene Umbauvorgänge korrigiert werden.<sup>1 80 81</sup>

#### **1.1.4 Säkulare Akzeleration**

In den "modernen" Zivilisations-Gesellschaften wurde in den letzten zweihundert Jahren der Effekt des säkularen Wachstumstrends beobachtet.

Kinder und Jugendliche aller Altersstufen wurden von Generation zu Generation tendenziell immer größer.

Zusätzlich zu dieser Größenzunahme erfolgt auch eine Beschleunigung der körperlichen Entwicklung, mit der Vorverlegung des Eintretens der Pubertät.

Dies zeigte sich vor allem durch das früheren Einsetzen der Menstruation (Menarche), welche heute im Mittel mit 13 Jahren auftritt.

Vor einhundert Jahren war das durchschnittliche Alter für das Einsetzen der Menarche 15 Jahre.

Als Ursache dieser Akzeleration scheinen vor allem die quantitative und qualitative bessere und proteinreichere Ernährung neben den verbesserten hygienischen und sozioökonomischen Lebensbedingungen und die Eindämmung von Infektionskrankheiten eine Rolle zu spielen.<sup>82</sup>

Ein starker einzelner Faktor scheint auch die Trinkmenge an Kuhmilch innerhalb der ersten beiden Lebensjahren zu sein, da die IGF-1 Spiegel mit der getrunkenen Milchmenge korrelieren.<sup>83 84 85</sup>

Es kann natürlich auch eine Umkehr dieses Trends geben, so kam es zum Beispiel während der beiden Weltkriege in Europa in den beteiligten Bevölkerungsgruppen zu einer passageren Dezeleration des Wachstums.

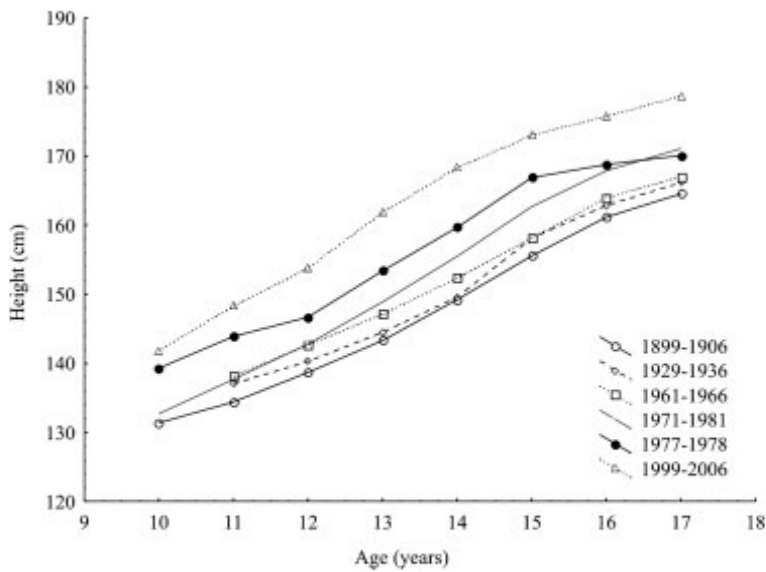


Fig. 1. Secular changes in body height (cm) of *Colégio Militar* boys measured between 1899–1906 and 1999–2006. Data for boys measured in 1977–1978 are from Alves et al. (1980) and for boys measured in 1971–1981 are from Rosa (1983).

Abbildung 5: säkulare Akzeleration

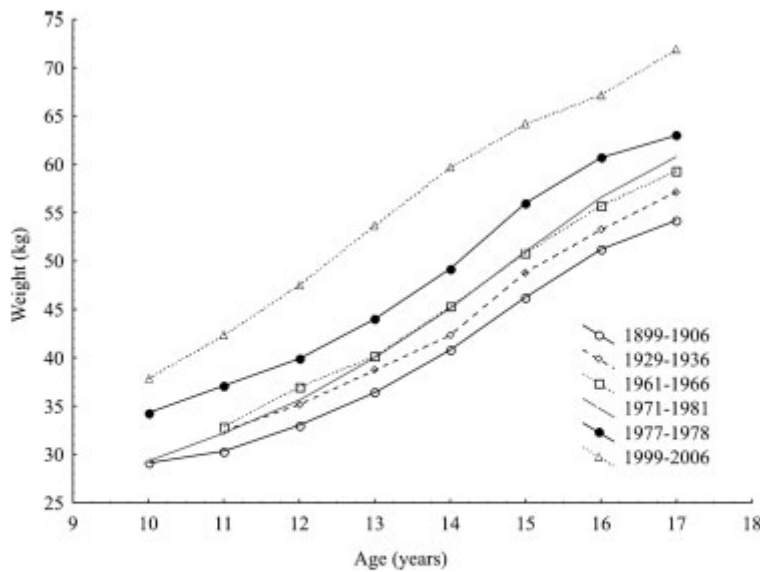


Fig. 2. Secular changes in body weight (kg) of *Colégio Militar* boys measured between 1899–1906 and 1999–2006. Data for boys measured in 1977–1978 are from Alves et al. (1980) and for boys measured in 1971–1981 are from Rosa (1983).

Abbildung 6: säkulare Akzeleration

Jene beiden Graphiken zeigen die säkulare Akzeleration von männlichen Schülern und Studenten einer portugiesischen Militärschule. Die größte Größenzunahme erfolgte ab den 60er Jahren, und dies ist mit den damaligen großen Verbesserungen im sozioökonomischen Bereich in Portugal in Einklang zu bringen.<sup>86</sup>

Ein uneinheitliches Bild zeigt sich in Europa bezüglich der Fortsetzung des Wachstumstrends.

In den Skandinavischen Ländern, den Niederlanden und auch Italien scheint es einen Stopp des säkularen Wachstumstrends zu geben. Die erreichten durchschnittlichen Endlängen bei Männern sind in den nördlichen Ländern 179-181cm und in Italien 174cm.

In den Ländern, Portugal, Spanien und Belgien scheint hingegen diese Entwicklung noch nicht abgeschlossen zu sein.<sup>87</sup>

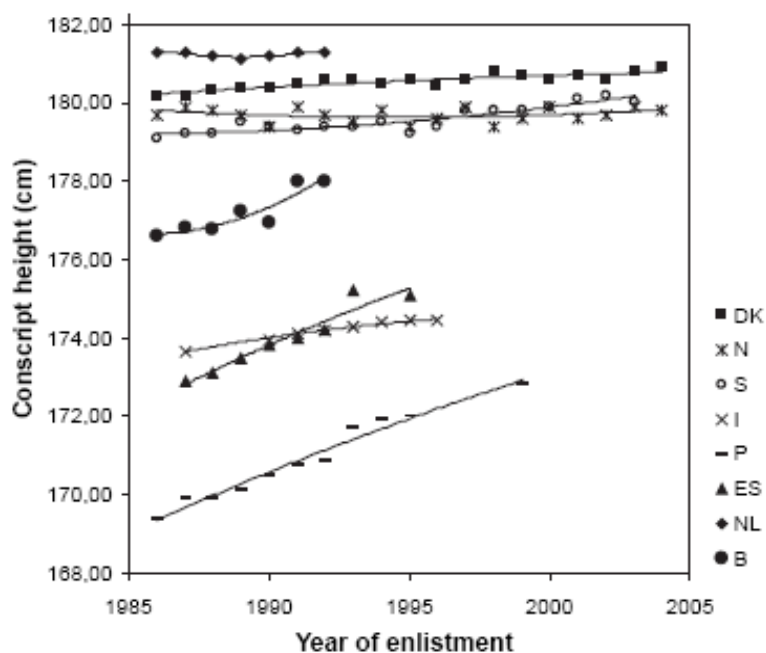


Figure 1. Mean conscript height in eight European countries according to year of enlistment. Previously published data from 1987 to 1990 have been included for comparison. B: Belgium; DK: Denmark; ES: Spain; I: Italy; N: Norway; NL: the Netherlands; P: Portugal; S: Sweden.

Abbildung 7: Säkulare Akzeleration

## 1.2 Messen

### 1.2.1 Definition von Wachstumskriterien

Nachdem die Beurteilung des körperlichen Entwicklungsstandes des Kindes anhand der Körpermaße ein unverzichtbarer Bestandteil jeder kinderärztlichen Untersuchung ist, gibt es standardisierte Messtechniken und repräsentative Normwerte.

Das Körpergewicht des nackten Kindes wird auf 0,1kg genau erfasst.

Der Verlauf der Gewichtszunahme nach der Geburt ist ein wichtiger Indikator für das körperliche Gedeihen eines Kindes. Die Gewichtszunahme ist im ersten Quartal des 1. Lebensjahres besonders hoch 175 bis 200 g/ Woche und nimmt dann auf 20,15,10g pro Tag ab. Die Geschwindigkeit der Gewichtszunahme nimmt bis zum 2-3. Lebensjahr stetig ab, um danach wieder anzusteigen.

Die Körpergröße wird bis zum 3.Lebensjahr liegend, auf 1 mm genau bestimmt.  
(Neonatometer, Messschalen)

Die praktische Vorgangsweise ist jene, dass ein Untersucher den Kopf des Kindes an die obere Begrenzung der Messeinrichtung hält. Der Kopf wird so positioniert, dass die Verbindungslinie zwischen Gehörgang und äußeren Augenwinkel vertikal verläuft.

Der zweite Untersucher streckt den Rumpf und die Beine des Kindes und bringt die Fußsohlen in festen Kontakt mit der unteren Begrenzung des Messgerätes. Nach dem dritten Lebensjahr wird die Körpergröße des Kindes stehend, mit einem standardisierten Messgerät, wie zum Beispiel dem Harpenden Stadiometer, ermittelt.



**Abbildung 8: Harpenden Stadiometer**

Das Harpenden Stadiometer wird in vielen Studien wo die Körpergröße ermittelt werden muss eingesetzt.<sup>88 89 90</sup>

Das Stadiometer ist fest an einer Wand fixiert und der mögliche Messbereich beträgt 600 - 2100mm.

Das Kind wird aufgefordert so an der Messeinrichtung zu stehen, dass Fersen, Gesäß und Hinterhaupt dem Messbrett anliegen. Fußknöchel und Knie berühren sich gegenseitig. Der Kopf wird so positioniert, dass die Verbindungslinie zwischen dem Gehörgang und dem äußeren Augenwinkel horizontal verläuft.

Das Kind wird weiters vom Untersucher sanft gestreckt, indem er dessen Kopf am Unterkiefer fasst, und leicht nach oben zieht. Das Kind darf dabei die Fersen nicht anheben, und schlussendlich wird das Messbrett fest auf den Kopf gedrückt und der Wert abgelesen.

Die Geschwindigkeit der Zunahme der Körperlänge ist wie bei dem Gewicht in dem 1. Lebensjahr am größten, und nimmt dann ähnlich dem Gewicht ab.

Zu einer Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit kommt es während der Pubertät, (Pubertätswachstumsspur) die erreichten Werte liegen aber deutlich unter denen im ersten Lebensjahr.

Der Kopfumfang wird mit einem Maßband ermittelt, wobei dieses so an den Kopf des Kindes gelegt wird, dass es oberhalb der Augenbrauenwülste und über die Prominenz des Hinterhauptes verläuft. Die Messung wird auf 1 mm genau ermittelt. Im Gegensatz zur Körperlänge zeigt das Kopfwachstum keinen zweigipfeligen Verlauf. Im Alter von einem Jahr hat der Kopf schon 80% des Umfanges des Erwachsenen erreicht.

Die Zunahme des Kopfumfanges gilt als guter Indikator für die Hirnreife.

Aus diesen Messwerten lassen sich folgende Größen errechnen:

- Die Wachstumsgeschwindigkeit welche die Zunahme der Körperlänge pro Jahr beschreibt.
- Gewicht für Körperlänge: Körpergewicht auf die Körperlänge bezogen
- Der Body-Mass-Index ( $\text{kg/m}^2$ ) das Körpergewicht dividiert durch das Quadrat der Körpergröße. (in Metern angegeben)<sup>82</sup>

Das Knochenalter zeigt an, ob das Wachstum eines Kindes durchschnittlich, verzögert oder beschleunigt verläuft. Das Knochenalter wird anhand der Anzahl, des Auftretens und der Ausformung der Knochenkerne bestimmt, jene Methoden werden im folgenden Kapitel beschrieben.

Die genetische Zielgröße, kann aufgrund der signifikanten, korrelativen Beziehung zwischen der Körpergröße des Kindes und derjenigen der Eltern abgeschätzt werden, welche Endlänge ein Kind unter den gleichen sozioökonomischen Lebensbedingungen und bei ungestörtem Wachstum erreichen kann.

Die sogenannte Zielgröße errechnet sich folgendermaßen:

$((\text{Größe Vater} + \text{Größe Mutter}) / 2) + 6,5\text{cm}$  für Jungen;  $-6,5\text{cm}$  für Mädchen.<sup>82 91</sup>

## 2 Material und Methoden

Bezüglich der Anwendung nennt Tanner J.M. in seinem Artikel: Standards from Birth to Maturity for Height, Weight, Height Velocity, and Weight Velocity: British Children (1965) die Gründe warum Endlängenprognosemodelle von Interesse sind.

- Ist die Größe des Kindes innerhalb der normalen Grenzen bezüglich seines Alters, seines Geschlechts, seiner Population, und der sozio-ökonomischen Gruppe.
- War die Wachstumsgeschwindigkeit ebenso in jenen „normalen“ Grenzen.
- Beeinflusst eine Behandlung des Kindes das Wachstum.

Um nun eine Endlängenprognose erstellen zu können werden beim Kind, unterschiedlich je nach Methode die Größe, das Gewicht, das chronologische Alter, das Knochenalter sowie die Größen beider Eltern bestimmt.

Für die Bestimmung des Knochenalters wird ein Röntgenbild der linken Hand des Kindes verwendet.<sup>92</sup>

### 2.1 Skeletalterbestimmung

Bei den Methoden der Skeletalterbestimmung wird neben qualitativen Merkmalen der Knochendifferenzierung am Skelett der linken Hand auch das Vorhandensein bestimmter Knochenkerne in einem bestimmten Alter sowie das Verhalten der Epiphysenfugen bewertet. Dies scheint eine ideale Kombination zur Erstellung von Knochenreifungskriterien zu sein.<sup>93</sup>

#### 2.1.1 Methode nach Greulich und Pyle

Einer der ersten Atlanten zur Skeletalterbestimmung wurde von TODD 1937 herausgegeben, und dieser wurde aufgrund von Inhomogenitäten der Patientenpopulation von Greulich und Pyle in den Jahren 1950 und 1959 überarbeitet.

Ziel war es, ein anderes Reifekriterium des Kindes, als die inhomogenen Faktoren Gewicht und Größe zu finden.

Im Rahmen der Research Studie der Brush–Foundation in Cleveland/Ohio (1931) wurden, beginnend mit Kindern im Alter von drei Monaten mit Erlaubnis der Eltern in regelmäßigen zeitlichen Abständen Röntgenaufnahmen der linken Hand angefertigt. Die Standards wurden aus jenen Daten ermittelt.

Ausschlusskriterien waren körperliche und geistige Erkrankungen.

Die Kinder mussten in den USA geboren sein.

Es zeigte sich, dass die untersuchten Kinder aus Familien stammten, die in ökonomischer und in bildungsmäßiger Hinsicht über dem Durchschnittsniveau lagen.<sup>94</sup>

#### Die praktische Durchführung:

Die Röntgenaufnahme der Hand wird mit dem Standardbeispiel des Atlas des gleichen Geschlechts verglichen.

Bei jungen Kindern ist das Vorhandensein von bestimmten Carpal- oder Epipysenzentren maßgebend für die Beurteilung, während mit Beginn der Pubertät und zunehmend in der Adoleszenz die Fusion der Epiphysen mit dem Schaft das Auswahlkriterium darstellt.

In den restlichen Altersperiode ist die Form- und Gestaltentwicklung der Knochenkerne wichtig.

Wenn das zu beurteilende Röntgenbild keinem Standard genau entspricht, sondern zwischen zweien liegt, sollte auch das Skeletalter interpoliert werden.<sup>95</sup>

### **2.1.2 Methode nach Tanner und Whitehouse**

Ein anderes Verfahren der Knochenalterbestimmung, die TW 1 Methode, wurde von Tanner, Whitehouse und Mitarbeitern 1962 vorgestellt, und 1975 zur TW 2 Methode weiterentwickelt.

Aus Daten der Harpender Studie wurde ausgehend von dreitausend normal entwickelten britischen Kindern ein Atlas zur Bestimmung der Skelettreife erstellt. Es wurde ein Klassifizierungssystem erstellt, bei dem jeder Knochen der Hand entsprechend seines Reifegrades bestimmten Stadien (A bis H bzw. I) zugeteilt wird.

Jedes Stadium ist im Atlas mit einem beispielhaften Röntgenbild dargestellt, mit Umrisszeichnungen skizziert und in Worten beschrieben.

Die Stadien sind der Knochenentwicklung proportional, die Stadienanzahl ist je nach Knochen unterschiedlich.

Der Radius, die Metacarpalia, die Phalangen, das Hamatum und das Trapezium werden in neun Stadien klassifiziert (A bis I), die Ulna und der Rest der Carpalia in acht (A bis H).

Über einen biologischen gewichteten Score, der sich nach Geschlecht unterscheidet, wird aus dessen Summe das Knochenalter errechnet.

Dieser Score wurde entwickelt um die Überrepräsentation der 19 Fingerknochen gegenüber der sieben Carpalia sowie des Radius und der Ulna einzuschränken.

In der TW 2 Methode wurden drei verschiedene Scoring Systeme eingeführt.

- RUS–Score: Für Radius, Ulna und Short–finger–bones
- Carpal–Score: Alle Carpalia
- 20–Bone–Score: Eine Kombination der Methoden 1 und 2

#### Die praktische Durchführung:

Am Röntgenbild werden die Knochen einzeln bewertet, und jedem Knochen wird dem Atlas entsprechend ein bestimmtes Stadium zugeordnet.

Ein Knochen entspricht einem Stadium, wenn er bei zwei Kriterien eines, und bei drei Kriterien zwei erfüllt.

Je nach verwendetem Scoringssystem, wird ausgehend von den Stadien ein Gesamtscorewert gebildet, der in einer Tabelle einem Knochenalter zugeordnet werden kann.<sup>96 97 93</sup>

## 2.2 Endlängenprognosemodelle

### 2.2.1 Methode nach Tanner Whitehouse

Die Methode zur Endlängenbestimmung nach Tanner und Whitehouse (TW Mark II) ersetzte die 1975 publizierte Version TW Mark I.

Wesentliche Veränderungen basierten auf der größeren Datenlage von normalwüchsigen Kindern, und den Einbezug von wachstumsverzögerten, groß- und kleinwüchsigen Kindern.

Genau jener Einbezug ist wesentlich für die klinische Praxis zur Therapiekontrolle, bei Anwendungen wachstumsbeeinflussender Medikamente.

Zur Endlängenberechnung werden folgende Parameter benötigt:

Y = Endlänge

H = aktuelle Größe

RUS = Knochenalterbestimmung

CA = chronologisches Alter

$\Delta H$  = Größenzuwachs des letzten Jahres

$\Delta RUS$  = Knochenalterzunahme im letzten Jahr

Die Werte der Konstanten erhält man aus Tabellen die je nach Alter, Geschlecht, bei Mädchen pre- und postmenarchal unterschiedlich sind.

Die Formeln zur Berechnung der Endlänge lauten:

Für Knaben unter 11 Jahren und Mädchen unter 8 Jahren:

$$Y = a_1 \cdot H + b_1 \cdot CA + c_1 \cdot RUS + k_1$$

Knaben ab 11 Jahren wenn  $\Delta H$  gegeben ist, Mädchen ab 8 Jahren wenn  $\Delta H$  aber nicht  $\Delta RUS$  gegeben ist:

$$Y = a_2 \cdot H + b_2 \cdot CA + c_2 \cdot RUS + d_2 \cdot \Delta H + k_2$$

bei Mädchen über 8 Jahren wenn  $\Delta H$  und  $\Delta RUS$  gegeben ist:

$$Y = a_3 \cdot H + b_3 \cdot CA + c_3 \cdot RUS + d_3 \cdot \Delta H + e_3 \cdot \Delta RUS + k_3$$

Eine Beispielrechnung:

Ein Knabe mit dem ist bei Untersuchung 9,2 Jahre alt, sein Knochenalter ist 10,7 Jahre, und seine derzeitige Größe ist 153,6 cm.

Aus der ersten Formel mit Werten aus der Tabelle 2.1 ergibt sich folgendes:

$$Y = 153,6 \cdot 1,16 + 9,2 \cdot (-5) + 10,7 \cdot (-1,3) + 79$$

$$Y = 178,176 + (-46) + (-13,91) + 79$$

$$Y = 197,3 \text{ cm}^{98}$$

*Prediction of adult height from height and bone age in childhood*

**Table 2.1** *Coefficients of adult height prediction (3 variates), boys. (All boys under 11.0 years and boys over 11 years with no height increment available)*

Age (yr)	Height (cm)	Chronological age (yr)	Bone age (RUS) (yr)	Constant	Residual SD (cm)	r
6.0–	+1.28	-7.5	-0.12	75	4.7	0.82
6.5–	+1.25	-7.1	-0.13	75		
7.0–	+1.24	-6.6	-0.32	73	4.6	0.82
7.5–	+1.28	-6.2	-0.67	69		
8.0–	+1.30	-5.8	-1.00	66	4.1	0.87
8.5–	+1.27	-5.4	-1.25	68		
9.0–	+1.16	-5.0	-1.30	79	4.1	0.87
9.5–	+1.13	-4.7	-1.25	80		
10.0–	+1.12	-4.4	-1.27	79	4.0	0.87
10.5–	+1.12	-4.0	-1.50	77		
11.0–	+1.11	-3.6	-1.85	78	3.8	0.89
11.5–	+1.09	-3.2	-2.37	82		
12.0–	+1.07	-2.8	-2.90	86	3.8	0.89
12.5–	+1.04	-2.4	-3.45	92		
13.0–	+1.01	-2.1	-3.90	99	3.7	0.89
13.5–	+0.98	-1.7	-4.25	104		

Abbildung 9: TW 2 Methode

## 2.2.2 Methode nach Bailey und Pinneau

Die ersten Tabellen zur Berechnung der Endlänge wurden von Bailey und Pinneau 1952 veröffentlicht.

Diese Tabellen basieren auf der Annahme, dass je nach Entwicklungsstand und Knochenalter ein bestimmter Prozentsatz der Endlänge erreicht ist.

Zur Berechnung der Endlänge wird das Knochenalter nach der Methode Greulich und Pyle, die aktuelle Größe, die Differenz zwischen Knochenalter und chronologischem Alter benötigt.

Aus einer Tabelle lässt sich die prozentuale Angabe der aktuellen Körpergröße in Bezug auf die Endgröße ablesen. Es werden geschlechtsspezifische Tabellen verwendet und zusätzlich der Reifungsgrad der Handknochen (akzeleriert, entsprechend, retardiert) im Verhältnis zum Lebensalter berücksichtigt.

99 100

Formel: Endlänge = (aktuelle Größe\*100)/Prozentangabe der passenden Tabelle

TABLE IIIA  
AVERAGE GIRLS  
PERCENTAGES AND ESTIMATED MATURE HEIGHTS FOR GIRLS WITH SKELETAL AGES WITHIN  
ONE YEAR OF THEIR CHRONOLOGICAL AGES

*Skeletal Ages 6 Through 11 Years*

Skeletal Age	6-0	6-3	6-6	6-10	7-0	7-3	7-6	7-10	8-0	8-3	8-6	8-10	9-0	9-3	9-6	9-9	10-0	10-3	10-6	10-9	11-0	11-3	11-6	11-9	
% of Mature Height	72.0	72.9	73.8	75.1	75.7	76.5	77.2	78.2	79.0	80.1	81.0	82.1	82.7	83.6	84.4	85.3	86.2	87.4	88.4	89.6	90.6	91.0	91.4	91.8	
Ht. (inches)	51.4																								
37		51.4																							
38		52.8	52.1	51.5																					
39		54.2	53.5	52.8	52.0	51.5	51.0																		
40		55.6	54.9	54.2	53.3	52.8	52.3	51.8	51.2																
41		56.9	56.2	55.6	54.6	54.2	53.6	53.1	52.4	51.9	51.2														
42		58.3	57.6	56.9	55.9	55.5	54.9	54.4	53.7	53.2	52.4	51.9	51.2												
43		59.7	59.0	58.3	57.3	56.8	56.2	55.7	55.0	54.4	53.7	53.1	52.4	52.0	51.4										
44		61.1	60.4	59.6	58.6	58.1	57.5	57.0	56.3	55.7	54.9	54.3	53.6	53.2	52.6	52.1	51.6	51.0							
45		62.5	61.7	61.0	59.9	59.4	58.8	58.3	57.5	57.0	56.2	55.6	54.8	54.4	53.8	53.3	52.8	52.2	51.5						
46		63.9	63.1	62.3	61.3	60.8	60.1	59.6	58.8	58.2	57.4	56.8	56.0	55.6	55.0	54.5	53.9	53.4	52.6	52.0	51.3				
47		65.3	64.5	63.7	62.6	62.1	61.4	60.9	60.1	59.5	58.7	58.0	57.2	56.8	56.2	55.7	55.1	54.5	53.8	53.2	52.5	51.9	51.6	51.4	51.2
48		66.7	65.8	65.0	63.9	63.4	62.7	62.2	61.4	60.8	59.9	59.3	58.5	58.0	57.4	56.9	56.3	55.7	54.9	54.3	53.6	53.0	52.7	52.5	52.3
49		68.1	67.2	66.4	65.2	64.7	64.1	63.5	62.7	62.0	61.2	60.5	59.7	59.3	58.6	58.1	57.4	56.8	56.1	55.4	54.7	54.1	53.8	53.6	53.4
50		69.4	68.6	67.8	66.6	66.1	65.4	64.8	63.9	63.3	62.4	61.7	60.9	60.5	59.8	59.2	58.6	58.0	57.2	56.6	55.8	55.2	54.9	54.7	54.5
51		70.8	70.0	69.1	67.9	67.4	66.7	66.1	65.2	64.6	63.7	63.0	62.1	61.7	61.0	60.4	59.8	59.2	58.4	57.7	56.9	56.3	56.0	55.8	55.6
52		72.2	71.3	70.5	69.2	68.7	68.0	67.4	66.5	65.8	64.9	64.2	63.3	62.9	62.2	61.6	61.0	60.3	59.5	58.8	58.0	57.4	57.1	56.9	56.6
53		73.6	72.7	71.8	70.6	70.0	69.3	68.7	67.8	67.1	66.2	65.4	64.6	64.1	63.4	62.8	62.1	61.5	60.6	60.0	59.2	58.5	58.2	58.0	57.7
54			74.1	73.2	71.9	71.3	70.6	69.9	69.1	68.4	67.4	66.7	65.8	65.3	64.6	64.0	63.3	62.6	61.8	61.1	60.3	59.6	59.3	59.1	58.8
55				74.5	73.2	72.7	71.9	71.2	70.3	69.6	68.7	67.9	67.0	66.5	65.8	65.2	64.5	63.8	62.9	62.2	61.4	60.7	60.4	60.2	59.9
56					74.6	74.0	73.2	72.5	71.6	70.9	69.9	69.1	68.2	67.7	67.0	66.4	65.7	65.0	64.1	63.3	62.5	61.8	61.5	61.3	61.0
57							74.5	73.8	72.9	72.2	71.2	70.4	69.4	68.9	68.2	67.5	66.8	66.1	65.2	64.5	63.6	62.9	62.6	62.4	62.1
58								74.2	73.4	72.4	71.6	70.6	69.4	68.7	68.0	67.3	66.4	65.6	64.7	64.0	63.7	63.5	63.2		
59									74.7	73.7	72.8	71.9	71.3	70.6	69.9	69.2	68.4	67.5	66.7	65.8	65.1	64.8	64.6	64.3	
60										74.9	74.1	73.1	72.6	71.8	71.1	70.3	69.6	68.7	67.9	67.0	66.2	65.9	65.6	65.4	
61											74.3	73.8	73.0	72.3	71.5	70.8	69.8	69.0	68.1	67.3	67.0	66.7	66.4		
62												74.2	73.5	72.7	71.9	70.9	70.1	69.2	68.4	68.1	67.8	67.5			
63													74.2	73.9	73.1	72.1	71.3	70.3	69.5	69.2	68.9	68.6			
64														74.2	73.2	72.4	71.4	70.6	70.3	70.0	69.7				
65															74.4	73.5	72.5	71.7	71.4	71.1	70.8				
66																74.7	73.7	72.9	72.5	72.2	71.9				
67																	74.8	74.0	73.6	73.3	73.0				
68																				74.7	74.4	74.1			

Abbildung 10: BP Methode

## 2.2.3 Methode nach Roche-Wainer-Thissen

Die Methode von Roche, Wainer und Thissen wurde basierend auf Daten von Kindern aus Süd-Ohio/ USA im Jahre 1975 entwickelt.

Zur Berechnung der Endlänge wird neben der Größe, dem chronologischen Alter, dem Knochenalter nach Greulich und Pyle, dem Geschlecht, auch die mittlere Elterngröße, sowie das Gewicht benötigt.

Ebenso wie bei der TW 2 Methode werden die erhobenen Größen mit konstanten Werten aus Tabellen multipliziert, die sich bei dieser Methode nur nach Geschlecht unterscheiden.<sup>101</sup>

Ein Rechenbeispiel eines 6 Jahre und 3 Monate alten Jungen, mit einer aktuellen Größe von 108,7 cm, einem Gewicht von 17,4 kg, einem Skeletalter von 5,4 Jahren sowie einer mittleren Elterngröße von 189,0 cm.

TABLE I  
MONTHLY WEIGHTS FOR THE PREDICTION OF ADULT  
STATURE IN BOYS\*

Age (yr) (mo)		$\beta_{RL}$	$\beta_w$	$\beta_{MPS}$	$\beta_{SA}$	$\beta_e$
1	0	0.966	0.199	0.606	-0.673	1.632
1	3	1.032	0.086	0.580	-0.417	-1.841
1	6	1.086	-0.016	0.559	-0.205	-4.892
1	9	1.130	-0.106	0.540	-0.033	-7.528
2	0	1.163	-0.186	0.523	0.104	-9.764
2	3	1.189	-0.256	0.509	0.211	-11.618
2	6	1.207	-0.316	0.496	0.291	-13.114
2	9	1.219	-0.369	0.485	0.349	-14.278
3	0	1.227	-0.413	0.475	0.388	-15.139
3	3	1.230	-0.450	0.466	0.410	-15.729
3	6	1.229	-0.481	0.458	0.419	-16.081
3	9	1.226	-0.505	0.451	0.417	-16.228
4	0	1.221	-0.523	0.444	0.405	-16.201
4	3	1.214	-0.537	0.437	0.387	-16.034
4	6	1.206	-0.546	0.431	0.363	-15.758
4	9	1.197	-0.550	0.424	0.335	-15.400
5	0	1.188	-0.551	0.418	0.303	-14.990
5	3	1.179	-0.548	0.412	0.269	-14.551
5	6	1.169	-0.543	0.406	0.234	-14.106
5	9	1.160	-0.535	0.400	0.198	-13.672
6	0	1.152	-0.524	0.394	0.161	-13.267
6	3	1.143	-0.512	0.389	0.123	-12.901
6	6	1.135	-0.499	0.383	0.085	-12.583
6	9	1.127	-0.484	0.378	0.046	-12.318

Abbildung 11: RWT Methode

	Messgröße	Tabellenwert	Pos. Produkt	Neg. Produkt
Aktuelle Größe	108,7	1,143	124,244	
Gewicht	17,4	-0,512		-8,909
Mittlere E.Größe	169,0	0,389	65,741	
Skeletalter	5,4	-0,123	0,664	
Konstante				-12,901
Zwischensumme			190,649	-21,810

**Tabelle 1: RWT Methode**

Endlänge = 168,839 cm

### **2.3 Diagnostische Verwendbarkeit des Röntgenbildes der linken Hand**

Seit einer Übereinkunft auf Kongressen 1906 in Monaco und 1912 in Genf, wird die linke Hand zur Beurteilung der Skelettentwicklung herangezogen.<sup>102</sup>

Mehrmals wurde untersucht, ob die alleinige Verwendung des Röntgenbildes der linken Hand, für eine genaue Untersuchung, ausreichend ist.

Dreizen und Mitarbeiter fanden 1957 bei 450 Kindern, die am Hillman- Hospital in Birmingham, Alabama/USA untersucht wurden, keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Knochenalter der linken und rechten Hand.

Die Skelettaltersunterschiede zwischen linker und rechter Hand überstiegen drei Monate nur in 13 % der Kinder, und mehr als 6 Monate nur in 1,5%.

Weiters zeigte sich, dass die Differenz bei Kindern, die über einen längeren Zeitraum konstant wuchsen, nicht nachweisbar war.

Die Auswahl der Patientenpopulation war weiters nicht ideal, da es sich um kranke Kinder handelte, und deren Skelettalter in 76% das Lebensalter überschritt, und daraus schloss Greulich, dass die Unterschiede bei gesunden Kindern noch geringer sein müssten.<sup>102 103</sup>

Baer und Duratz fanden bei den Carpalia eine größere Seitendifferenz als bei den Epiphysen, jedoch weder bei Jungen noch bei Mädchen eine signifikante Beschleunigung der Skelettentwicklung.

Ähnliche Ergebnisse lieferte auch die Studie von Rouche, der eine geringe doch nicht signifikante Beschleunigung der linken gegenüber der rechten Hand feststellte.

So kann man davon ausgehen, dass zur Beurteilung des Skelettalters, ein Röntgenbild der linken Hand ausreichend ist, da kein signifikanter Links-rechts-Unterschied festgestellt werden konnte.<sup>104 105</sup>

## **2.4 Auswahl der Patienten**

Bei den zur Studie eingeladenen Personen, handelte es sich um ehemalige Patienten der Kinderklinik Leoben, die in den Jahren 1983-1990 an der endokrinologischen Ambulanz vorstellig wurden.

Es wurden ausschließlich mündige, ausgewachsene Personen kontaktiert.

Das Mindestalter betrug bei Männern und Frauen mindestens 18. Jahre.

Die retrospektiven Daten der prognostizierten Endlängen wurden mit der tatsächlich erreichten Körpergröße verglichen.

Die retrospektiven Daten wurden aus dem Archiv des Krankenhauses ermittelt. Anamnestisch sowie aus Krankenakten wurde nach systemischen Krankheiten oder nach Therapien gefahndet, die das Wachstum beeinflussen, da jene die Ausschlusskriterien der Studie waren.

Krankheiten die als Ausschlusskriterien gelten sind:<sup>106</sup>

Ursachen für Kleinwuchs:

- endokriner Kleinwuchs
- intrauteriner Kleinwuchs
- Syndrome mit Kleinwuchs (Ullrich-Turner-Syndrom u.a.)
- Skeletterkrankungen

Ursachen für Großwuchs:

- mit beschleunigter Knochenreifung: Sotos-Syndrom u.a., Pubertas praecox, AGS, Hyperthyreose
- ohne beschleunigter Knochenreifung: Klinefelter-Syndrom, testikuläre Feminisierung und andere Störungen der Geschlechtschromosomen, Marfan Syndrom
- hypophysärer Riesenwuchs und Akromegalie

Die Patienten wurden persönlich telephonisch an der Teilnahme eingeladen, und von 180 erreichten Personen nahmen schlussendlich 42 an der Studie teil. Von allen Teilnehmern wurde wie von der Ethikkommission erwünscht eine Einverständniserklärung (Informed Consens) unterzeichnet. Eine Fallzahlberechnung basieren auf den Daten aus der Studie von Zachman et al. ergab eine Fallzahl von 22 Personen.<sup>107</sup>

Alpha: 0,05 Power: 0,9 Stat.Verfahren: Einstichproben-t-Test

Fehlerdifferenz: 2,48cm SD: 3,45cm

Fallzahl = 22

Berechnung mit dem Programm BiAS

Nach Eingang des positiven Bescheides der Ethikkommission, wurde die Studie durchgeführt.

## **2.5 Daten und Statistik**

Analysiert wurde die Fehlerdifferenz(FD) zwischen prognostizierter Endlänge(pE) und tatsächlich erreichter Endlänge(E).

$$FD = pE - E$$

Jene metrischen Parameter, wurden durch die Berechnung der statistischen Kenngrößen „Mittelwert“ und „Standardabweichung“ charakterisiert.

Für den diskreten Parameter, das Geschlecht, wurden Häufigkeitsverteilungen berechnet.

Der Vergleich der Fehlerdifferenz zum Wert 0 wurde mit dem Einstichproben-t-Test durchgeführt.

Als statistisch signifikant wurden Irrtumswahrscheinlichkeiten  $p < 0,05$  gewertet. Die Auswertung erfolgte mit dem Statistik-Programm SPSS.

## 3 Ergebnisse – Resultate

### 3.1 Studienpopulation

Die Gruppeneinteilung wurde folgendermaßen durchgeführt.

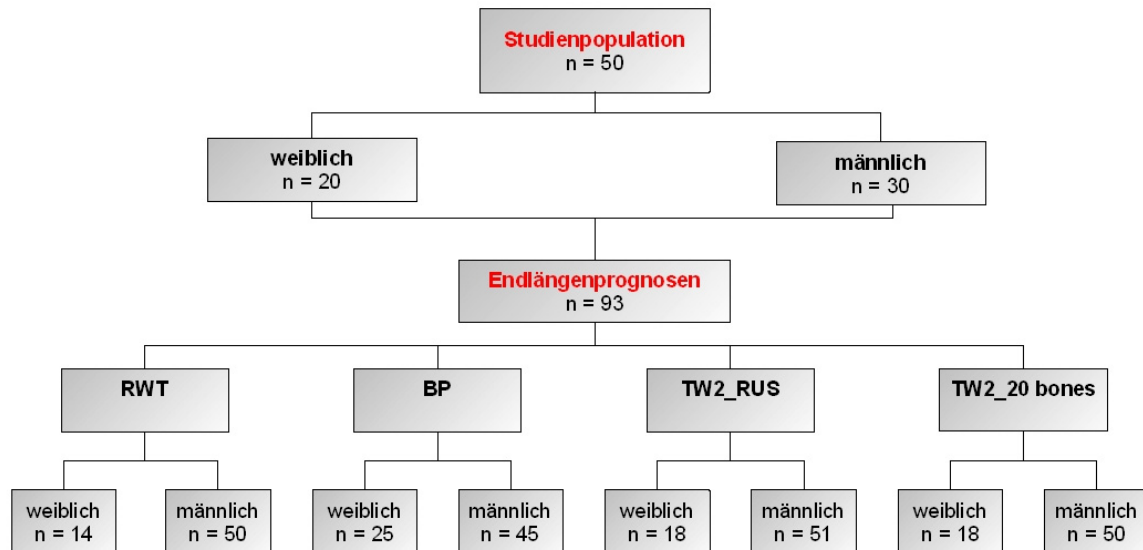


Abbildung 12: Studienpopulation

Aus Ambulanzdaten von 1983 - 1990, konnten 384 ehemalige Patienten ermittelt werden, die die Einschlusskriterien erfüllten.

Von jenen konnten 180 telefonisch erreicht und zur Teilnahme an der Studie eingeladen werden.

Insgesamt nahmen 42 Personen an der Studie teil. Bei weiteren 8 Personen konnte die Endlänge anhand von retrospektiven Daten ermittelt werden, da sie auch noch nach Beendigung des Wachstums ambulant betreut wurden.

Da bei einigen Personen mehrere Endlängenprognosen, zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt wurden, lagen schlussendlich 93 auswertbare Untersuchungen vor.

### 3.2 Demographische Daten

<b>Demographische Parameter weiblich</b>				
	n	mean	±STD	range
chronologisches Alter (Jahre)	20	21,0	2,0	18,2 - 25,0
Größe (cm)	20	165,3	10,6	153 - 181,9
Gewicht (kg)	20	56,6	11,0	41,8 - 79,0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20	20,6	2,9	16,8 - 25,9

**Tabelle 2: Demographische Parameter weiblich**

n ... Anzahl; mean ... Mittelwert; STD ... Standardabweichung; range ... Spannweite

<b>Demographische Parameter männlich</b>				
	n	mean	±STD	range
chronologisches Alter (Jahre)	30	20,6	1,5	18,3 - 23,9
Größe (cm)	30	174,5	13,1	152,3 - 204,4
Gewicht (kg)	30	76,6	19,5	49,0 - 124,0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30	25,0	5,3	18,2 - 42,2

**Tabelle 3: Demographische Parameter männlich**

n ... Anzahl; mean ... Mittelwert; STD ... Standardabweichung; range ... Spannweite

### 3.3 Methode nach Roche Wainer Thissen (RWT)

Bei dieser Methode konnten von 37 Personen 64 Endlängenprognosen überprüft werden.

Insgesamt lagen 50 Vorhersagen bei Männern und 14 bei Frauen vor.

Das mittlere chronologische Alter zum Untersuchungszeitpunkt war bei Mädchen 11 Jahre, bei Knaben 13,1 Jahre.

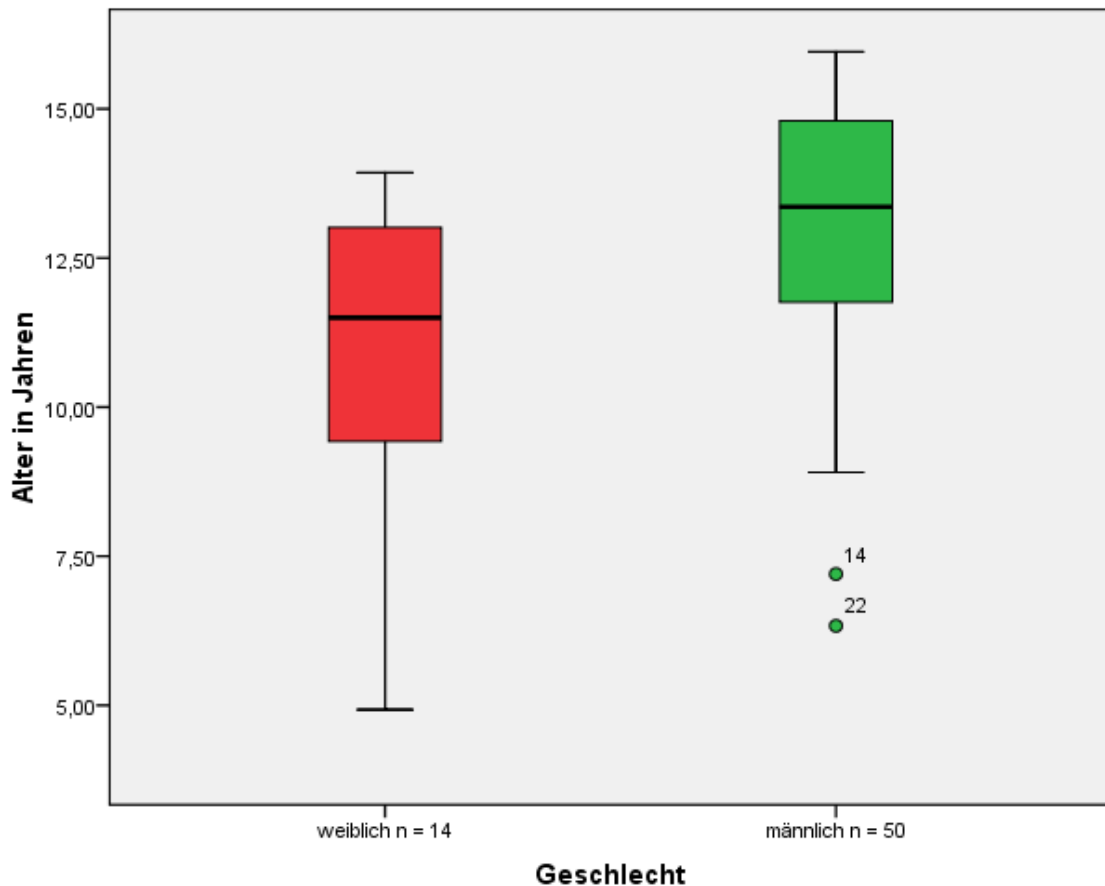


Abbildung 13: RWT\_Alter

Untersuchungsalter	Mittelwert(Jahre)	STD(Jahre)	Spannweite(Jahre)
weiblich	11	±2,7	4,9 – 13,9
männlich	13,1	±2,3	6,3 – 16,0

Tabelle 4: RWT\_Alter  
STD ... Standardabweichung

Beim Zeitpunkt der Untersuchung wurden folgende Werte für das Gewicht und die Körpergröße ermittelt:

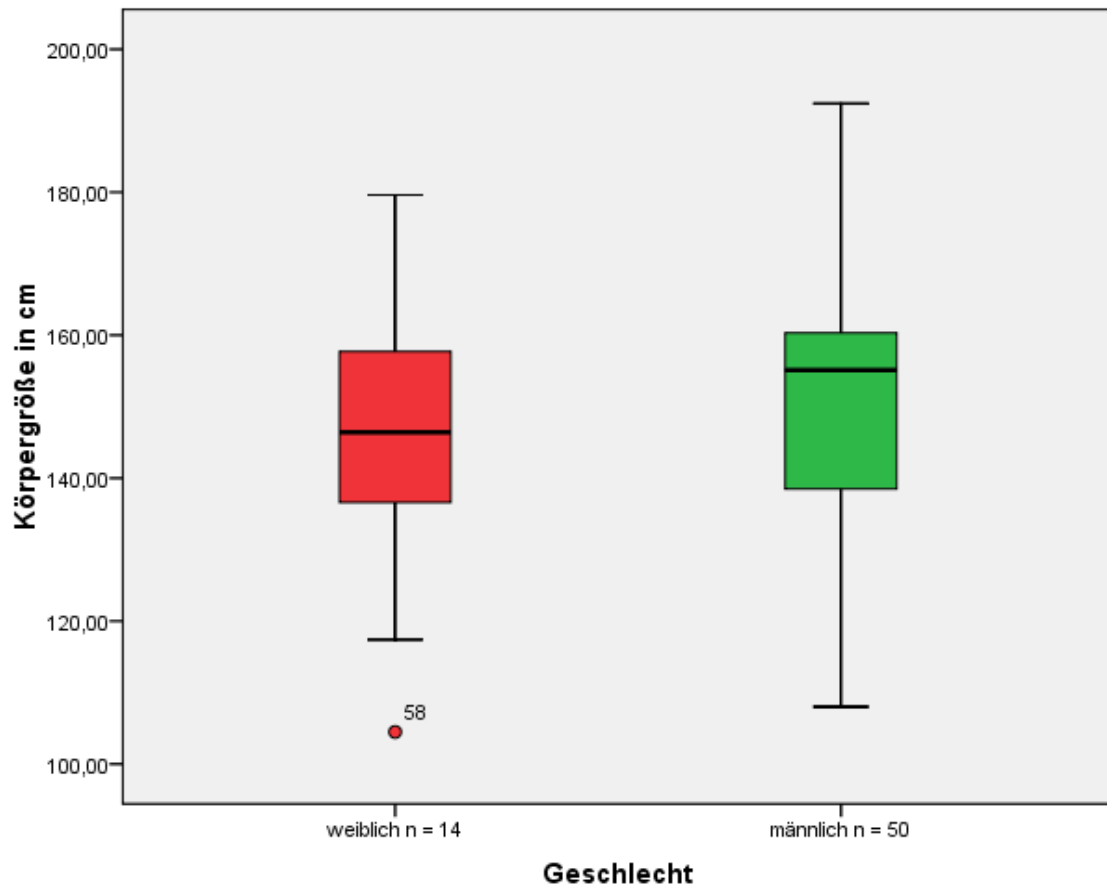


Abbildung 14: RWT\_Körpergröße

Untersuchungsgröße	Mittelwert(cm)	STD(cm)	Spannweite(cm)
weiblich	146,6	20,1	104,5 – 179,6
männlich	152,6	18,6	108,0 – 192,4

Tabelle 5: RWT\_Körpergröße

STD ... Standardabweichung

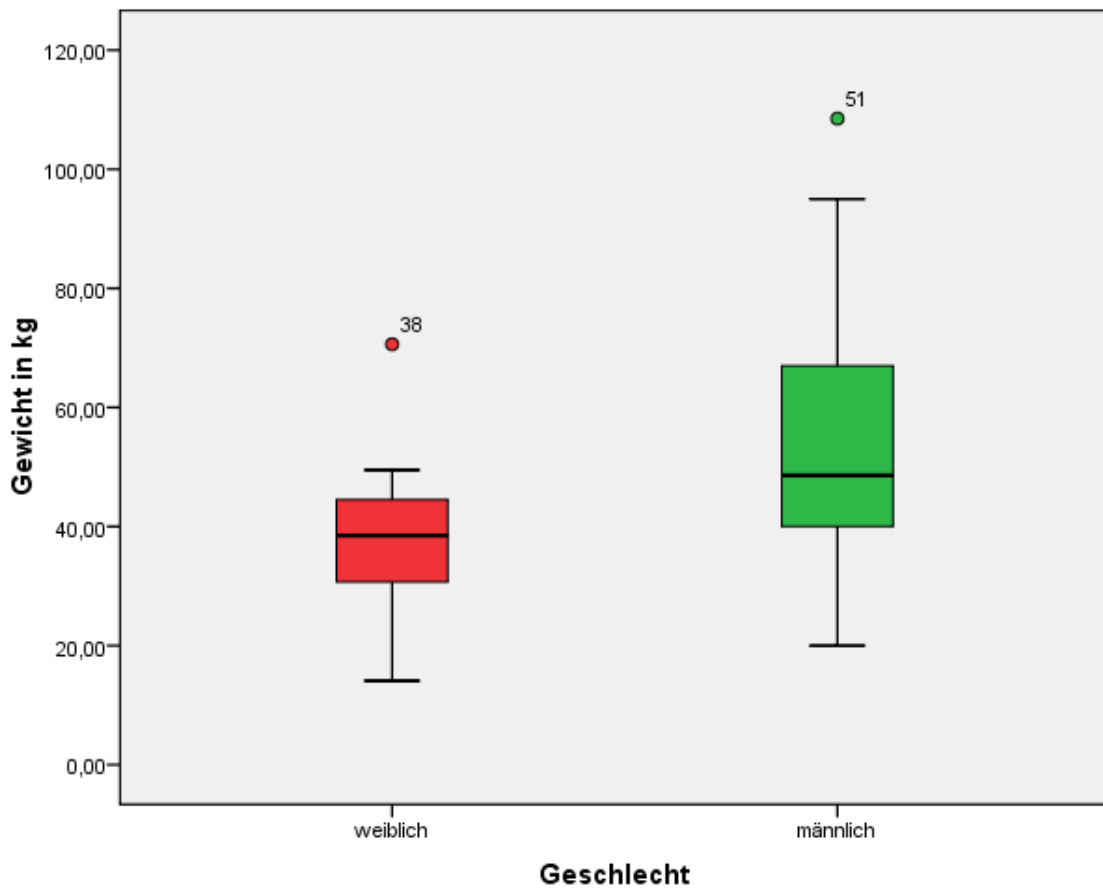


Abbildung 15: RWT\_Gewicht

Untersuchungsgewicht	Mittelwert(kg)	STD(kg)	Spannweite(kg)
weiblich	38,1	13,4	14,1 – 70,6
männlich	52,36	18,9	20 – 108,5

Tabelle 6: RWT\_Gewicht  
 STD ... Standardabweichung

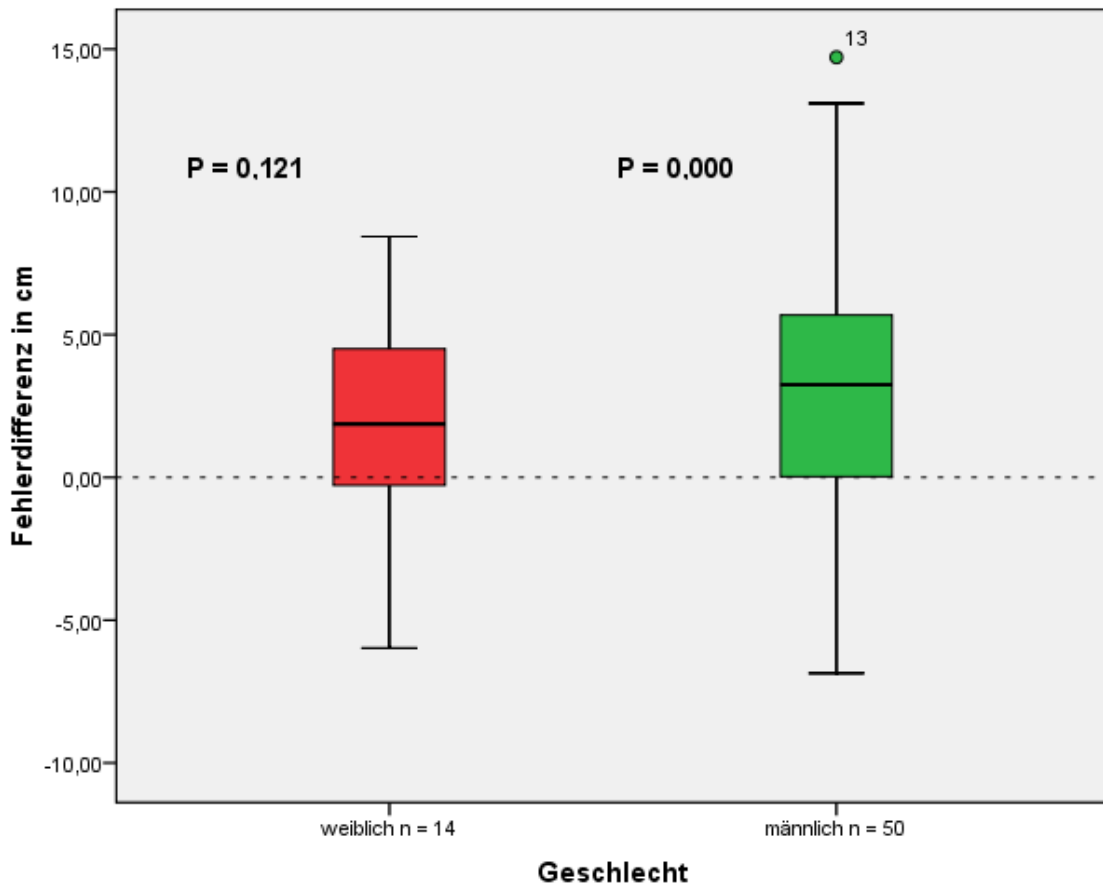


Abbildung 16: RWT\_Fehlerdifferenz

Fehlerdifferenz_weiblich				
Anzahl	Mean (cm)	STD(cm)	Range(cm)	p-Wert
14	1,62	3,65	-5,98 – 8,43	0,121
Fehlerdifferenz_männlich				
Anzahl	Mean (cm)	STD(cm)	Range(cm)	p-Wert
50	3,35	5,11	-6,9 – 14,7	0,000

Tabelle 7: RWT\_Fehlerdifferenz

Mean ... Mittelwert; STD ... Standardabweichung; p-Wert;; range ... Spannweite

Wir fanden heraus, dass in der weiblichen Gruppe (n = 14) die Methode nach RWT die Endlänge mit dem Mittelwert 1,62, der Standardabweichung 3,65 und der Spannweite -6,9 – 14,7, leicht überschätzte. Der Unterschied der Fehlerdifferenz zu 0 ist mit einem p-Wert von 0,121 nicht signifikant.

Bei der männlichen Gruppe (n = 50) überschätzt die Methode nach RWT bei einem Mittelwert von 3,35 der Standardabweichung von 5,11 und einer Spannweite von -5,98 – 8,43 die Endlänge. Der Unterschied der Fehlerdifferenz zum Wert 0, ist mit einem p-Wert von 0,000 hoch signifikant.

### 3.4 Methode nach Bailey und Pinneau (BP)

Es konnten insgesamt 69 Endlängenprognosen überprüft werden.

Es lagen 45 Vorhersagen für Männern und 25 für Frauen vor.

Das mittlere chronologische Alter zum Untersuchungszeitpunkt war bei Mädchen 13,4 Jahre, bei Knaben 13,3 Jahre.

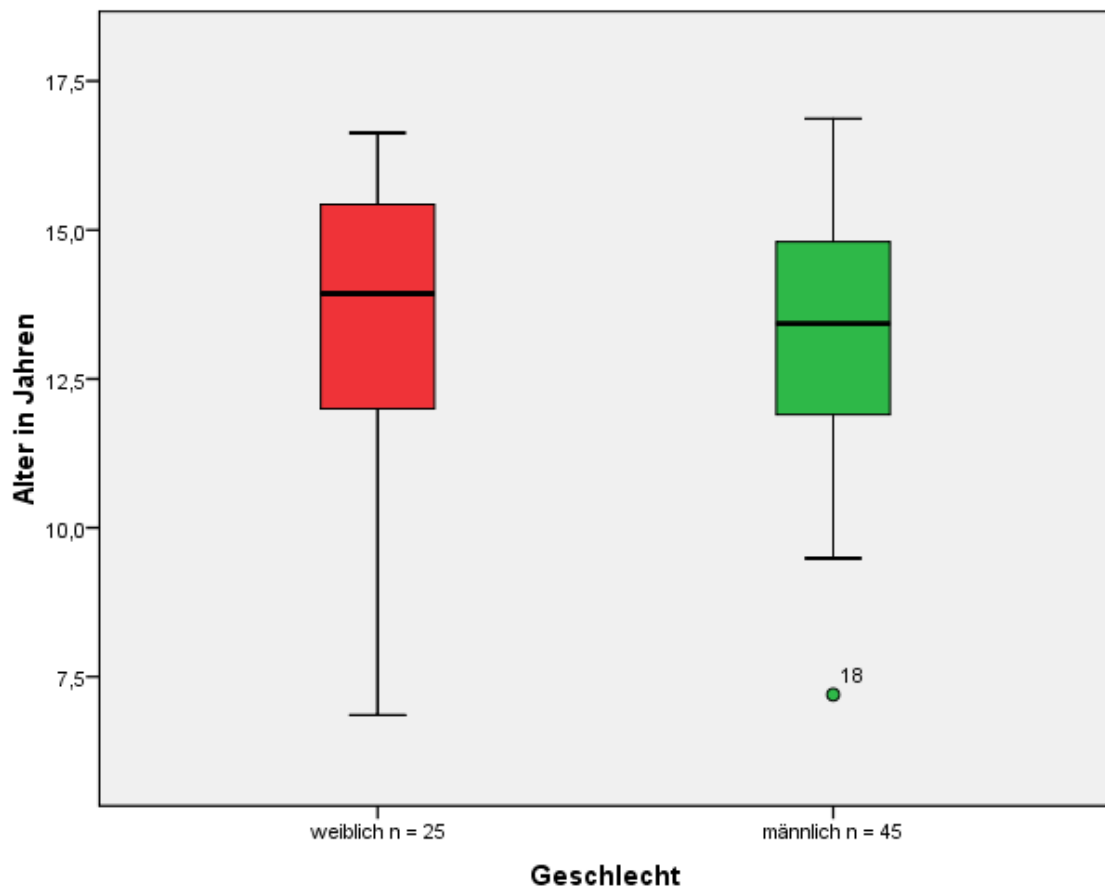


Abbildung 17: BP\_Alter

Untersuchungsalter	Mittelwert(Jahre)	STD(Jahre)	Spannweite(Jahre)
weiblich	13,41	2,63	6,9 – 16,6
männlich	13,33	2,12	7,2 – 16,9

Tabelle 8: BP\_Alter

STD ... Standardabweichung

Beim Zeitpunkt der Untersuchung wurden folgende Werte für das Gewicht und die Körpergröße ermittelt:

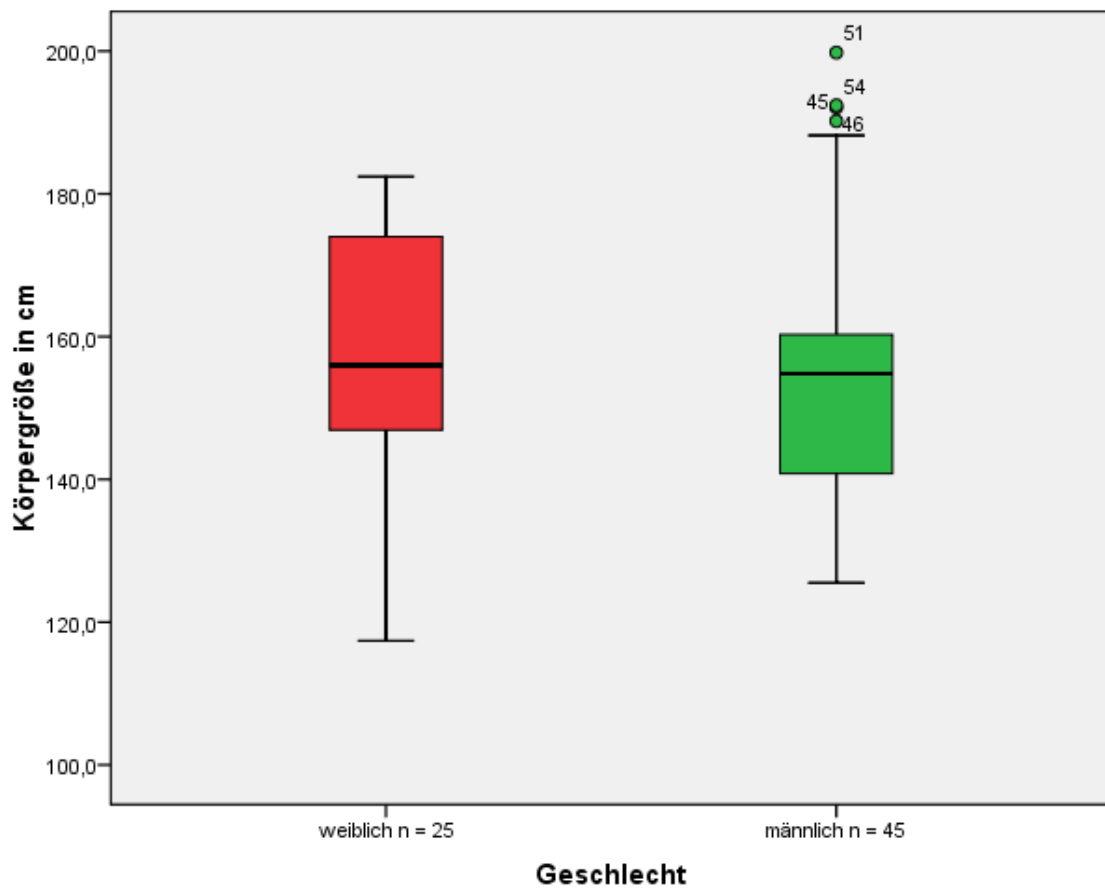


Abbildung 18: BP\_Größe

Untersuchungsgröße	Mittelwert(cm)	STD(cm)	Spannweite(cm)
weiblich	157,66	17,22	117,4 – 182,4
männlich	154,3	18,68	125,5 – 199,8

Tabelle 9: BP\_Größe

STD ... Standardabweichung

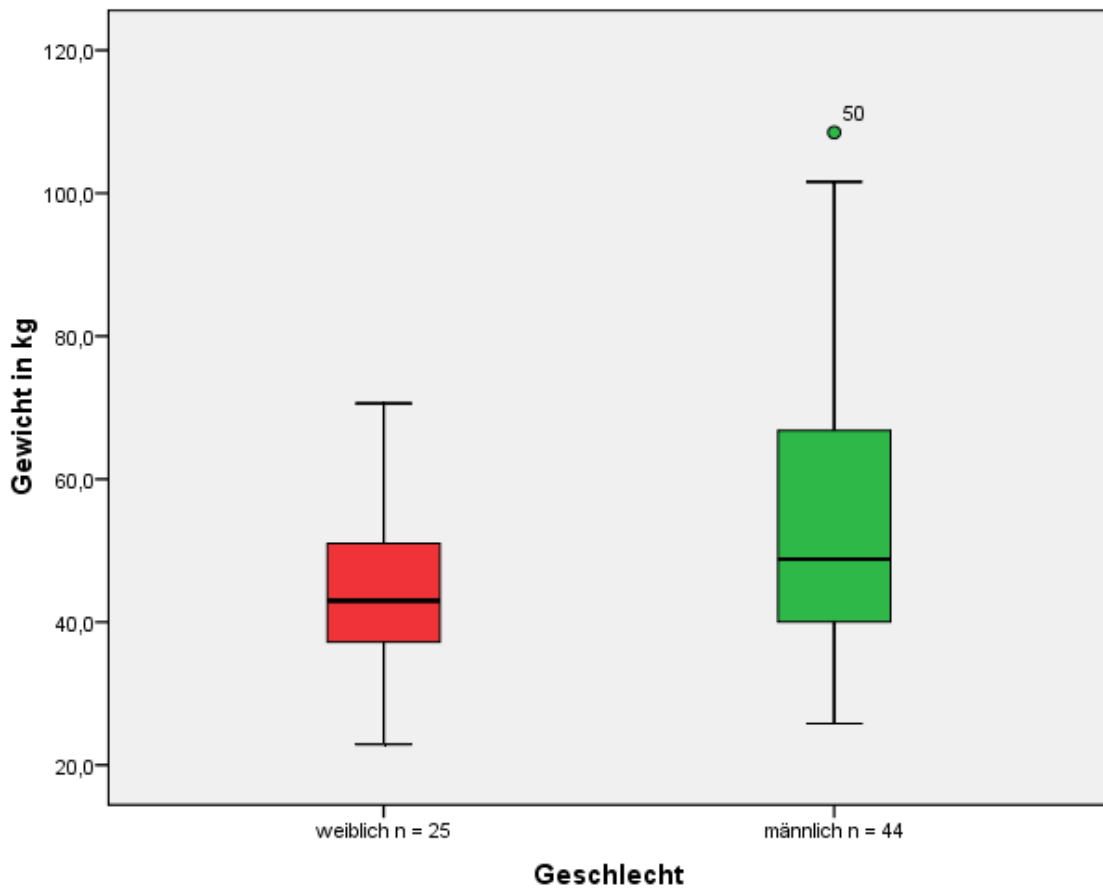


Abbildung 19: BP\_Gewicht

Untersuchungsgewicht	Mittelwert(kg)	STD(kg)	Spannweite(kg)
weiblich	45,25	12,37	22,9 – 70,6
männlich	53,48	18,73	25,8 – 108,5

Tabelle 10: BP\_Gewicht  
 STD ... Standardabweichung

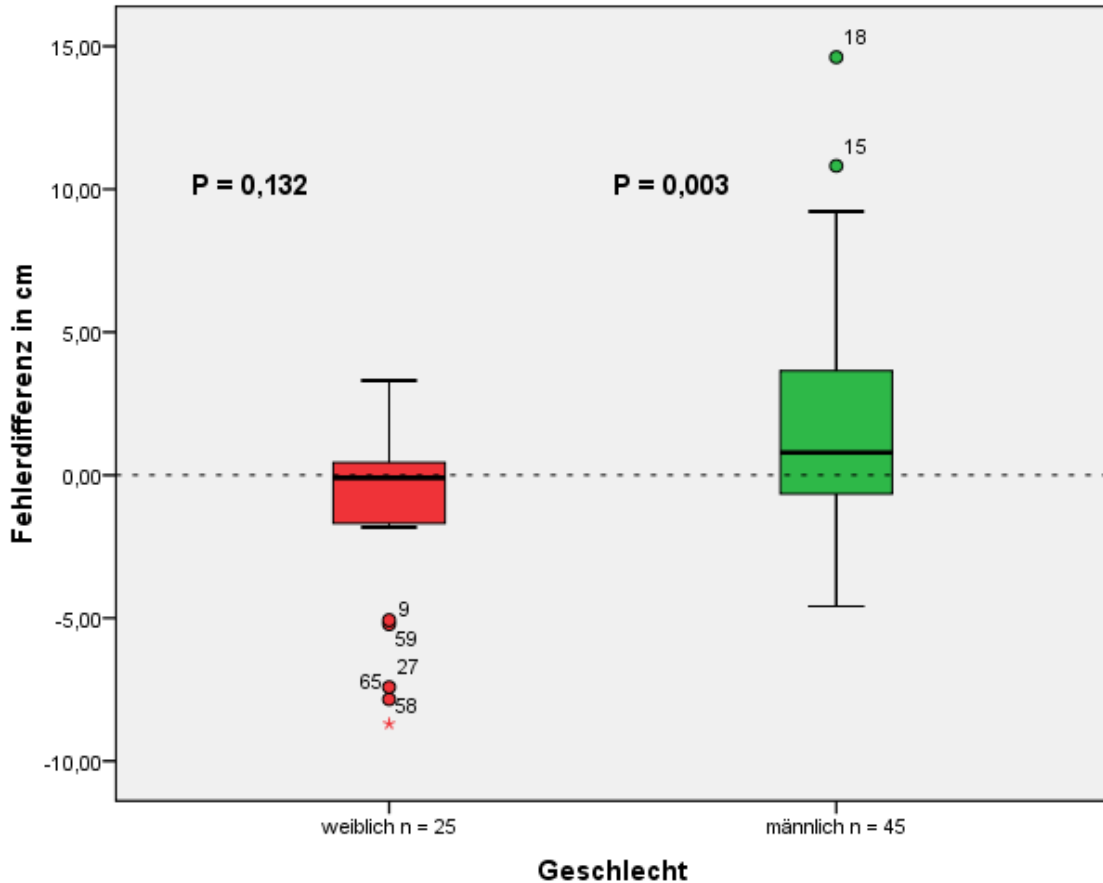


Abbildung 20: BP\_Fehlerdifferenz

Fehlerdifferenz_weiblich				
Anzahl	Mean (cm)	STD(cm)	Range(cm)	p-Wert
25	-1,03	3,3	-8,69 – 3,3	0,13
Fehlerdifferenz_männlich				
Anzahl	Mean (cm)	STD(cm)	Range(cm)	p-Wert
45	1,81	3,91	-4,59 – 14,61	0,003

Tabelle 11: BP\_Fehlerdifferenz

Mean ... Mittelwert; STD ... Standardabweichung; p-Wert;; range ... Spannweite

Wir fanden heraus, dass in der weiblichen Gruppe (n = 25) die Methode nach BP die Endlänge mit dem Mittelwert -1,03, der Standardabweichung 3,3 und der Spannweite -8,69 – 3,3, leicht unterschätzt. Der Unterschied der Fehlerdifferenz zu 0 ist mit einem p-Wert von 0,13 nicht signifikant.

Bei der männlichen Gruppe (n = 45) überschätzt die Methode nach Bailey Pinneau bei einem Mittelwert von 1,81 der Standardabweichung von 3,91 und einer Spannweite von -4,59 – 14,61 die Endlänge. Der Unterschied der Fehlerdifferenz zum Wert 0, ist mit einem p-Wert von 0,003 signifikant.

### 3.5 Methode nach Tanner Whitehouse mit der Skelettalterbestimmung TW2 20bones-Score

Bei dieser Endlängenprognose wurde das Skelettalter nicht wie von Tanner und Whitehouse vorgeschlagen mit dem RUS-Score, sondern mit dem 20-bones-Score bestimmt. Es konnten insgesamt 68 Endlängenprognosen überprüft werden.

Es lagen 50 Vorhersagen für Männern und 18 für Frauen vor.

Das mittlere chronologische Alter zum Untersuchungszeitpunkt war:

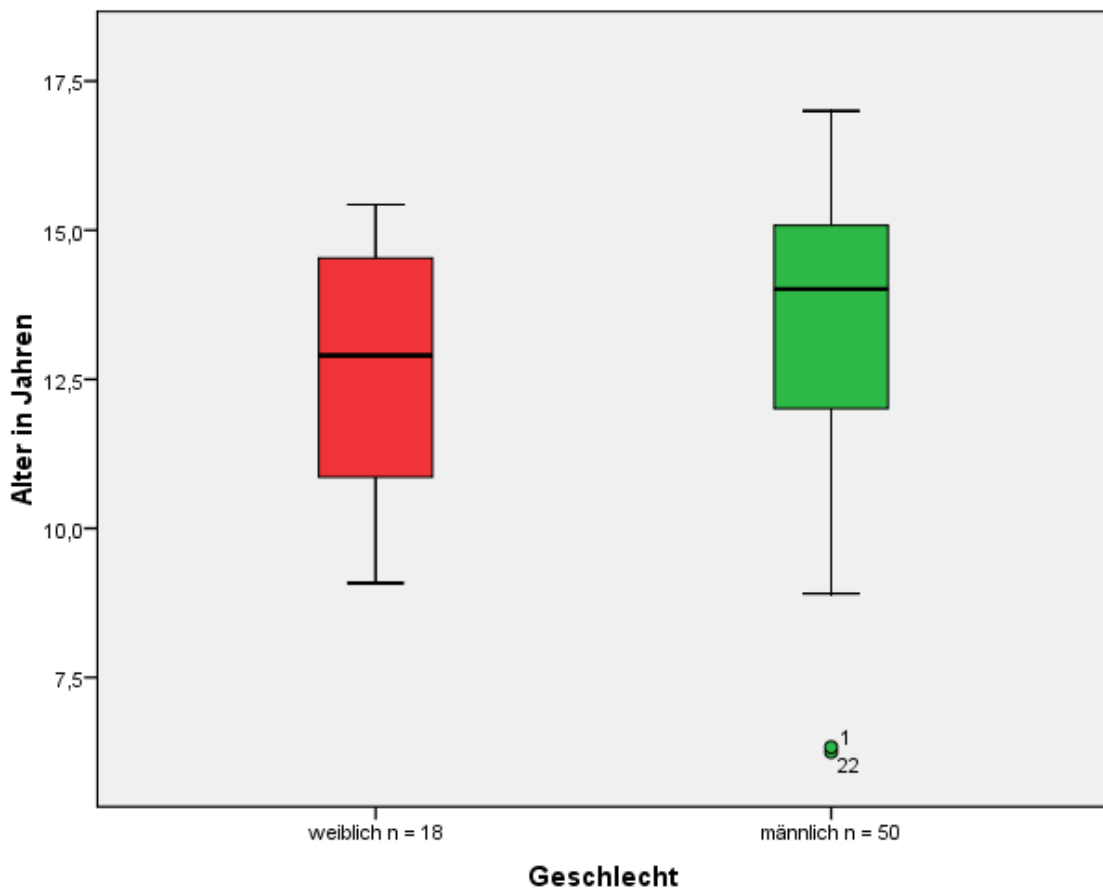


Abbildung 21: TW2-20bones Alter

Untersuchungsalter	Mittelwert(Jahre)	STD(Jahre)	Spannweite(Jahre)
weiblich	12,65	2,05	9,1 – 15,4
männlich	13,32	2,46	6,2 – 17,0

Tabelle 12: TW2-20bones\_Alter

STD ... Standardabweichung

Beim Zeitpunkt der Untersuchung wurden folgende Werte für das Gewicht und die Körpergröße ermittelt:

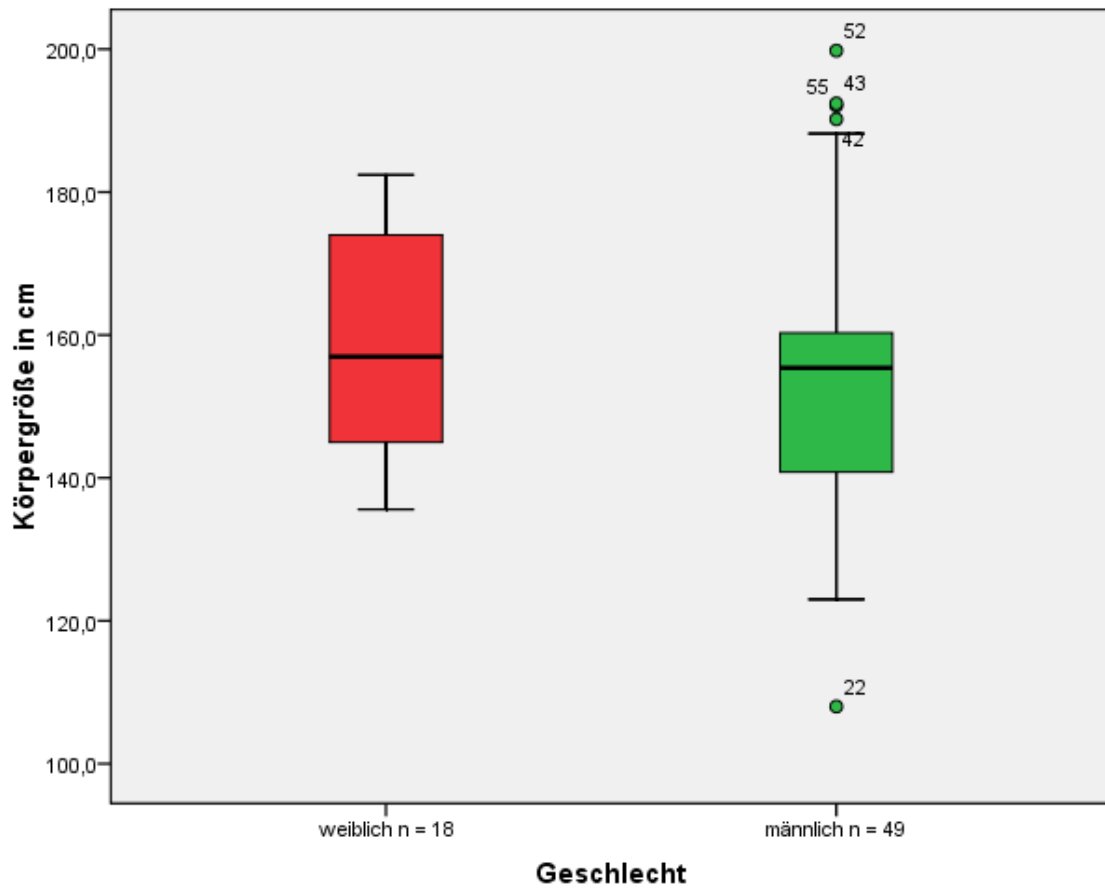


Abbildung 22: TW2-20bones\_Größe

Untersuchungsgröße	Mittelwert(cm)	STD(cm)	Spannweite(cm)
weiblich	158,2	16	135 – 182,4
männlich	153,59	19,21	108 – 199,8

Tabelle 13: TW2-20bones\_Größe

STD ... Standardabweichung

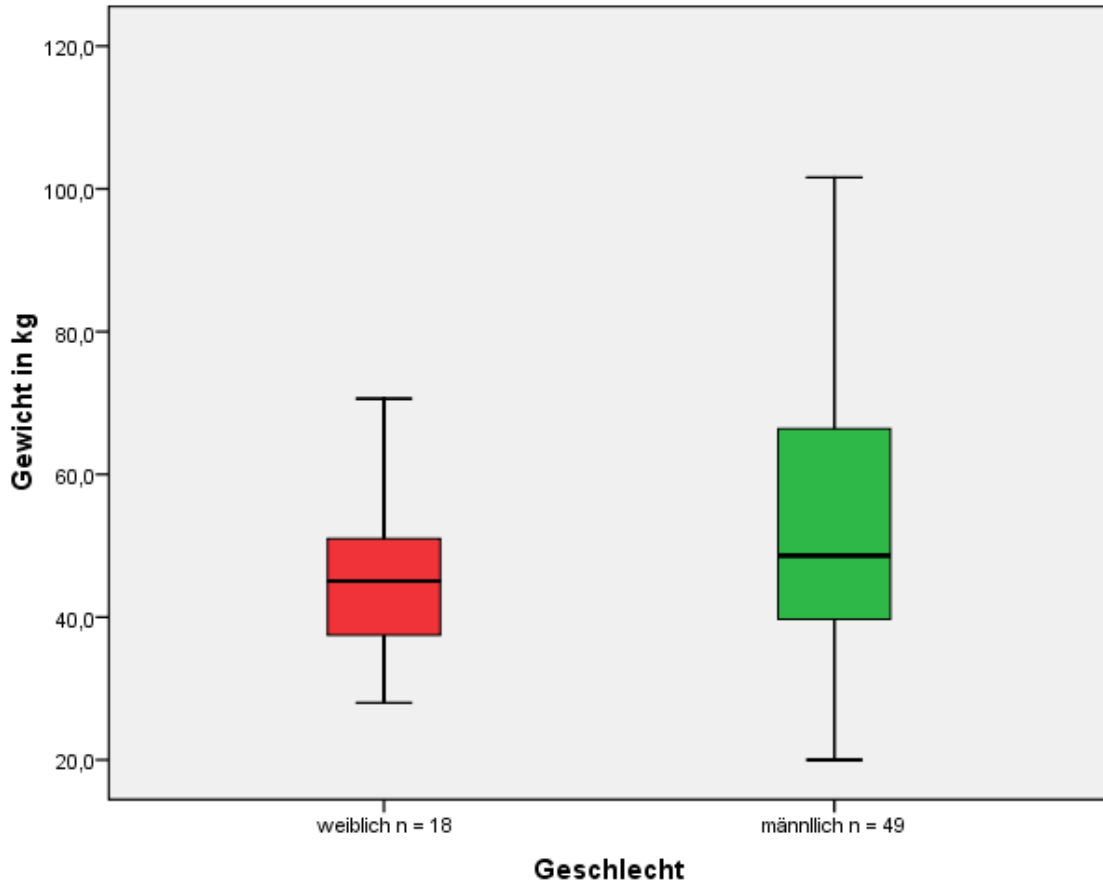


Abbildung 23: TW2-20bones\_Gewicht

Untersuchungsgewicht	Mittelwert(kg)	STD(kg)	Spannweite(kg)
weiblich	46,07	12,05	28,0 – 70,6
männlich	52,28	19,24	20,0 – 101,6

Tabelle 14: TW2-20bones\_Gewicht  
 STD ... Standardabweichung

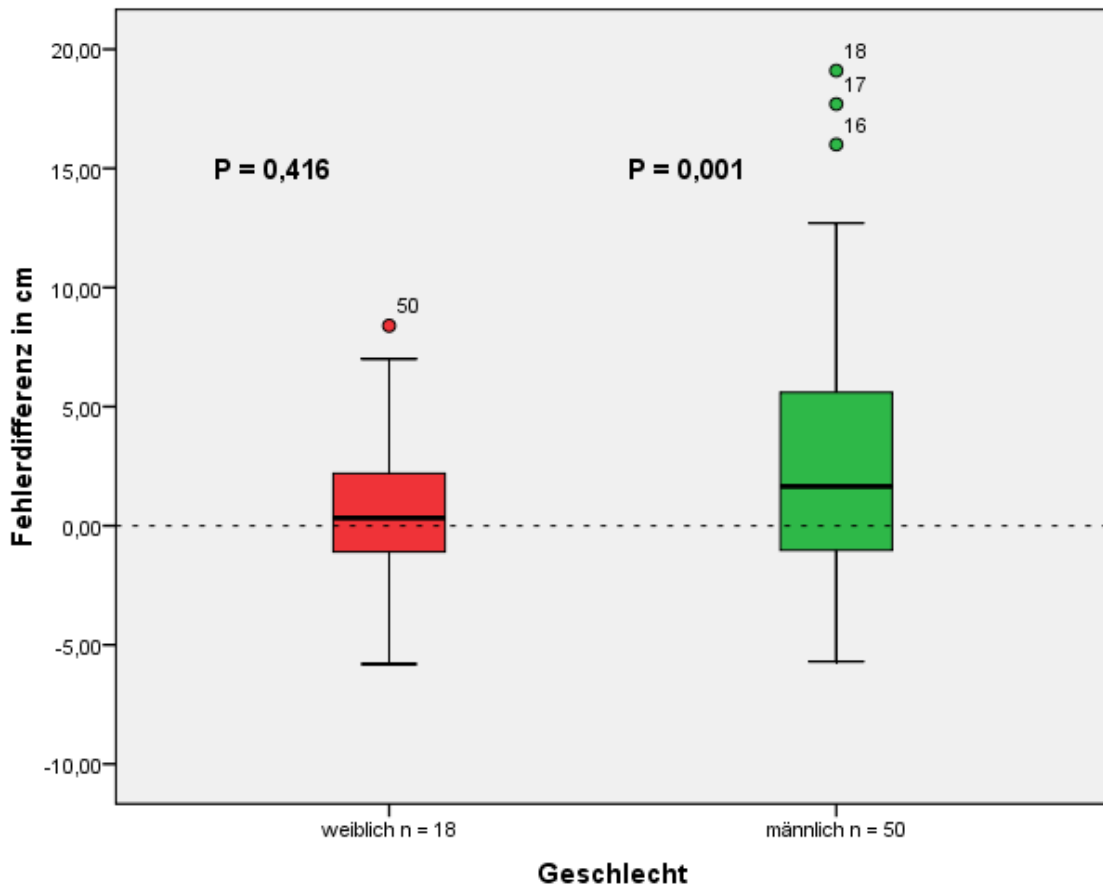


Abbildung 24: TW2-20bones\_Fehlerdifferenz

Fehlerdifferenz_weiblich				
Anzahl	Mean (cm)	STD(cm)	Range(cm)	p-Wert
18	3,72	0,42	-5,8 – 8,4	0,42
Fehlerdifferenz_männlich				
Anzahl	Mean (cm)	STD(cm)	Range(cm)	p-Wert
50	5,39	0,001	-5,7 – 19,1	0,001

Tabelle 15: TW2-20bones\_Fehlerdifferenz

Mean ... Mittelwert; STD ... Standardabweichung; p-Wert;; range ... Spannweite

Wir konnten feststellen, dass in der weiblichen Gruppe (n = 18) die Methode nach TW2\_20bones die Endlänge mit dem Mittelwert 0,73, der Standardabweichung 3,72 und der Spannweite -5,8 – 8,4, ermittelt. Der Unterschied der Fehlerdifferenz zu 0 ist mit einem p-Wert von 0,42 nicht signifikant.

Bei der männlichen Gruppe (n = 50) überschätzt die Methode nach TW2\_20bones bei einem Mittelwert von 2,63 der Standardabweichung von 5,39 und einer Spannweite von -5,7 – 19,1 die Endlänge. Der Unterschied der Fehlerdifferenz zum Wert 0, ist mit einem p-Wert von 0,001 signifikant.

### 3.6 Methode nach Tanner Whitehouse mit der Skelettalterbestimmung TW2 RUS-Score

Bei dieser Endlängenprognose wurde das Skelettalter wie von Tanner und Whithouse vorgeschlagen, mit dem RUS-Score bestimmt.

Es konnten insgesamt 69 Endlängenprognosen überprüft werden.

Es lagen 51 Vorhersagen für Männern und 18 für Frauen vor.

Das mittlere chronologische Alter zum Untersuchungszeitpunkt war:

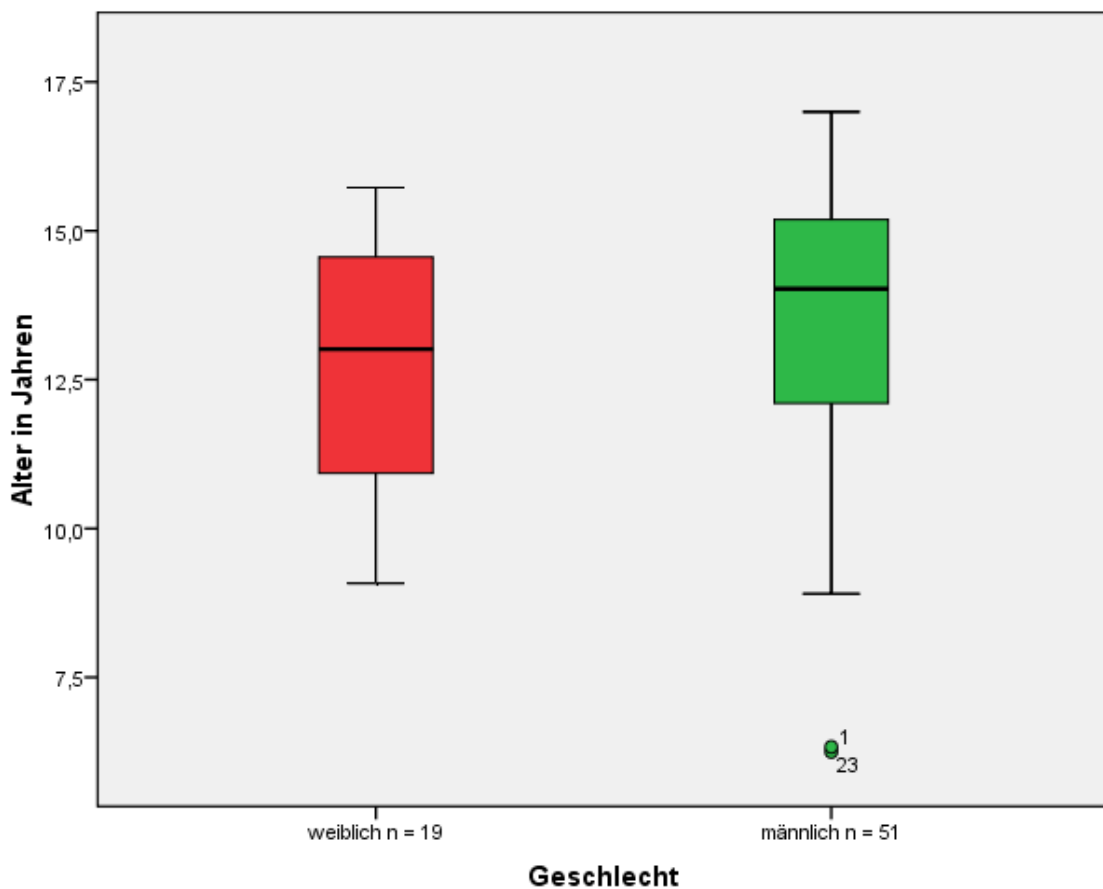


Abbildung 25: TW2-RUS\_Alter

Untersuchungsalter	Mittelwert(Jahre)	STD(Jahre)	Spannweite(Jahre)
weiblich	12,81	2,11	9,1 – 15,7
männlich	13,37	2,46	6,2 – 17,0

Tabelle 16: TW2-RUS\_Alter  
STD ... Standardabweichung

Beim Zeitpunkt der Untersuchung wurden folgende Werte für das Gewicht und die Körpergröße ermittelt:

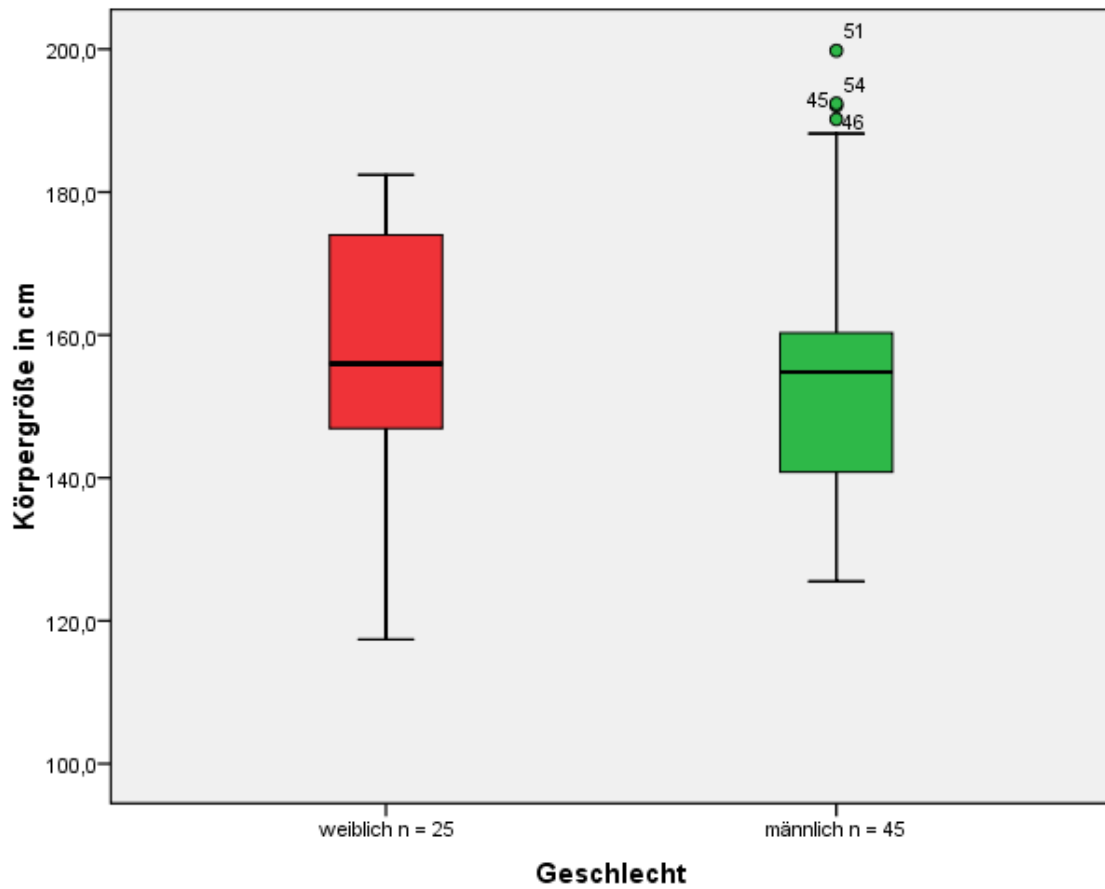


Abbildung 26: TW2-RUS\_Größe

Untersuchungsgröße	Mittelwert(cm)	STD(cm)	Spannweite(cm)
weiblich	157,66	17,22	117,4 – 182,4
männlich	154,3	18,68	125,5 – 199,8

Tabelle 17: TW2-RUS\_Größe  
STD ... Standardabweichung

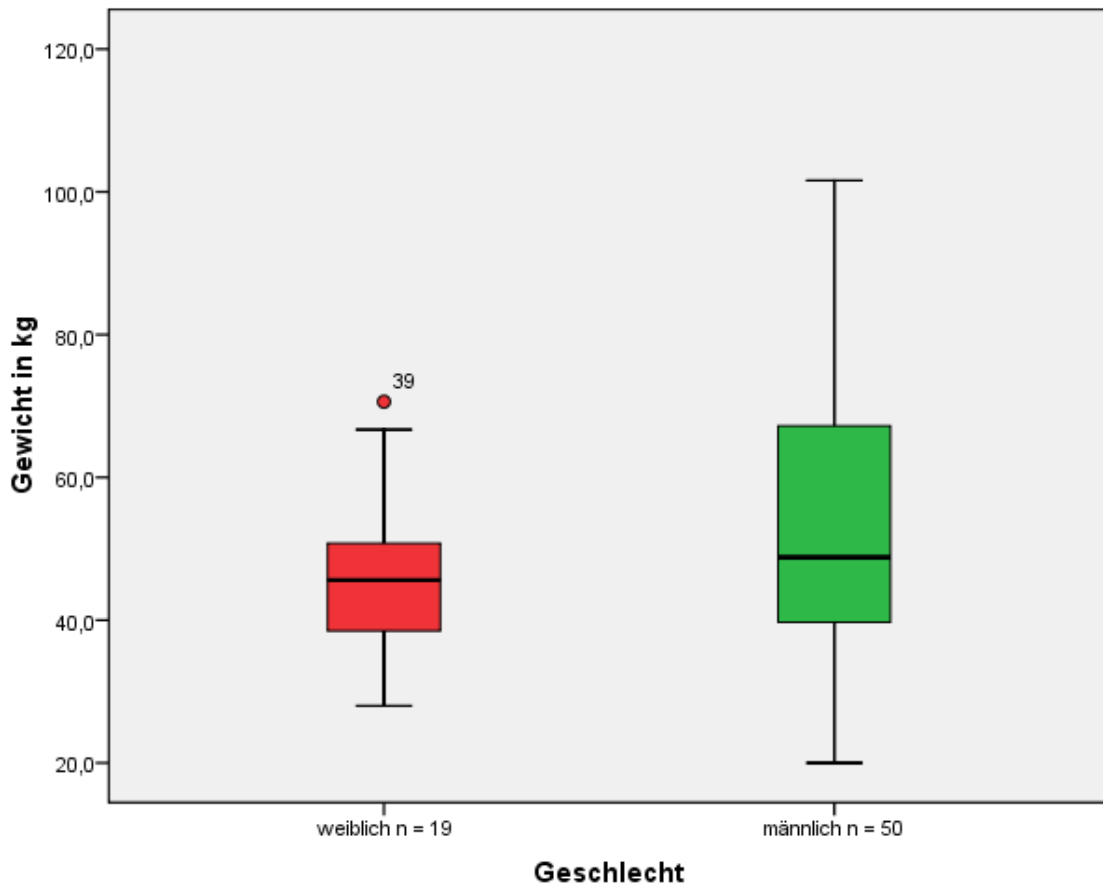


Abbildung 27: TW2-RUS\_Gewicht

Untersuchungsgewicht	Mittelwert(kg)	STD(kg)	Spannweite(kg)
weiblich	46,2	11,72	28,0 – 70,6
männlich	52,72	19,3	20,0 – 101,6

Tabelle 18: TW2-RUS\_Gewicht  
 STD ... Standardabweichung

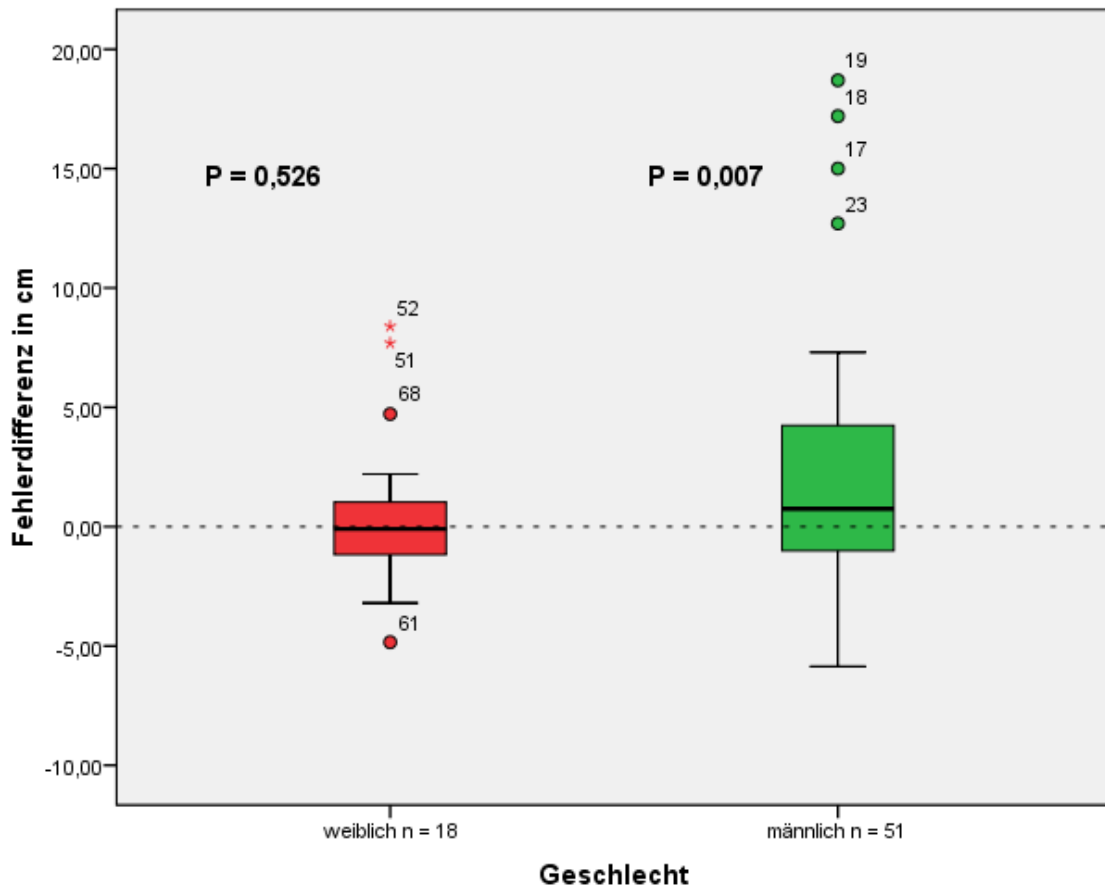


Abbildung 28: TW2-RUS\_Fehlerdifferenz

Fehlerdifferenz_weiblich				
Anzahl	Mean (cm)	STD(cm)	Range(cm)	p-Wert
18	0,53	3,47	-4,84 – 8,4	0,53
Fehlerdifferenz_männlich				
Anzahl	Mean (cm)	STD(cm)	Range(cm)	p-Wert
51	2,05	5,21	-5,86 – 18,7	0,007

Tabelle 19: TW2-RUS\_Fehlerdifferenz

Mean ... Mittelwert; STD ... Standardabweichung; p-Wert;; range ... Spannweite

Wir konnten eruieren, dass in der weiblichen Gruppe (n = 18) die Methode nach TW2\_RUS die Endlänge mit dem Mittelwert 0,53, der Standardabweichung 3,47 und der Spannweite -4,84 – 8,4, ermittelt. Der Unterschied der Fehlerdifferenz zu 0 ist mit einem p-Wert von 0,53 nicht signifikant.

Bei der männlichen Gruppe (n = 51) überschätzt die Methode nach TW2\_RUS bei einem Mittelwert von 2,05 der Standardabweichung von 5,21 und einer Spannweite von -5,86 – 18,7 die Endlänge. Der Unterschied der Fehlerdifferenz zum Wert 0, ist mit einem p-Wert von 0,007 signifikant.

## 4 Diskussion

Die Endlängenprognose der Körpergröße mit der Bestimmung des Knochenalters ist in der Pädiatrie ein hilfreiches Instrument für die Beurteilung des Wachstums. Zwar ist es „wiser not to predict“ doch ist die Bestimmung mit der geringen Strahlenbelastung durch das Handröntgenbild der linken Hand, bei bestimmten Fragestellungen unabdingbar.

Die meisten Methoden wurden zwischen 1940 und 1975 entwickelt, und seitdem schon mehrmals auf Richtigkeit und Genauigkeit überprüft.<sup>107 108 109 110</sup>

All jenen überprüfenden Studien gemeinsam ist die relativ geringe Patientenanzahl, und somit ihre beschränkten statistischen Aussagekräfte.

Auch bei unserer Studie war die Patientenanzahl gering, da die Motivation der Probanden zur Teilnahme an der Studie offensichtlich sehr gering war.

Gründe die für die Nichtteilnahme von den angerufenen Personen angegeben wurden waren, dass die Untersuchungen oft sehr lange zurücklagen, es keinen positiven Effekt für die Teilnehmer gab, und die Anreise zum Teil zu viel Zeit in Anspruch nahm.

Durch die relativ geringen Fallzahlen (Teilnehmer n = 50; Endlängenprognosen n = 93), haben wir uns entschlossen, außer der Teilung der Gruppen nach Geschlecht, die durch den Aufbau der Endlängenprognosen bedingt ist, keine weiteren Gruppeneinteilungen vorzunehmen.

Unser Ziel war es, für die untersuchte Bevölkerungspopulation je nach Geschlecht, die „beste“ Methode zur Endlängenbestimmungen zu ermitteln.

Wir gingen davon aus, dass sich die demographischen Parameter unserer Studienpopulation durch Entwicklungen wie die säkulare Akzeleration, von den Studienpopulationen aus den 30er bis 70er Jahren, denen die Modelle der Endlängenprognosen zu Grunde lagen, unterscheiden müssten.

Überraschend an unseren Ergebnissen war der Effekt, dass die Prognosemodelle die Endlänge überschätzten, obwohl durch die säkulare Akzeleration die Endlänge der Bevölkerung im Schnitt zugenommen hat.

Bei unseren Untersuchungen zeigte sich, dass bei Mädchen das Prognosemodell nach Tanner Whitehouse 2 mit der Skelettalterbestimmung nach dem RUS-Score die Endlänge am besten bestimmt.

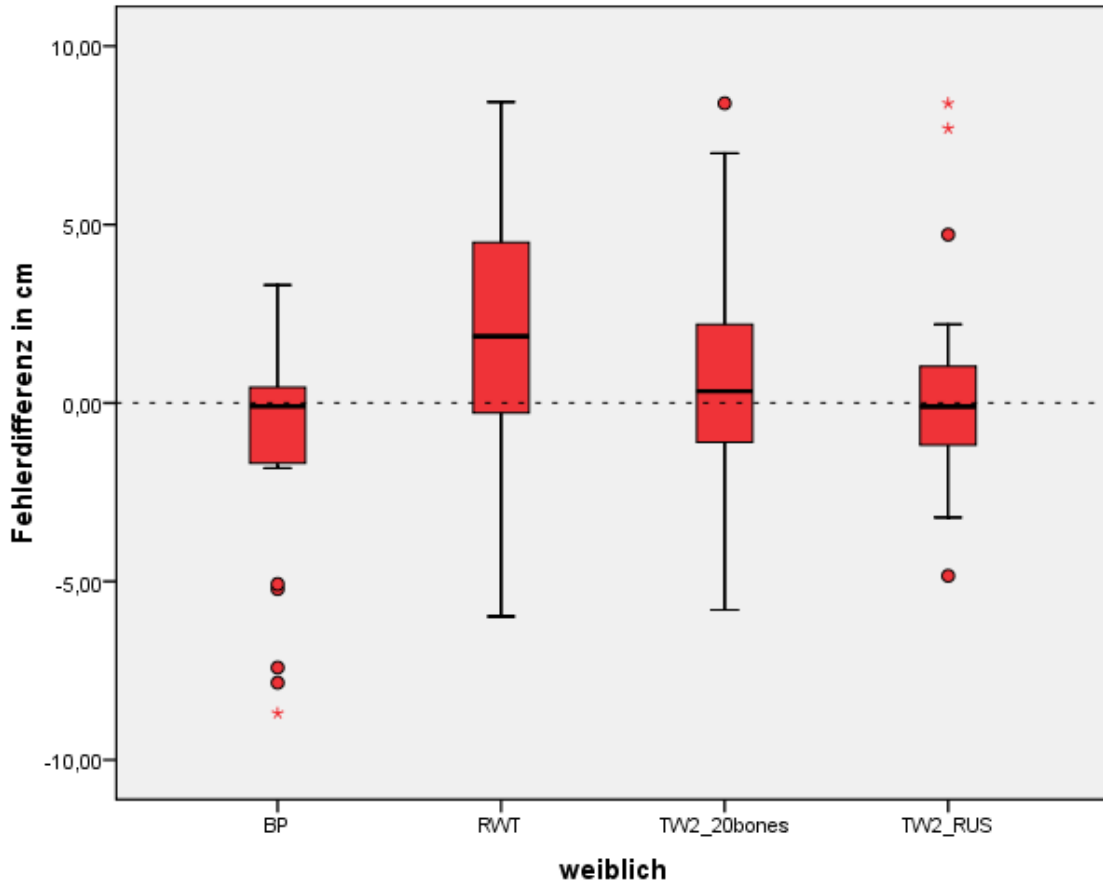


Abbildung 29: Fehlerdifferenz weiblich

Fehlerdifferenz_weiblich				
	BP	RWT	TW2_20bones	TW2_RUS
<b>Anzahl</b>	25	14	18	18
<b>Mittelwert(cm)</b>	-1,03	1,62	0,73	0,53
<b>STD(cm)</b>	3,3	3,65	3,72	3,47
<b>Spannweite(cm)</b>	-8,69 – 3,3	-5,98 – 8,43	-5,8 – 8,4	-4,84 – 8,4
<b>p-Wert</b>	0,132	0,121	0,416	0,526

Tabelle 20: Fehlerdifferenz weiblich

Mit einem Mittelwert der Fehlerdifferenz von 0,53 cm, einer Standardabweichung von 3,47 cm, und einer Spannweite von -4,84 cm bis 8,4 cm überschätzt sie die Endlänge nur leicht. Auch der p-Wert von 0,525 zeigt, dass sich die Prognose nicht signifikant von 0 unterscheidet.

Die Methode nach Tanner Whitehouse 2 mit dem 20bones-Score erreicht ähnliche Werte.

Die Methode nach Bailey Pinneau ist die einzige, welche die Endlänge mit dem Mittelwert von -1,03 cm, der Standardabweichung 3,3 cm und der Spannweite von -8,69 cm bis 3,3 cm unterschätzt.

Bei den Männern überschätzen alle Methoden der Endlängenprognose.

Am deutlichsten ist die Überschätzung bei der RWT Methode mit einem Mittelwert von 3,35 cm der Standardabweichung von 5,11 cm und einer Spannweite von -5,98 cm bis 8,43 cm. Der Unterschied der Fehlerdifferenz zum Wert 0 ist mit einem p-Wert von 0,000 hoch signifikant.

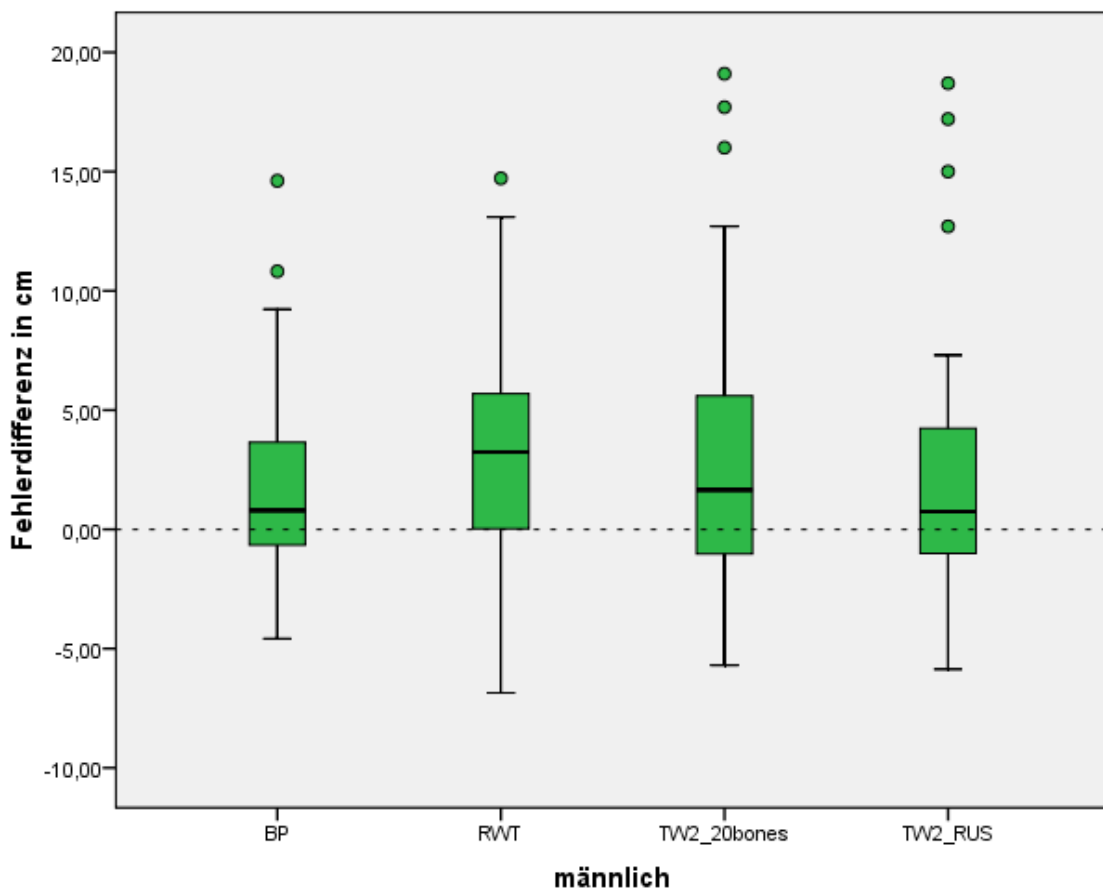


Abbildung 30: Fehlerdifferenz männlich

Fehlerdifferenz_männlich				
	BP	RWT	TW2_20bones	TW2_RUS
Anzahl	45	50	50	51
Mittelwert(cm)	1,81	3,35	2,63	2,05
STD(cm)	3,91	5,11	5,39	5,21
Spannweite(cm)	-4,59 – 14,61	-6,9 – 14,7	-5,7 – 19,10	-5,86 – 18,7
p-Wert	0,003	0,000	0,001	0,007

Tabelle 21: Fehlerdifferenz männlich

Die geringste Abweichung des Mittelwertes mit 1,81 cm zu 0, hat die Methode nach Bailey Pinneau.

Die zwei Methoden nach Tanner und Whitehouse liefern ähnliche Ergebnisse, wobei die TW2\_RUS etwas näher an den erreichten Endlängen liegt.

Zusammenfassend kann man aus unseren Daten sagen, dass für die Endlängenprognose bei Mädchen die Methode nach TW2-RUS am Besten zu sein scheint.

Die RWT Methode scheint bei Knaben die Endlänge am meisten zu überschätzen, und die BP Methode erzielte die besten Ergebnisse.

Diese Ergebnisse sind natürlich unter dem Vorbehalt der relativ geringen Fallzahlen zu interpretieren, und weitere Studien wären nötig, um diese Ergebnisse weiter abzusichern.

## 5 Literaturverzeichnis

---

<sup>1</sup> Rauber/Kopsch: Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas Bd. 1. Bewegungsapparat, 2. verb. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1998

<sup>2</sup> Niethard, F. U.: Kinderorthopädie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1997

<sup>3</sup> Kazuharu Irie, Sadakazu Ejiri, Yasunori Sakakura, Toru Shibui, and Toshihiko Yajima: Matrix Mineralization as a Trigger for Osteocyte Maturation. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* Volume 56(6): 561–567, 2008

<sup>4</sup> Hirao M, Hashimoto J, Yamasaki N, Ando W, Tsuboi H, Myoui A, Yoshikawa H: Oxygen tension is an important mediator of the transformation of osteoblasts to osteocytes. *J Bone Miner Metab* 25:266–276)

<sup>5</sup> Bonewald L: Osteocytes as multifunctional cells. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 6:331–333, 2006a

<sup>6</sup> Bonewald LF: Mechanosensation and transduction in osteocytes. *Bonekey Osteovision* 3:7–15, 2006b

<sup>7</sup> Zhang K, Barragan-Adjemian C, Ye L, Kotha S, Dallas M, Lu Y, Zhao S, et al. (2006) E11/gp38 selective expression in osteocytes: regulation by mechanical strain and role in dendrite elongation. *Mol Cell Biol* 26:4539–4552

<sup>8</sup> Theodore J. Ganley, M.D., David A. Spiegel, M.D., John R. Gregg, M.D., and John M. Flynn, M.D. Overuse: Injuries to the Physes in Young Athletes: A Clinical and Basic Science Review, *Orthopedic Journal*, Volume 11 Spring 1998 ;Pages 27-35

<sup>9</sup> Brighton CT, Magnuson PB, Iannotti JP: Growth and development of bone: The growth plate and its abnormalities. In *Instructional Course Lectures*, Rosemont, American Academy of Orthopedic Surgeons 105, 1992.

<sup>10</sup> Brighton CT: Structure and function of the growth plate. *Clin Orthop* 136:22–32, 1978.

<sup>11</sup> Hunziker EB: Mechanism of longitudinal bone growth and its regulation by growth plate chondrocytes. *Microsc Res Tech* 28:505–519, 1994.

<sup>12</sup> Iannotti JP: Growth plate physiology and pathology. *Orthop Clin North Am* 21:1–17, 1990.

<sup>13</sup> Robertson WW: Newest knowledge of the growth plate. *Clin Orthop* 253:270–278, 1990.

- 
- <sup>14</sup> Shapiro F: Pediatric Orthopedic Deformities. Basic Science, Diagnosis, and Treatment. San Diego, Elsevier/Academic Press 2002
- <sup>15</sup> Iannotti JP: Growth plate physiology and pathology. *Orthop Clin North Am* 21:1–17, 1990.
- <sup>16</sup> Trueta J, Morgan JD: The vascular contribution to osteogenesis. I. Studies by the injection method. *J Bone Joint Surg* 42B:97–109, 1960.
- <sup>17</sup> Buckwalter JA, Mower D, Ungar R, Schaeffer J, Ginberg B: Morphometric analysis of chondrocyte hypertrophy. *J Bone Joint Surg* 68A:243–255, 1986.
- <sup>18</sup> Cowell HR, Hunziker EB, Rosenberg L: (Editorial): The role of hypertrophic chondrocytes in endochondral ossification and in the development of secondary centers of ossification. *J Bone Joint Surg* 69A:159–161, 1987.
- <sup>19</sup> Farnum CE, Wilsman NJ: Converting a differentiation cascade into longitudinal growth: Stereology and analysis of transgenic animals as tools for understanding growth plate function. *Curr Opin Orthop* 12:428–433, 2001.
- <sup>20</sup> Hunziker EB, Herrman W, Schenk RK, Mueller M, Moor H: Cartilage ultrastructure after high pressure freezing, freeze substitution, and low temperature embedding. I. Chondrocyte ultrastructure-implications for the theories of mineralization and vascular invasion. *J Cell Biol* 98:267–276, 1984.
- <sup>21</sup> Hunziker EB, Schenk RK, Cruz-Orive LM: Quantitation of chondrocyte performance in growth plate cartilage during longitudinal bone growth. *J Bone Joint Surg* 69A:162–173, 1987.
- <sup>22</sup> Ballock RT, O’Keefe RJ: The biology of the growth plate. *J Bone Joint Surg* 85A:715–726, 2003.
- <sup>23</sup> Carlevaro MF, Cermelli S, Cancedda R, Cancedda FD: Vascular endothelial growth factor (VEGF) in cartilage neovascularisation and bone chondrocyte differentiation: Auto-paracrine role during endochondral bone formation. *J Cell Sci* 113:59–69, 2000.
- <sup>24</sup> Gerber HP, Vu TH, Ryan AM, et al: VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nat Med* 5:623–628, 1999.
- <sup>25</sup> Van der Eerden BCJ, Karperien M, Wit JM: Systemic and local regulation of the growth plate. *Endocr Rev* 24:782–801, 2003.
- <sup>26</sup> Anderson HC: Matrix vesicles and calcification. *Curr Rheum Rep* 5:222–226, 2003.

- 
- <sup>27</sup> Jaramillo D, Connolly SA, Mulkern RV, Shapiro F: Developing epiphysis: MR imaging characteristics and histologic correlation in the newborn lamb. *Radiology* 207:637–645, 1998.
- <sup>28</sup> Jaramillo D, Shapiro F: Growth cartilage: normal appearance, variants and abnormalities. *Pediatr Musculoskeletal MR Imaging* 6:455–471, 1998
- <sup>29</sup> Jaramillo D, Villegas-Medina OL, Doty DK, et al: Age-related vascular changes in the epiphysis, physis, and metaphysis: Normal findings on gadolinium-enhanced MRI of piglets. *AJR Am J Roentgenol* 182:353–360, 2004.
- <sup>30</sup> Shapiro F: Epiphyseal and physeal cartilage vascularization: A light microscopic and tritiated thymidine autoradiographic study of cartilage canals in newborn and young postnatal rabbit. *Anat Rec* 252:140–148, 1998.
- <sup>31</sup> Masoud I, Shapiro F, Moses A: Tibial epiphyseal development: A cross sectional histologic and histomorphometric study in the New Zealand white rabbit. *J Orthop Res* 4:212–220, 1986.
- <sup>32</sup> Siffert RS: Experiments in epiphyseal growth and repair. *J Bone Joint Surg* 38A:1077–1088, 1956.
- <sup>33</sup> Trueta J, Morgan JD: The vascular contribution to osteogenesis. I. Studies by the injection method. *J Bone Joint Surg* 42B:97–109, 1960.
- <sup>34</sup> Weise M, De-Levi S, Barnes Km, Gafni RI, Abad V, Baron J: Effects of estrogen on growth plate senescence and epiphyseal fusion. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:6871–6876, 2001.
- <sup>35</sup> Sadler, Thomas W.: *Medizinische Embryologie : die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen / Thomas W Sadler. Begr. von Jan Langman. Dt. Übers. von Ulrich Drews. - 10., korrigierte Aufl.. - Stuttgart : Thieme, 2003.*
- <sup>36</sup> Moore, Keith L.: *Embryologie : Entwicklungsstadien, Frühentwicklung, Organogenese, Klinik / Keith L. Moore ; T. Vidhya N. Persaud. Übers. und bearb. von Christoph Viebahn. - 5. Aufl.. - München ; Jena : Elsevier, Urban & Fischer, 2007*
- <sup>37</sup> Kember NF: Cell population kinetics of bone growth: the first ten years of autoradiographic studies with tritiated thymidine. *Clin Orthop* 1971; 76: 213–230.
- <sup>38</sup> Gafni RI, Weise M, Robrecht DT, Meyers JL, Barnes KM, De Levi S, Baron J: Catch-up growth is associated with delayed senescence of the growth plate in rabbits. *Pediatr Res* 2001; 50: 618–623.
- <sup>39</sup> Wit JM, Kamp GA, Rikken B: Spontaneous growth and response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature. *Pediatr Res* 1996; 39: 295–302.

- 
- <sup>40</sup> Klinker R, Silbernagel S. Lehrbuch der Physiologie. 3.Aufl. Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag; 2001.
- <sup>41</sup> Butler AA, LeRoith D: Minireview: tissue-specific versus generalized gene targeting of the *igf1* and *igf1r* genes and their roles in insulinlike growth factor physiology. *Endocrinology* 2001; 142: 1685–1688.
- <sup>42</sup> Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL, Vasconez O, Martinez V, Gargosky SE, Allen L, Rosenfeld RG: Two-year treatment of growth hormone (GH) receptor deficiency with recombinant insulin-like growth factor I in 22 children: comparison of two dosage levels and to GH-treated GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 629–633.
- <sup>43</sup> Sims NA, Clement-Lacroix P, Da Ponte F, Bouali Y, Binart N, Moriggi R, Goffin V, Coschigano K, Gaillard-Kelly M, Kopchick J, Baron R, Kelly PA: Bone homeostasis in growth hormone receptor-null mice is restored by IGF-I but independent of Stat5. *J Clin Invest* 2000; 106: 1095–1103.
- <sup>44</sup> Isaksson OG, Jansson JO, Gause IA: Growth hormone stimulates longitudinal bone growth directly. *Science* 1982; 216: 1237–1239.
- <sup>45</sup> Schlechter NL, Russell SM, Spencer EM, Nicoll CS: Evidence suggesting that the direct growth-promoting effect of growth hormone on cartilage in vivo is mediated by local production of somatomedin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 7932–7934.
- <sup>46</sup> Ohlsson C, Nilsson A, Isaksson O, Lindahl A: Growth hormone induces multiplication of the slowly cycling germinal cells of the rat tibial growth plate. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 9826–9830.
- <sup>47</sup> Isaksson OG, Lindahl A, Nilsson A, Isgaard J: Mechanism of the stimulatory effect of growth hormone on longitudinal bone growth. *Endocr Rev* 1987; 8: 426–438.
- <sup>48</sup> Hunziker EB, Wagner J, Zapf J: Differential effects of insulin-like growth factor I and growth hormone on developmental stages of rat growth plate chondrocytes in vivo. *J Clin Invest* 1994; 93: 1078–1086.
- <sup>49</sup> Silvestrini G, Ballanti P, Patacchioli FR, Mocetti P, Di Grezia R, Wedard BM, Angelucci L, Bonucci E: Evaluation of apoptosis and the glucocorticoid receptor in the cartilage growth plate and metaphyseal bone cells of rats after high-dose treatment with corticosterone. *Bone* 2000; 26: 33–42.
- <sup>50</sup> Chrysis D, Ritzen EM, Savendahl L: Growth retardation induced by dexamethasone is associated with increased apoptosis of the growth plate chondrocytes. *J Endocrinol* 2003; 176

- 
- <sup>51</sup> Baron J, Huang Z, Oerter KE, Bacher JD, Cutler GB Jr: Dexamethasone acts locally to inhibit longitudinal bone growth in rabbits. *Am J Physiol* 1992; 263: 489–492.
- <sup>52</sup> Smink JJ, Gresnigt MG, Hamers N, Koedam JA, Berger R, van Buul-Offers SC: Short-term glucocorticoid treatment of prepubertal mice decreases growth and IGF-I expression in the growth plate. *J Endocrinol* 2003; 177: 381–388.
- <sup>53</sup> Smink JJ, Koster JG, Gresnigt MG, Rooman R, Koedam JA, van Buul-Offers SC: IGF and IGF-binding protein expression in the growth plate of normal, dexamethasone-treated and human IGF-II transgenic mice. *J Endocrinol* 2002; 175: 143–153.
- <sup>54</sup> Heinrichs C, Yanovski JA, Roth AH, Yu YM, Domene HM, Yano K, Cutler GB Jr, Baron J: Dexamethasone increases growth hormone receptor messenger ribonucleic acid levels in liver and growth plate. *Endocrinology* 1994; 135: 1113–1118
- <sup>55</sup> Baron J, Klein KO, Colli MJ, Yanovski JA, Novosad JA, Bacher JD, Cutler GB Jr: Catchup growth after glucocorticoid excess: a mechanism intrinsic to the growth plate. *Endocrinology* 1994; 135: 1367–1371.
- <sup>56</sup> Buckler JM, Willgerodt H, Keller E: Growth in thyrotoxicosis. *Arch Dis Child* 1986; 61: 464–471.
- <sup>57</sup> Leger J, Czernichow P: Congenital hypothyroidism: decreased growth velocity in the first weeks of life. *Biol Neonate* 1989; 55: 218–223.
- <sup>58</sup> Stevens DA, Hasserjian RP, Robson H, Siebler T, Shalet SM, Williams GR: Thyroid hormones regulate hypertrophic chondrocyte differentiation and expression of parathyroid hormone-related peptide and its receptor during endochondral bone formation. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2431–2442.
- <sup>59</sup> Gauthier K, Chassande O, Plateroti M, Roux JP, Legrand C, Pain B, Rousset B, Weiss R, Trouillas J, Samarut J: Different functions for the thyroid hormone receptors TRalpha and TRbeta in the control of thyroid hormone production and post-natal development. *EMBO J* 1999; 18: 623–631.
- <sup>60</sup> Takeda K, Sakurai A, Degroot LJ, Refetoff S: Recessive inheritance of thyroid hormone resistance caused by complete deletion of the protein-coding region of the thyroid hormone receptor-beta gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 49–55.
- <sup>61</sup> Kindblom JM, Gothe S, Forrest D, Tornell J, Tornell J, Vennstrom B, Ohlsson C: GH substitution reverses the growth phenotype but not the defective ossification in thyroid hormone receptor alpha 1-/-beta-/- mice. *J Endocrinol* 2001; 171: 15–22.

- 
- <sup>62</sup> Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS: Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man [see comments] [published erratum appears in *N Engl J Med* 1995; 332: 131]. *N Engl J Med* 1994; 331: 1056–1061.
- <sup>63</sup> Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K: Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3689–3698.
- <sup>64</sup> Grumbach MM: Estrogen, bone, growth and sex: a sea change in conventional wisdom. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13(suppl 6): 1439–1455.
- <sup>65</sup> Klein KO, Martha PM Jr, Blizzard RM, Herbst T, Rogol AD: A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. II. Estrogen levels as determined by an ultrasensitive bioassay. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3203–3207.
- <sup>66</sup> Cutler GB Jr: The role of estrogen in bone growth and maturation during childhood and adolescence. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997; 61: 141–144.
- <sup>67</sup> Laue L, Kenigsberg D, Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, Cutler GB Jr: Treatment of familial male precocious puberty with spironolactone and testolactone. *N Engl J Med* 1989; 320: 496–502.
- <sup>68</sup> Oz OK, Millsaps R, Welch R, Birch J, Zerwekh JE: Expression of aromatase in the human growth plate. *J Mol Endocrinol* 2001; 27: 249–253.
- <sup>69</sup> Keenan BS, Richards GE, Ponder SW, Dallas JS, Nagamani M, Smith ER: Androgen-stimulated pubertal growth: the effects of testosterone and dihydrotestosterone on growth hormone and insulin-like growth factor-I in the treatment of short stature and delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 996–1001
- <sup>70</sup> Nilsson O, Chrysis D, Pajulo O, Boman A, Holst M, Rubinstein J, Martin RE, Savendahl L: Localization of estrogen receptors-alpha and -beta and androgen receptor in the human growth plate at different pubertal stages. *J Endocrinol* 2003; 177: 319–326.
- <sup>71</sup> Abu EO, Horner A, Kusec V, Triffitt JT, Compston JE: The localization of androgen receptors in human bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3493–3497.
- <sup>72</sup> Niessen K.-H.: Pädiatrie. 6.Aufl. Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag. 2007
- <sup>73</sup> Dean DD, Boyan BD, Schwart Z, Muniz OE, Carreno MR, Maeda S, Howell DS: Effect of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and 24R,25-dihydroxyvitamin D3 on metalloproteinase activity and cell maturation in growth plate cartilage in vivo. *Endocrine* 2001; 14: 311–323.

- 
- <sup>74</sup> Donohue MM, Demay MB: Rickets in VDR null mice is secondary to decreased apoptosis of hypertrophic chondrocytes. *Endocrinology* 2002; 143: 3691–3694.
- <sup>75</sup> Lidor C, Atkin I, Ornoy A, Dekel S, Edelstein S: Healing of rachitic lesions in chicks by 24R,25- dihydroxycholecalciferol administered locally into bone. *J Bone Miner Res* 1987; 2: 91–98.
- <sup>76</sup> Steppan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, Ke H, Swick AG: Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul Pept* 2000; 92: 73–78.
- <sup>77</sup> Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougneres P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B: A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398–401.
- <sup>78</sup> Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J: Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3686–3695.
- <sup>79</sup> Maor G, Rochwerger M, Segev Y, Phillip M: Leptin acts as a growth factor on the chondrocytes of skeletal growth centers. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1034–1043.
- <sup>80</sup> PAUWELS, F. (1973): *Atlas zur Biomechanik der gesunden und kranken Hüft*. Berlin: Springer.
- <sup>81</sup> Roux, W.: *Gesammelte Abhandlungen über Entwicklungsmechanik der Organismen*, Bd. I. u. II. Engelmann, Leipzig 1895
- <sup>82</sup> Koletzko: *Kinderheilkunde*. 12. Aufl. Berlin/Heidelberg/New York: Springer Verlag, 2007
- <sup>83</sup> Hoppe C, Mølgaard C, Vaag A, Barkholt V, Michaelsen KF. High intakes of milk, but not meat, increase s-insulin and insulin resistance in 8-year-old boys. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 393-8.
- <sup>84</sup> Hoppe C, Udam TR, Lauritzen L, Mølgaard C, Juul A, Michaelsen KF. Animal protein intake, serum insulin-like growth factor I, and growth in healthy 2.5-y-old Danish children. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 447-52.
- <sup>85</sup> Takahashi E. Secular trend in milk consumption and growth in Japan. *Hum Biol* 1984; 56: 427-37.
- <sup>86</sup> Cardoso H.: *Secular Changes in Body Height and Weight of Portuguese Boys Over One Century*. *AMERICAN JOURNAL OF HUMAN BIOLOGY* 20:270–277 (2008)

- 
- <sup>87</sup> ANNI LARNKJÆR<sup>1</sup>, STINE ATTRUP SCHRØDER<sup>1</sup>, IDA MARIA SCHMIDT<sup>2</sup>, MARIANNE HØRBY JØRGENSEN<sup>2</sup> & KIM FLEISCHER MICHAELSEN<sup>1,2</sup>: Secular change in adult stature has come to a halt in northern Europe and Italy. *Acta Pædiatrica*, 2006; 95: 754\_755
- <sup>88</sup> M. Glocka, M. Hermanussenb, E. Kellerc, K.K.P. Hartmanna: Gulliver G-100 - A New Device to Evaluate Daily Growth Measurement in Comparison with Harpenden Stadiometer. *Horm Res* 1999;52:287-290
- <sup>89</sup> Dagbjartsson A, Thornórsson AV, Pálsson GI, Arnórsson VH. [Height and weight of Icelandic children 6-20 years of age.] *Laeknabladid*. 2000 July/August;86(7/8):509-514. Icelandic.
- <sup>90</sup> Gauld LM, Kappers J, Carlin JB, Robertson CF. Height prediction from ulna length. *Dev Med Child Neurol*. 2004 Jul;46(7):475-80.
- <sup>91</sup> Lentze M.J. Schaub J. et al. : *Pädiatrie, Grundlage und Praxis*. 3. Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007
- <sup>92</sup> J. M. TANNER, R. H. WHITEHOUSE, and M. TAKAISHI (1966): Standards from Birth to Maturity for Height, Weight, Height Velocity, and Weight Velocity: British Children, 1965. *Arch. Dis. Childh.* 41, 454.
- <sup>93</sup> KEMPERDICK, H. (1979): Die Anwendbarkeit der Bestimmungsmethoden des Skelettalters bei westdeutschen Kindern mit normalem und mit abweichendem Wachstumsverlauf. Habilitationsschrift. Düsseldorf: Medizinische Fakultät, Universität Düsseldorf, Universitäts-Kinderklinik.
- <sup>94</sup> TODD, T. W. (1937): *Atlas of skeletal maturation. Part I: Hand*. St Louis: CV Mosby Co.
- <sup>95</sup> GREULICH, W. W., PYLE, S. I. (1959): *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. Stanford, California: Stanford University Press
- <sup>96</sup> TANNER, J. M., WHITEHOUSE, R. H., MARSHALL, W. A., HEALY, M. J. R., GOLDSTEIN, H. (1975b): *Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method)*. London: Academic Press.
- <sup>97</sup> TANNER, J. M., WHITEHOUSE, R. H., HEALY, M. J. R. (1962): *A new system for estimating skeletal maturity from the hand and wrist, with standard derived from a study of 2600 healthy British children. The scoring system*. Paris: Paris, Int Child Centre.
- <sup>98</sup> J. M. TANNER, K. W. LANDT, N. CAMERON, B. S. CARTER, AND J. PATEL (1983): *Prediction of adult height from height and bone age in childhood. A new system of equations (TW Mark II) based on a sample including very tall and very short children*. *Archives of Disease in Childhood*, 58, 767-776

- 
- <sup>99</sup> BAILEY N., PINNEAU SR. (1952): Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr.* Apr;40(4):423-41.
- <sup>100</sup> PFEIL J., GRILL F., GRAF R. (1996): Extremitätenverlängerung, Deformitätenkorrektur, Pseudarthrosenbehandlung. Springer Verlag
- <sup>101</sup> ROUCHE A. , WAINER H. , THISSEN D. (1975): The RWT Method for the Prediction of Adult Stature. *Pediatrics* 56; 1026-1033
- <sup>102</sup> GREULICH, W.: A comparison of the physical growth and development of American-born and native Japanese children. *Am J Phys Anthropol*, 15, 489-515. 1957
- <sup>103</sup> DREIZEN, S., PARKER, G. S., SNODGRASSE, R. M., SPIES, T. D., WEBBPEPLOE, H.: Bilateral symmetry of skeletal maturation in the human hand and wrist. *AMA J Dis Child.*, 93 (2), 122-127. 1957
- <sup>104</sup> BAER, M. J., DURATZ, J.: Bilateral asymmetry in skeletal maturation of the hand and wrist a roentgenographic analysis. *Am J Phys Antropol*, 15, 181-196. 1957
- <sup>105</sup> ROCHE, A. F.: Lateral comparisons of the skeletal maturity of the human hand and wrist. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.*, 89, 1272-1280. 1963
- <sup>106</sup> WATSON, E. H., LOWREY, G. A: Growth and development of children. 5 th Ed Year Book. Chicago: Medical Publishers.1967
- <sup>107</sup> Zachmann M. et al. Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen, and Tanner: Height predictions in normal children and in patients with various pathologic conditions. *J Pediatr.* 1978 Nov;93(5):749-55.
- <sup>108</sup> WAAL W. et al.: A new model to predict final height in constitutionally tall children. *Acta Paediatr* 85: 889-93. 1996
- <sup>109</sup> Joss E E, Temperli R, Mullis P E.: Adult height in constitutionally tall stature: accuracy of five different height prediction methods. *Archives of Disease in Childhood* 1992; 67: 1357-1362
- <sup>110</sup> R K Bull, P D Edwards, P M Kemp, S Fry and I A Hughes.: Bone age assessment: a large scale comparison of the Greulich and Pyle, and Tanner and Whitehouse (TW2) methods. *Arch. Dis. Child.* 1999;81;172-173

## 6 Lebenslauf

### Zur Person

Jan Jagiello  
geboren am 03.03.1983 in Salzburg/Österreich  
wohnhaft am Prof. Franz-Spathring 57/5, in 8042 Graz,  
Österreich  
Telefonnummer: +436503844682  
email: [jan.jagiello@aon.at](mailto:jan.jagiello@aon.at)  
[jan.jagiello@stud.meduni-graz.at](mailto:jan.jagiello@stud.meduni-graz.at)

### Schulbildung

1989-1993	Volksschule Unzmarkt/Frauenburg
1993-1997	Unterstufe des Bundesgymnasium und Bundesrealgymnasium Judenburg
1997-2001	Oberstufe des Bundesgymnasium und Bundesrealgymnasiums Judenburg
Mai 2001	Matura mit Gutem Erfolg in den Fächern Mathematik, Darstellende Geometrie, Englisch und Deutsch.
1988-2001	Musikschule Judenburg
2001	Abschlussprüfung für Klavier, Direktion/Komposition mit ausgezeichnetem Erfolg

### Wehrdienst

2001-2002	8 Monate Betriebsversorgungsstelle Fliegerhorst Zeltweg
-----------	---

### Studium

ab 2002	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz/Österreich
seit 2008	Diplomarbeit an der Abteilung für Kinder und Jugendliche LKH Leoben - Eisenerz, Thema: Endlängenprognosemodelle bei Kindern – Ein Vergleich verschiedener Methoden.

---

## **Famulaturen**

2004	4 Wochen Chirurgie Landeskrankenhaus Judenburg/Österreich
2006	4 Wochen emergency department Choe Ray Hospital Saigon/Vietnam
2007	2 Wochen emergency department Choe Ray Hospital Saigon/Vietnam 2 Wochen department of tropical diseases Choe Ray Hospital Saigon/Vietnam
2007	4 Wochen Neurologie Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz/Österreich
2008	4 Wochen department for cardiology hospital da Luz Lissabon/Portugal

## **Studienbegleitende Tätigkeiten/Arbeitserfahrung**

1998	4 Wochen Bäckerei Krumböck Unzmarkt
1999-2002	32 Wochen Verzinkerei Wuppermann/Judenburg
2005-2006	als Freiwilliger Helfer Lebenshilfe Graz und Umgebung
2006-	Freier Dienstnehmer Lebenshilfe Graz und Umgebung
2008-	wissenschaftliche Mitarbeit an der Abteilung für Kinder und Jugendliche LKH Leoben - Eisenerz bei OA Dr. med. Gerhard Köstl und Prim. Univ. Prof. Dr. med. Reinhold Kerbl
2009	Segelflugtrainer für Junioren in Frankreich

## **Sportliche Tätigkeiten**

1990-1998	Fußballklub Unzmarkt
2003-	Studenten Langlaufkader Graz
1998-	Segelfliegen:
2004-2008	Junioren-Staatsmeister der dezentralen Wertung im Segelflug
2006	Vizestaatsmeister im Segelflug der Allgemeinen Standard- klasse Junioren-Segelflug-Vor-Weltmeisterschaften Standardklasse in Rieti/Italien

---

2007	Junioren Segelflug Weltmeisterschaft in Rieti/Italien Clubklasse
2001-	Alpen Adria Cup, Pribina Cup/Slowakei, Polish Open/Polen(Segelflug)
2009	Vizestaatsmeister im Segelflug
2009	Europameisterschaft Segelflug der Allgemeinen Clubklasse Litauen

## **Persönliche Interessen**

Musikverein Unzmarkt  
Bergsteigen/Skitouren  
Fußballspielen  
Reisen

---