

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung I: Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie/Onkologie
Pädiatrische Endokrinologie

**Bestimmung der Blutspiegel von Wachstumshormon bei
Frühgeborenen und jungen Reifgeborenen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Steinruck, Louis

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Binder

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Peter

Tag der Disputation: 03.02.2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	2
1 Einleitung	3
1.1 Wachstumshormon (GH)	3
1.1.1 Aufbau und Isoformen	3
1.1.2 Rolle der somatotropen Zellen	4
1.1.3 Einflüsse auf die GH-Sekretion	5
1.1.4 Signaltransduktionsweg	6
1.1.5 Physiologie der GH-Ausschüttung in verschiedenen Lebensphasen	8
1.1.6 Wirkungen	9
1.2 Insulin-like Growth Factor 1	10
1.3 Abbau von GH und Somatomedinen	12
1.4 GH-Mangel	12
1.4.1 Kongenitaler GH-Mangel	12
1.4.2 Klassischer GH-Mangel des Kindesalters	19
1.4.3 Diagnostik des GH-Mangels	20
1.4.4 Therapie des GH-Mangels	23
1.5 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	25
2 Material und Methoden	27
2.1 Ethikvotum	27
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	27
2.3 Neugeborenen-Screening	28
2.4 Probengewinnung	28
2.5 Rekrutierung	29
2.6 Fallzahl	30
2.7 Studienablauf	30
2.8 Messung der GH-Spiegel	32
2.8.1 Messverfahren	32
2.8.2 Beurteilung der Messung der GH-Spiegel aus den Neugeborenen-Screeningkarten	33
2.9 Daten von Binder et al., (2010)	35
2.10 Statistik	35
3 Ergebnisse	37
3.1 Messergebnisse der Gesamtgruppe	39
3.2 GH-Spiegel und Gestationsalter	40
3.3 Bestimmung des Referenzintervalls	43
3.4 Messergebnisse der Untergruppen	43

3.5	GH-Spiegel und Geburtsgewicht.....	44
3.6	Zusammenfassung der Ergebnisse	45
4	<i>Diskussion</i>	47
4.1	Referenzintervall und Gestationsalter.....	47
4.2	Geschlechtsunterschiede der GH-Spiegel	52
4.3	GH-Spiegel bei respiratorischer Adaptations-störung.....	54
4.4	GH-Spiegel bei maternalem Nikotinkonsum.....	55
4.5	Limitierungen und Stärken der Studie	56
4.6	Schlussfolgerung und Ausblick	57
5	<i>Zusammenfassung</i>	59
6	<i>Literaturverzeichnis</i>	60
7	<i>Erklärung zum Eigenanteil</i>	65
8	<i>Veröffentlichung</i>	66
9	<i>Danksagung</i>	67
10	<i>Anhang</i>	68
10.1	Elterninformation	68
10.2	Einverständnis- und Datenschutzerklärung	71

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Regulation und Wirkungen von GH und IGF-1	6
Abbildung 2: Flussdiagramm der Rekrutierung der Neugeborenen	37
Abbildung 3: GH-Spiegel der 281 Neugeborenen.	40
Abbildung 4: GH-Spiegel der 594 Neugeborenen abhängig vom Gestationsalter	41
Abbildung 5: GH-Spiegel der 594 Neugeborenen abhängig vom Gestationsalter	42
Abbildung 6: GH-Spiegel abhängig vom Geburtsgewicht in SDS	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Merkmale der 281 Neugeborenen.	38
Tabelle 2: GH-Spiegel der Früh- und Reifgeborenen	43

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
APGAR	Score zur klinischen Beurteilung von Neugeborenen: Atmung, Puls, Grundtonus, Aussehen, Reflexe
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent-Assay
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GH	Growth Hormone, Wachstumshormon, STH (Somatotropes Hormon), Somatotropin
GHBP	Growth Hormone Binding Protein
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone, Somatoliberin
GHRIH	Growth Hormone Releasing Inhibiting Hormone, Somatostatin
HESX1	Homeobox expressed in ES cells 1, homeobox protein ANF
hGH	Human Growth Hormone
IGF	Insulin-like Growth Factor
IGFBP	Insulin-like Growth Factor Binding Protein
JAK	Januskinase
kDa	Kilodalton
LBM	Lean Body Mass
LH	Luteinisierendes Hormon
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
Ng	Nanogramm
Rpm	Revolutions per minute, Umdrehungen pro Minute,
SDS	Standard deviation score
SOX3	Sex determining region Y (SRY) – box 3
SSW	Schwangerschaftswochen
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
ZNS	Zentrales Nervensystem
µg	Mikrogramm

1 Einleitung

1.1 Wachstumshormon (GH)

1.1.1 Aufbau und Isoformen

Wachstumshormon (GH, Somatotropin) wird im Vorderlappen der Hypophyse durch somatotrope Zellen gebildet. Die mit ca. 90 % am häufigsten vorkommende GH-Isoform besteht aus 191 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 22 Kilodalton (kDa) (Ribeiro de Oliveira Longo Schweizer et al., 2018). Die 22 kDa Isoform ist strukturell aus vier α -Helices aufgebaut und enthält zwei intramolekulare Disulfidbindungen (Bidlingmaier, 2019). Die 22 kDa Isoform hat zwei Bindungsstellen, die mit dem GH-Rezeptor interagieren (Ribeiro de Oliveira Longo Schweizer et al., 2018).

Das für die 22 kDa kodierende Gen, *GH1*, liegt auf dem langen Arm von Chromosom 17 (17q22-24) in einem Cluster, das aus fünf homologen Genen gebildet wird (Alatzoglou et al., 2014). Diese fünf verwandten Gene bestehen jeweils aus fünf Exons und vier Introns, die vermutlich durch Genduplikation entstanden sind (Ribeiro de Oliveira Longo Schweizer et al., 2018). Diese fünf strukturell ähnlichen Gene sind *GH1*, *CSH-1* und *CSH-2* (chorionic somatomammotropin hormone), *CSHP* (chorionic somatomammotropin pseudogene) und *GH2*, das nur in der Plazenta exprimiert wird (Mullis, 2010). Bei Schwangeren wird die hypophysäre GH-Sekretion nach und nach durch eine konstante Sekretion der plazentaren Isoform des GH (*GH2*) ersetzt (Bidlingmaier, 2019).

Neben der 22 kDa GH-Isoform entstehen durch alternatives Spleißen andere Isoformen. Eine Isoform stellt die 20 kDa Isoform dar, die physiologisch ca. 5-10 % des GH im Blut ausmacht (Mullis, 2010). Die physiologische Rolle der verschiedenen GH-Isoformen ist noch weitestgehend unklar. Alle Isoformen werden parallel zur Hauptisoform ausgeschüttet. Bei der Sekretion bleibt das

Verhältnis beinahe immer konstant, weshalb man die 22 kDa Isoform als diagnostisch aussagekräftig werten kann (Ribeiro de Oliveira Longo Schweizer et al., 2018).

1.1.2 Rolle der somatotropen Zellen

GH wird in den somatotropen Zellen der Adenohypophyse gebildet, gespeichert und mittels Exozytose ausgeschüttet. Die Entwicklung der somatotropen Zellen und deren Funktionsfähigkeit sowie die Auswirkungen dysfunktionaler somatotroper Zellen auf die Funktion der Hypophyse insgesamt sind aktuelle Forschungsschwerpunkte in der Ursachenfindung des kongenitalen GH-Mangels (Alatzoglou et al., 2014).

Die Entwicklung und Differenzierung somatotroper Zellen wird im Tiermodell durch Glukokortikoide gefördert. Auch die Expression von GH wird durch Glukokortikoide stimuliert (Alatzoglou et al., 2014). Bei einem Kind mit nachgewiesenem genetischem Defekt, der zu einer Glukokortikoidresistenz führte, konnte ein kongenitaler GH-Mangel mit typischer Klinik in Form von rezidivierenden Hypoglykämien nachgewiesen werden (McMahon et al., 2010). Die Wirkung von Dopamin spielt eine wichtige Rolle in der Entwicklung der somatotropen Zellen. Im Mausmodell zeigte sich bei D2-Rezeptor-knockout-Mäusen eine reduzierte Zahl der somatotropen Zellen und eine geminderte GH-Sekretion (García-Tornadú et al., 2006).

Ein Verlust der somatotropen Zellen hat schwerwiegende Konsequenzen für das Netzwerk der GH-produzierenden Zellen und für andere hormonproduzierende Zellen der Hypophyse. Im Tiermodell konnten Ausfälle anderer hypophysärer Hormonachsen und eine Hypoplasie der Hypophyse durch den Verlust somatotroper Zellen festgestellt werden. Allerdings konnte im Tiermodell auch eine, zumindest partielle, Regeneration der somatotropen Zellen nach deren Schädigung nachgewiesen werden (Alatzoglou et al., 2014, Le Tissier et al., 2005).

1.1.3 Einflüsse auf die GH-Sekretion

Einflüsse auf die GH-Sekretion und ein erster schematischer Überblick über die Wirkungen von GH sind in Abbildung 1 dargestellt. Die Ausschüttung von GH aus dem Hypophysenvorderlappen folgt einem Feedback-Mechanismus, bei dem Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH, Somatoliberin) aus dem Hypothalamus die Ausschüttung stimuliert und Somatostatin aus dem Hypothalamus die Ausschüttung hemmt (Vijayakumar et al., 2009). Eine wesentliche Hemmung der GH-Ausschüttung erfolgt über einen negativen Feedback-Mechanismus durch Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1), dessen Bildung GH in der Leber fördert (Lichanska und Waters, 2007). Einen weiteren moderaten hormonellen Einflussfaktor stellt das im Magen produzierte Ghrelin dar, welches die GH-Ausschüttung steigert. Ghrelin wird vermehrt in Hungerphasen ausgeschüttet (Vijayakumar et al., 2009).

Andere Stimulatoren der GH-Sekretion, die auch bei der Diagnosestellung eines GH-Mangels genutzt werden, sind Insulin, die Aminosäure Arginin, Glukagon und Clonidin. Sowohl körperliche Belastung als auch Fasten und Hypoglykämien steigern die GH-Ausschüttung. Auch Schlaf fördert die GH-Sekretion (Murray et al., 2015). Hohe Glukosekonzentrationen, viele freie Aminosäuren und freie Fettsäuren hingegen hemmen die Freisetzung von GHRH aus dem Hypothalamus und damit von GH aus der Hypophyse (Paschke, 2018).

Daneben gibt es viele weitere, teils sehr komplexe Einflussfaktoren auf die GH-Sekretion, auf die hier nicht eingegangen wird.

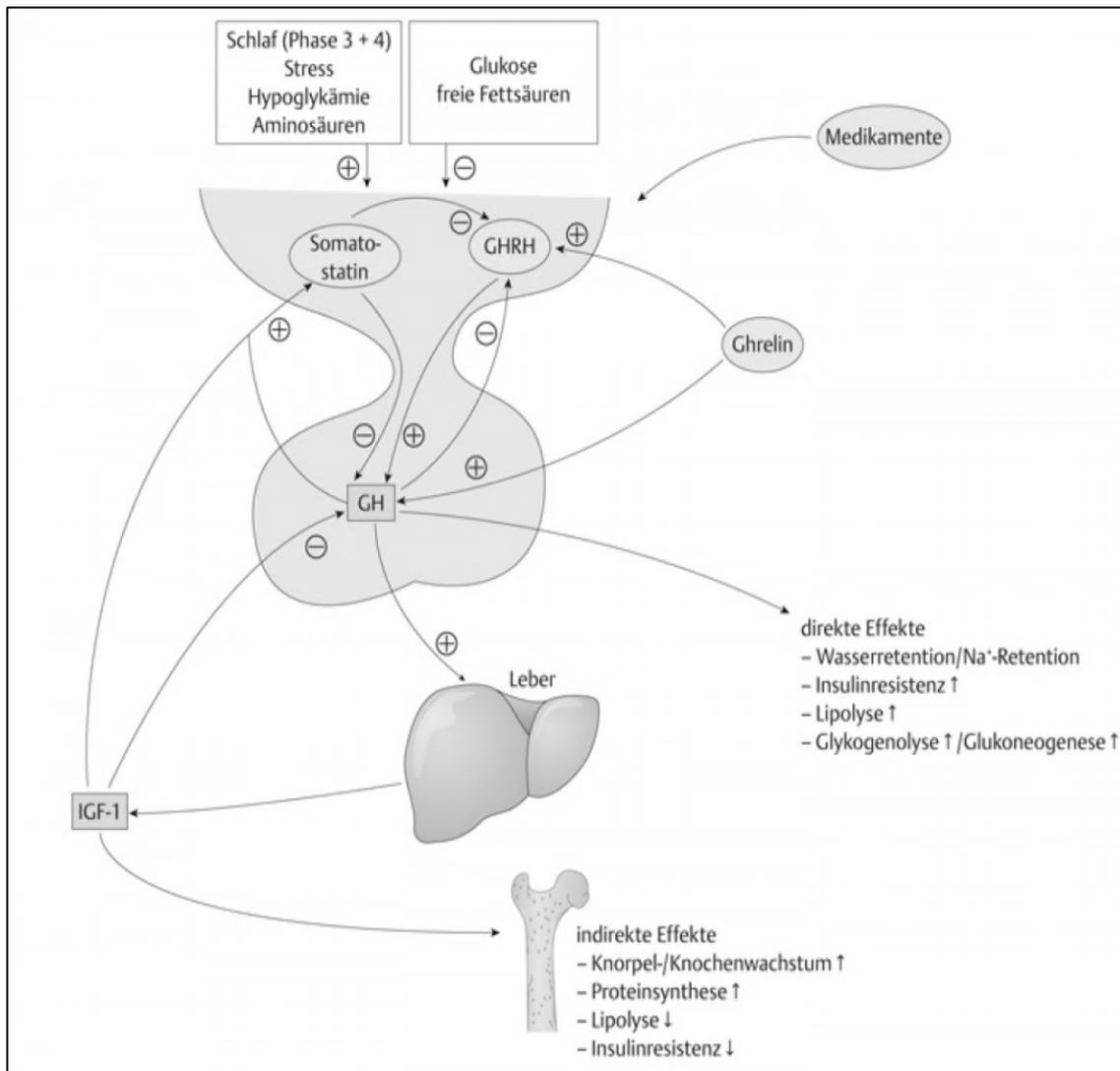


Abbildung 1: Regulation und Wirkungen von GH und IGF-1.

Aus Spinass et al. Endokrinologie und Stoffwechsel kompakt. Thieme, 2011) GHRH, Growth Hormone Releasing Hormone. GH, Growth Hormone. IGF-1, Insulin-like Growth Factor 1.

1.1.4 Signaltransduktionsweg

Die zahlreichen, komplexen Signalkaskaden und Wirkungen der Bindung von GH an den GH-Rezeptor sind nach jahrelanger Forschung noch immer nicht gänzlich verstanden (Rosenfeld und Hwa, 2009). Die folgenden Ausführungen sollen einen Überblick über den Signaltransduktionsweg geben.

Der GH-Rezeptor liegt als Homodimer vor und besteht daher aus zwei identischen Monomeren, die zusammengelagert sind. Der GH-Rezeptor kann in drei Bereiche unterteilt werden: Einen extrazellulären, GH-bindenden Bereich, einen transmembranären Bereich und einen intrazellulären Bereich. Der extrazelluläre Bereich zirkuliert nach proteolytischer Abspaltung als Growth Hormone Binding Protein (GHBP) im Blut. Die intrazelluläre Einheit enthält sowohl die prolinreichen Boxen 1 und 2, welche essenziell sind für die Assoziation der Januskinase-2 (JAK2), als auch 7 Tyrosinreste, die im weiteren Verlauf der Signalkaskade von Bedeutung sind (Rosenfeld und Hwa, 2009).

GH bindet an den homodimeren GH-Rezeptor, welcher mit seinen Bindungsstellen ein GH-Molekül binden kann. Die Bindung führt über eine Konformationsänderung zur Aktivierung der Rezeptorkaskade. Die an die prolinreiche Box 1 assoziierten Januskinasen sind Tyrosinkinasen, die sich zunächst in einem Prozess, welcher Transphosphorylierung genannt wird, gegenseitig phosphorylieren. JAK2 phosphoryliert dann die Tyrosinreste der intrazellulären Domäne (Lichanska und Waters, 2007).

Dadurch wird es STAT-Molekülen (Signal Transducer and Activator of Transcription), v.a. STAT5b, mit ihren SH2-Domänen ermöglicht, an die phosphorylierten Tyrosinreste des GH-Rezeptors zu binden, um dann wiederum selbst phosphoryliert zu werden. Die STAT-Moleküle werden dadurch homo- oder heterodimerisiert und können in den Kern wandern und über eine DNA-Bindung die Transkription verschiedener Gene beeinflussen. Dadurch wird u.a. die Bildung von IGF-1 induziert. Insbesondere STAT5b ist beim Menschen in hohem Maße für die Bildung von IGF-1 verantwortlich. Mutationen im STAT5b-Gen führen zu einer stark ausgeprägten Wachstumsretardierung und deutlich reduzierten IGF-1-Spiegeln (Rosenfeld und Hwa, 2009).

Neben der JAK2-STAT-Signalkaskade aktiviert die Bindung von GH an den GH-Rezeptor weitere Signalkaskaden, die jedoch weniger bedeutend sind. Hier sind vor allem die Signalkaskaden über die mitogen-activated protein kinase (MAPK)

und die phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) zu nennen (Rosenfeld und Hwa, 2009).

1.1.5 Physiologie der GH-Ausschüttung in verschiedenen Lebensphasen

Der GH-Spiegel ist bei Geburt und in der ersten Lebenswoche hoch. Die höchsten GH-Spiegel in diesem Zeitraum sind bei Frühgeborenen messbar. Frühgeborene zeigen im Vergleich zu Reifgeborenen eine deutlich höhere Amplitude, aber keine erhöhte Frequenz der GH-Ausschüttung (Wright et al., 1992). Die GH-Ausschüttung beim Neugeborenen erfolgt pulsatil 8-10 Mal in 24 h (Speer und Gahr, 2012). Die Rolle der erhöhten GH-Spiegel beim Neugeborenen bleibt unklar. Ein Erklärungsversuch für erhöhtes GH in der Neonatalperiode könnte der Schutz des Gehirns vor Hypoglykämien sein (Ogilvy-Stuart et al., 1998). GH könnte eine Insulinresistenz bewirken, die bei hohen Insulinspiegeln nach dem Füttern das Gehirn des Neugeborenen vor Hypoglykämien schützt. Gleichzeitig könnte das GH durch seine lipolytischen Effekte einen alternativen Energieträger zu Glukose zur Verfügung stellen (Ogilvy-Stuart et al., 1998). Schlaf spielt beim Neugeborenen im Gegensatz zu späteren Lebensphasen nur eine untergeordnete Rolle als Stimulator der GH-Ausschüttung (Hawkes und Grimberg, 2013). Im Neugeborenenalter sind insbesondere Hypoglykämien ein wichtiger Anreiz zur Ausschüttung von GH (Cornblath et al., 1965).

Der GH-Spiegel fällt ab der zweiten Lebenswoche schnell ab. Auch in den folgenden Monaten fällt der GH-Spiegel weiter ab, aber langsamer (Ogilvy-Stuart, 2003). Nach ca. sechs Lebensmonaten gleichen die GH-Konzentrationen den präpubertären GH-Konzentrationen (Ogilvy-Stuart, 2003). Die sekretorischen Episoden beim älteren Kind und beim Erwachsenen sind häufiger in Tiefschlafphasen und zeigen hier höhere Amplituden (Kim et al., 2015). Die Frequenz der pulsatilen Ausschüttung nimmt mit zunehmendem Alter deutlich ab (Ribeiro de Oliveira Longo Schweizer et al., 2018).

1.1.6 Wirkungen

Die Wirkungen von GH können in wachstumsfördernde, metabolische und anabole Wirkungen eingeteilt werden (Bidingmaier, 2019). Viele der Wirkungen von GH sind noch nicht gänzlich verstanden. GH vermittelt seine Wirkungen hauptsächlich direkt oder indirekt durch die Freisetzung von IGF-1 insbesondere aus der Leber (siehe Abbildung 1). GH hat aber auch IGF-1 unabhängige Wirkungen (Vijayakumar et al., 2009). Da die meisten Zellen des menschlichen Körpers GH-Rezeptoren besitzen, entfaltet GH seine Wirkungen an vielen Geweben, dazu zählen Leber, Niere, Muskel, ZNS (Zentrales Nervensystem) und Knochen (Locatelli und Bianchi, 2014). Unterschiedliche metabolische Wirkungen des GH werden durch unterschiedliche Wege der Signalkaskade vermittelt (Rosenfeld und Hwa, 2009).

Eine Wirkung von GH ist die wachstumsfördernde Funktion bei Kindern. GH und IGF-1 bedingen gemeinsam das Längenwachstum des Knochens, welches durch enchondrale Ossifikation in der Wachstumsfuge entsteht. Sowohl Chondrozyten als auch Osteoblasten besitzen GH-Rezeptoren (Locatelli und Bianchi, 2014). In der Wachstumsfuge sitzen Prä-Chondrozyten, welche durch Stimulation differenzieren, proliferieren, hypertrophieren und schließlich mineralisieren und so essentiell für das Längenwachstum sind (Yakar und Isaksson, 2016).

GH wirkt anabol auf den Proteinmetabolismus. GH fördert die Synthese von Proteinen durch erhöhte Aufnahme von Aminosäuren in die Zellen. Zudem mobilisiert GH energiereiche Stoffe in das Blut. So führt beispielsweise eine Steigerung der Glukoneogenese und Glykogenolyse zu einer Erhöhung des Blutzuckers (Vijayakumar et al., 2009). Durch Förderung der Lipolyse in Fettzellen bedingt GH die Freisetzung von freien Fettsäuren. Auch die Differenzierung der Fettzellen wird durch GH gefördert. Die Glukoseaufnahme in die Fettzellen wird durch eine Herunterregulierung des Glukosetransporters 1 gehemmt (Vijayakumar et al., 2009). Die Wirkungen von GH am Fettgewebe in

Kombination mit der Förderung der Entwicklung von Muskelmasse durch eine Größenzunahme der Muskeln stellt einen wichtigen Faktor in der Regulation der Körperzusammensetzung dar (Kadokia und Josefson, 2016).

1.2 Insulin-like Growth Factor 1

Der Wachstumsfaktor IGF-1 erhält seinen Namen aufgrund der Strukturähnlichkeit zu Proinsulin. Proinsulin ist ein Zwischenprodukt bei der Bildung von Insulin (Paschke, 2018).

GH fördert die Bildung von IGF-1 in der Leber, im Knochen, im Fett und in anderen Geweben (Yakar und Isaksson, 2016). Die Sekretion erfolgt nicht pulsatil, sondern gleichmäßig. IGF-1 ist im Plasma zu bis zu 99 % an die Bindungsproteine (Insulin-like Growth Factor Binding Protein) IGFBP 1-6 gebunden, das IGFBP-3 gilt dabei als wichtiger Parameter der Funktion von GH und IGF-1 (Paschke, 2018, Deutzmann, 2016). 75 % des IGF-1 liegt im Plasma als in der Leber gebildeter Komplex aus IGF-1, IGFBP-3 und ALS (acid labile subunit) vor. Am häufigsten kommt IGFBP-3 vor, mit dem 80 % des gebundenen IGF-1 als Komplex vorliegt (Hellstrom et al., 2016a). Die Bildung von IGFBP-3 wird durch GH stimuliert (Wang et al., 2019). Die Bindung an ein Transportprotein verlängert die Halbwertszeit des IGF-1 im Plasma auf mehrere Stunden (Yakar und Isaksson, 2016). Dies ermöglicht eine längere, gleichmäßigere Freisetzung des IGF-1. Der Hauptteil des im Blut zirkulierenden IGF-1 stammt aus der Leber (75%), wo es abhängig von GH gebildet wird. Fett- und Muskelgewebe bilden ca. 25 % des im Blut zirkulierenden IGF-1. IGF-1 wirkt über einen Rezeptor, der dem Insulin-Rezeptor sehr ähnlich ist und an eine Tyrosinkinase gekoppelt ist (Yakar und Isaksson, 2016).

IGF-1 fördert die Glukoseaufnahme in Zellen. IGF-1 vermittelt eine Hemmung des programmierten Zelltods (Apoptose) sowie die Förderung der Zellproliferation und Zelldifferenzierung und zeigt daher wachstumsfördernde Effekte (Hellstrom et al., 2016a). GH bedingt neben der Bildung von IGF-1 in der

Leber auch die Bildung von IGF-1 im Knochen (Locatelli und Bianchi, 2014). IGF-1 stellt neben direkter GH-Wirkung am Knochen einen weiteren wichtigen Faktor der Skelettreifung dar. IGF-1 wirkt vor allem an den Chondrozyten der Wachstumsfuge (Locatelli und Bianchi, 2014).

IGF-1 stimuliert das Neuronenwachstum, die Dendritenaussprossung und die Synapsenbildung zwischen den Nervenzellen (Stagi et al., 2017). GH-Rezeptoren und IGF-1-Rezeptoren gibt es in zahlreichen Hirnregionen (Stagi et al., 2017). Es bleibt jedoch ungeklärt, wie GH die Blut-Hirn-Schranke überwindet (Ashpole et al., 2015). IGF-1 kann die Blut-Hirn-Schranke durch die Aktivierung des IGF-1 Rezeptors oder mit Hilfe eines Proteins, dem low-density lipoprotein receptor-related protein-2 (LRP-2), passieren. IGF-1 wird aber auch zu einem erheblichen Anteil im Gehirn selbst produziert (Ashpole et al., 2015).

Das pränatale Wachstum wird nur zu kleinen Teilen über GH und IGF-1 reguliert. Deutlich wichtiger für die Entwicklung des Fetus ist IGF-2, dessen Expression pränatal, ebenso wie die Expression von IGF-1, auch unter der Kontrolle von Insulin steht. IGF-2 spielt eine wichtige Rolle beim intrauterinen Wachstum und der Gewebsdifferenzierung des Fetus. Auch bei der Entwicklung der Plazenta ist IGF-2 essentiell. Postnatal übernimmt IGF-1 die entscheidende Rolle in der Entwicklung des Neugeborenen (Röttgering und Szuhai, 2019). Peripartal kommt es zu einer noch nicht gänzlich verstandenen Veränderung auf molekularer Ebene, wodurch sich die bisher vor allem insulinabhängige Produktion von IGF-1 zu einer stark GH-abhängigen Produktion verändert. Dieser Mechanismus stellt einen Erklärungsansatz dar, warum Neugeborene mit kongenitalem GH-Mangel meist normal groß zur Welt kommen und erst postnatal eine Wachstumsstörung entwickeln (Kadakia und Josefson, 2016, Hellstrom et al., 2016a, Rosenfeld und Hwa, 2009).

Bei Frühgeburtlichkeit bleiben die IGF-1 Werte sehr niedrig in der perinatalen Zeit (Hellstrom et al., 2016b). Niedrige neonatale IGF-1 Serumkonzentrationen korrelieren mit schwachem Wachstum und verschiedenen Morbiditäten des

Neugeborenen. Diese können beispielsweise intraventrikuläre Blutungen, die Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie oder einer nekrotisierenden Enterokolitis sein (Hellstrom et al., 2016b). Maternales Rauchen kann niedrigere IGF-1-Spiegel verursachen (Hawkes und Grimberg, 2013).

1.3 Abbau von GH und Somatomedinen

GH hat eine Plasmahalbwertszeit von ca. 20 min (Paschke, 2018). Der größte Anteil des GHs wird in der Niere glomerulär filtriert und im proximalen Tubulus abgebaut (Ribeiro de Oliveira Longo Schweizer et al., 2018).

1.4 GH-Mangel

Ein GH-Mangel kann in Kombination mit einem Mangel an anderen Hormonen des Hypophysenvorderlappens oder isoliert auftreten. Der Ausfall mehrerer Hormonachsen des Hypophysenvorderlappens wird als kombinierter Hypopituitarismus bezeichnet. Ein GH-Mangel kann in allen Lebensphasen auftreten, von der neonatalen Periode bis hin zum Erwachsenenalter (Cerbone und Dattani, 2017).

1.4.1 Kongenitaler GH-Mangel

Tritt der GH-Mangel von Geburt an auf, so spricht man von einem kongenitalen GH-Mangel. Der kongenitale GH-Mangel wird mit einer Inzidenz von 1:30.000 geschätzt und ist beinahe immer kombiniert mit anderen hypophysären Hormonausfällen und Fehlbildungen der Hypothalamus-Hypophysenregion. Lassen sich genetische Ursachen beim kongenitalen GH-Mangel mit kombiniertem Hypopituitarismus finden, so liegen diese Störungen meist in Transkriptionsfaktoren. Ein kongenitaler GH-Mangel tritt nur sehr selten isoliert auf und ist in einem kleinen Anteil der Fälle mit monogenen Störungen des *GH1* oder des GHRH-Rezeptors assoziiert (Stagi et al., 2017, Alatzoglou und Dattani,

2009). Auch wenn genetische Veränderungen zunehmend in den Fokus der Forschung geraten, tritt der kongenitale GH-Mangel in der Mehrzahl der Fälle idiopathisch auf (Alatzoglou und Dattani, 2009). Auch Traumata beim Geburtsvorgang und eine perinatale Asphyxie können mit einem kongenitalen GH-Mangel assoziiert sein. Der pathogenetische Hintergrund ist unklar (Pena-Almazan et al., 2001).

1.4.1.1 Genetische Ursachen des kombinierten Hypopituitarismus

Die Hypophyse spielt eine wichtige Rolle im Hormonhaushalt des Menschen. Neben der Regulation der GH-Ausschüttung hat die Hypophyse eine entscheidende Funktion in der Regulation anderer Hormonachsen. Der Hypophysenvorderlappen und das Netzwerk der endokrin aktiven Zellen im Hypophysenvorderlappen entstehen durch die sorgfältig abgestimmte Expression von Signalmolekülen und Transkriptionsfaktoren, die die Differenzierung der zahlreichen hormonproduzierenden Zellen erlauben. Von großer Bedeutung sind hier GH, ACTH, Prolaktin, Thyroidea stimulierendes Hormon (TSH), Luteinisierendes Hormon (LH) und Follikel stimulierendes Hormon (FSH) (Giordano, 2016). Mutationen in zahlreichen Genen, die für Transkriptionsfaktoren kodieren, können die Ursache für einen kongenitalen GH-Mangel im Rahmen eines Hypopituitarismus darstellen. Bei den Transkriptionsfaktoren werden frühe und späte Transkriptionsfaktoren unterschieden. Dabei bezieht sich früh und spät auf die frühe oder späte Phase der Organogenese der Hypophyse.

Bei Mutationen in frühen Transkriptionsfaktoren kommt es aufgrund deren früher Rolle in der Organogenese zu ausgeprägten hypophysären und extrahypophysären Anomalien. Die hypophysären Anomalien manifestieren sich typischerweise als kongenitaler kombinierter Hypopituitarismus. Auch eine Septo-Optische Dysplasie (eine syndromale Form des kongenitalen kombinierten Hypopituitarismus, die oftmals mit einer Hypoplasie des Sehnervs und Mittelliniendefekten einhergeht) kann auftreten. Extrahypophysäre

Anomalien können beispielsweise in Form von kraniofazialen Defekten oder einer Holoprosenzephalie (Fehlbildungen des Vorderhirns und des Gesichts) auftreten (Giordano, 2016). Wichtige frühe Transkriptionsfaktoren stellen u.a. SOX3 (sex determining region Y (SRY) – box 3) und HESX1 (homeobox expressed in ES cells 1, homeobox protein ANF) dar. SOX3-Mutationen können bei einem kongenitalen kombinierten Hypopituitarismus und beim Typ III des isolierten GH-Mangels (siehe Kapitel 1.4.1.2.3) gefunden werden (Alatzoglou et al., 2014). SOX3 ist ein früher Transkriptionsfaktor, welcher in neuroepithelialen Vorläufer- und Stammzellen exprimiert wird und daher bereits in einer sehr frühen Phase der Embryogenese die Differenzierung vieler Zelltypen beeinflusst. Phänotypisch zeigt sich bei SOX3 Mutationen oft eine ektope oder nicht deszendierte Neurohypophyse, eine Hypoplasie des Hypophysenfundibulums, ein verändertes Corpus callosum und eine unterschiedlich stark ausgeprägte mentale Retardierung, die sich jedoch erst im Kindesalter manifestiert (Giordano, 2016, Mullis, 2010). HESX1 gilt als einer der frühesten und wichtigsten Faktoren in der Hypophysenentwicklung. Typische Missbildungen bei Mutationen in HESX1 sind eine An- oder Mikroophthalmie und die Septo-Optische Dysplasie (Giordano, 2016).

Transkriptionsfaktoren, die deutlich später eine wichtige Funktion haben, sind POUF1F1 und PROP1. Da sie erst zu einem späteren Zeitpunkt der Organogenese eine Rolle spielen, tritt in der Regel zwar ein Hypopituitarismus, aber keine Fehlbildungen der Hypothalamus-Hypophysenregion auf (Giordano, 2016). POUF1F1 (PIT1) wird im Hypophysenvorderlappen exprimiert und stellt einen wichtigen Faktor in der Differenzierung der somatotropen, laktotropen und thyreotropen Zellen während der Organogenese der Hypophyse dar. Im Rahmen des kongenitalen Hypopituitarismus werden dominant und rezessiv vererbte Mutationen von POUF1F1 beschrieben. Die heute bekannten Defekte dieses Transkriptionsfaktors führen zu einer kompletten Defizienz der GH-Achse und des Prolaktins mit variabler Defizienz in der Schilddrüsenhormon-Achse. Es kommt zu einer verringerten Körpergröße mit fazialen Anomalien und typischerweise zu einer hypoplastischen Hypophyse (Giordano, 2016). Der

häufigste Defekt in Transkriptionsfaktoren, der zu einem kongenitalen kombinierten Hypopituitarismus führt, sind Mutationen im Transkriptionsfaktor PROP1 (prophet of PIT1) (Mullis, 2010, Giordano, 2016). Dieser induziert die Expression von POUF1F1. Der Defekt wird autosomal rezessiv vererbt und führt zu einem kombinierten kongenitalen Hormonausfall aller Hormone des Hypophysenvorderlappens. Die ACTH-Defizienz entwickelt sich jedoch oftmals erst später. Weniger stark betroffene Kinder können zunächst nur einen isolierten GH-Mangel aufweisen, der sich dann erst später zu einem kombinierten Hypopituitarismus entwickelt (Giordano, 2016).

1.4.1.2 Genetische Ursachen des kongenitalen isolierten GH-Mangels

Der kongenitale isolierte Ausfall der GH-Achse ist sehr selten. Je nach Studie und untersuchter Kohorte konnte in 3-30 % der Fälle eines kongenitalen isolierten GH-Mangels ein familiärer Zusammenhang gefunden werden, was für den Einfluss genetischer Faktoren spricht (Alatzoglou et al., 2014). Diese familiären Formen des kongenitalen isolierten GH-Mangels werden je nach Vererbungsmuster in vier Typen eingeteilt: Autosomal rezessiver Typ (Typ IA und IB), autosomal dominanter Typ (Typ II) und x-chromosomal vererbter Typ (Typ III). Allerdings wird diese Klassifikation aufgrund der genetischen Komplexität zunehmend in Frage gestellt (Alatzoglou et al., 2014, Mullis, 2010). Es gibt verschiedene ursächliche Mutationen für den kongenitalen isolierten GH-Mangel. In der Regel wird der kongenitale isolierte GH-Mangel monogen vererbt. Betroffen sind insbesondere *GH1* und das Gen, das für den GHRH-Rezeptor kodiert (Alatzoglou und Dattani, 2009). Diese Mutationen werden nur bei einem kleinen Anteil der Kinder mit kongenitalem isolierten GH-Mangel gefunden, was dafür spricht, dass es weitere Einflüsse gibt, die den kongenitalen isolierten GH-Mangel verursachen (Alatzoglou et al., 2014).

Der kongenitale isolierte GH-Mangel zeigt sich in der klinischen Ausprägung variabel mit unterschiedlichem Diagnosezeitpunkt und unterschiedlich ausgeprägten Befunden in der Bildgebung. Bei einigen Betroffenen zeigt sich

später sogar eine normale Wachstumsgeschwindigkeit ohne GH-Therapie. Während sich der Typ I klinisch klassischerweise in der Neonatalzeit manifestiert, ist dies für die Typen II und III nicht der Fall (Alatzoglou et al., 2014). Die verschiedenen Typen des GH-Mangels und die verschiedenen ursächlichen Mutationen werden in Folgendem dargestellt.

1.4.1.2.1 Autosomal rezessiver Typ (Typ I)

Der Typ I des kongenitalen isolierten GH-Mangels ist sehr selten. Beim autosomal rezessiven Typ des kongenitalen isolierten GH-Mangels wird in einen Typ IA und einen Typ IB unterschieden.

Beim autosomal rezessiven Typ IA können verschiedene ursächliche Mutationen gefunden werden. Beschrieben werden beispielsweise homozygote Deletionen im *GH1*, compound-heterozygote Mutationen, die zu einer Verschiebung des Leserasters führen und homozygote nonsense-Mutationen, die Signalpeptide betreffen (Alatzoglou et al., 2014).

Neugeborene, die am Typ IA erkrankt sind, zeigen bereits bei Geburt eine verringerte Körpergröße und leiden als Säugling unter rezidivierenden Hypoglykämien. Im Alter von sechs Lebensmonaten zeigen diese Kinder regelmäßig eine ausgeprägte Wachstumsretardierung. Unter Therapie entwickeln Kinder mit autosomal rezessivem Typ häufig anti-GH-Antikörper, was das initial gute Therapieansprechen deutlich verringert (Mullis, 2010, Giordano, 2016).

Beim Typ IB werden klassischerweise Mutationen im GHRH-Rezeptor-Gen gefunden. Dabei werden beispielsweise homozygote oder compound-heterozygote Mutationen im GHRH-Rezeptor-Gen beschrieben (Mullis, 2010, Alatzoglou et al., 2014). Der GHRH-Rezeptor ist ein G-Protein gekoppelter Rezeptor auf der Oberfläche der somatotropen Zellen. Mutationen des Rezeptors können abhängig von der Ethnie zu einem frühem und stark ausgeprägten Wachstumsdefizit und einer verringerten Anzahl der somatotropen Zellen führen (Alatzoglou et al., 2014). Klinisch kann sich der Typ IB ähnlich wie ein Typ IA

manifestieren, das Wachstum kann aber auch bis in ein höheres Kindesalter normal sein. Eine Hypoplasie des Hypophysenvorderlappens tritt im Rahmen einer GHRH-Rezeptor Mutation gehäuft auf (Mullis, 2010).

1.4.1.2.2 Autosomal dominanter Typ (Typ II)

Gut erforscht ist der autosomal dominante kongenitale isolierte GH-Mangel (Typ II), der durch heterozygote *GH1* Mutationen verursacht wird, die zu einem fehlerhaften Spleißen des Exons 3 oder zu missense Mutationen führen (Alatzoglou et al., 2014). Dadurch wird vermehrt die 17,5 kDa Isoform des GH anstelle der physiologischen 22 kDa Isoform gebildet. Die 17,5 kDa Isoform ist durch eine veränderte Struktur des GH-Moleküls gekennzeichnet und übt einen dominant negativen Effekt auf die 22 kDa Isoform aus: Die 17,5 kDa Isoform stört die Funktion des Golgi-Apparats und reduziert sowohl die Sekretion als auch die Stabilität der 22 kDa Isoform (Mullis, 2010). Dadurch sind die Blutspiegel der 22 kDa Isoform oftmals pathologisch niedrig ($<2 \mu\text{g/Liter}$) (Binder et al., 1996). Die fehlende Feedback-Hemmung durch die 22 kDa Isoform führt zu einer ausgeprägten Stimulation der somatotropen Zellen durch GHRH, die dadurch vermehrt die 17,5 kDa Isoform ausschütten, was den oben beschriebenen Mechanismus weiter verstärken kann (Alatzoglou et al., 2014). Im Mausmodell bedingt die 17,5 kDa Isoform einen fortschreitenden Zelluntergang der somatotropen Zellen (McGuinness et al., 2003). Dadurch kommt es zu einer Hypoplasie der Hypophyse (Ryther et al., 2003). Die Neugeborenen mit einem GH-Mangel vom autosomal-dominanten Typ sind bei Geburt meist unauffällig. Der GH-Mangel manifestiert sich meist erst im Kleinkindesalter (Alatzoglou et al., 2014). Die spätere Entwicklung eines kombinierten Hypopituitarismus beim Typ II wurde zwar beobachtet, ist aber selten (Alatzoglou et al., 2014).

1.4.1.2.3 X-chromosomal vererbter Typ (Typ III)

Ein isolierter GH-Mangel kann sehr selten x-chromosomal vererbt werden und wurde in einigen Fällen kombiniert mit einer Agammaglobulinämie beschrieben.

In diesen Fällen konnte eine Mutation in einer zytoplasmatischen Tyrosinkinase, der Bruton`s Tyrosinkinase (ein wichtiger Regulator in der Entwicklung von B-Zellen), festgestellt werden (Giordano, 2016). SOX3-Mutationen können neben dem oben beschriebenen kongenitalen kombinierten Hypopituitarismus auch den x-chromosomal vererbten Typ des kongenitalen isolierten GH-Mangels verursachen. Oftmals finden sich bei SOX3-Mutationen die oben beschriebenen Anomalien der Hypothalamus-Hypophysenregion und eine damit einhergehende unterschiedlich stark ausgeprägte mentale Retardierung und Lernstörung, die sich jedoch erst verzögert im Kleinkindesalter manifestieren (Giordano, 2016, Mullis, 2010).

1.4.1.3 Klinik des kongenitalen GH-Mangels

Neben den bereits oben vorgestellten Fehlbildungen der Hypophyse und des Gehirns, wie beispielsweise der Septo-Optischen Dysplasie oder der Holoprosenzephalie, gibt es weitere Merkmale bei Neugeborenen, die von einem kongenitalen GH-Mangel betroffen sind. So treten gehäuft Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, das Syndrom des einzelnen mittleren Schneidezahns oder ein Pendelnystagmus auf (Frasier, 1989).

Die Geburtslänge ist beim kongenitalen GH-Mangel nur gering vermindert (Mehta et al., 2005). Bei Neugeborenen manifestiert sich der kongenitale GH-Mangel oft mit rezidivierenden Hypoglykämien und deren Folgen (hypoglykämische Anfälle, Hypoxämien). Die Hypoglykämien werden bei fortschreitender Entwicklung seltener (Frasier, 1989). Zu beachten ist, dass die Hypoglykämien insbesondere bei einem kombinierten Mangel von GH und ACTH auftreten (Alatzoglou et al., 2014). Bei einem kongenitalen GH-Mangel kann eine konjugierte Hyperbilirubinämie (Ikterus prolongatus) bzw. eine Cholestase auftreten. Ursächlich ist hierbei jedoch nicht der GH-Mangel, sondern ein ACTH-Mangel, welcher im Rahmen eines kombinierten Hypopituitarismus auftreten kann (Cerbone und Dattani, 2017). Ein Mikropenis bei einem neugeborenen Jungen kann auf einen GH-Mangel hindeuten, ursächlich ist jedoch auch hier nicht der

GH-Mangel selbst, sondern ein LH- und FSH-Mangel (Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie, 2014, Cerbone und Dattani, 2017). Je nach Ursache des kongenitalen GH-Mangels besteht ein unterschiedlich hohes Risiko einer Progression zu weiteren hypophysären Ausfällen (Cerbone und Dattani, 2017). Das höchste Risiko einer Progression besteht bei Kindern mit einem organischen Defizit in der Region des Hypothalamus und der Hypophyse (Cerbone und Dattani, 2017).

Der kongenitale GH-Mangel kann sich in den ersten Lebensmonaten auch asymptomatisch darstellen. Klinische Hinweise zeigen sich dann erst später, wenn es ab einem Alter von sechs Lebensmonaten zu einem reduzierten Wachstum kommt (Pena-Almazan et al., 2001).

Ein GH-Mangel betrifft verschiedene Organe und Systeme, u.a. das kardiovaskuläre System, aber auch Hirnfunktionen. Die Auswirkungen eines kongenitalen GH-Mangels auf das ZNS sind nur wenig untersucht und wenn, dann vor allem im Tiermodell (Alatzoglou et al., 2014). Während zahlreiche Studien zu den Auswirkungen eines erworbenen GH-Mangels im Kindes- und Erwachsenenalter durchgeführt wurden, gibt es zu den Auswirkungen eines kongenitalen GH-Mangels nur wenige Untersuchungen.

1.4.2 Klassischer GH-Mangel des Kindesalters

Ein GH-Mangel des Kindesalters sollte klar vom kongenitalen GH-Mangel abgegrenzt werden. In den meisten Fällen eines sich im Kindesalter manifestierenden GH-Mangels ist keine Ursache zu finden, was als idiopathischer GH-Mangel bezeichnet wird. Selten liegen erworbene Ursachen vor, dazu zählen Infektionen des zentralen Nervensystems, Tumoren des Hypothalamus oder der Hypophyse, eine kraniale Bestrahlung sowie Infarkte der Hypothalamus- und Hypophysenregion (Cerbone und Dattani, 2017). Ein erworbener GH-Mangel kann zudem traumatisch oder durch chirurgische Eingriffe entstehen (Alatzoglou et al., 2014). Handelt es sich nicht um einen

isolierten, sondern um einen kombinierten GH-Mangel, so ist neben dem GH am häufigsten das TSH betroffen (Cerbone und Dattani, 2017).

Ein GH-Mangel, der sich im Kindesalter manifestiert, zeigt sich klinisch meist zwischen vier und acht Jahren mit einer reduzierten Wachstumsgeschwindigkeit (Binder et al., 2010). Die beim kongenitalen GH-Mangel im Rahmen der oft massiven Hypophysenstörung auftretenden Hypoglykämien kommen hier nur sehr selten vor. Ein GH-Mangel, der sich in der Kindheit manifestiert, führt zu einer verminderten Knochendichte (Locatelli und Bianchi, 2014). Die Körperzusammensetzung wird im Kleinkindesalter durch den GH-Mangel verändert. Der Anteil an Fettgewebe erhöht sich und der Anteil an Muskelgewebe wird reduziert (Stagi et al., 2017). Ein unbehandelter isolierter GH-Mangel des Kindesalters führt zu einem schweren Kleinwuchs im Erwachsenenalter (Stagi et al., 2017).

1.4.3 Diagnostik des GH-Mangels

1.4.3.1 Diagnostik des klassischen GH-Mangels im Kindesalter

Kinder mit einem GH-Mangel sind klein und zeigen eine reduzierte Wachstumsgeschwindigkeit. Die Körperhöhe der Kinder ist deutlich verringert im Vergleich zu einem Normalkollektiv (Frasier, 1989). Im weiteren Verlauf entwickeln die Kinder einen Kleinwuchs, welcher sich proportioniert darstellt (Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie, 2014).

Wichtige Schritte in der Diagnostik des GH-Mangels im Kindes- und Jugendalter stellen eine ausführliche auxologische und klinische Untersuchung dar. Diese werden durch biochemische Messungen (GH-Stimulationstest, IGF-1-Spiegel und IGFBP-3-Spiegel) und eine Bildgebung der Hypophysenregion ergänzt (Alatzoglou et al., 2014). Als initiale Messung dient die Bestimmung der Konzentrationen von IGF-1 und IGFBP-3 in Plasma oder Serum (Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie, 2014). Im Vergleich zu

gesunden Kindern mit einem familiären Kleinwuchs und einer gesunden, normalgroßen Kontrollgruppe, geht ein GH-Mangel mit signifikant niedrigeren IGF-1 Werten einher (Wang et al., 2019).

Beim GH-Stimulationstest wird die GH-Konzentration im Serum oder Plasma nach Gabe einer GH-stimulierenden Substanz gemessen. Eine basale Einzelmessung ist hierbei nicht sinnvoll, da GH pulsatil ausgeschüttet wird und der Blutspiegel damit physiologische Konzentrationsschwankungen aufweist. Stimulationssubstanzen können Arginin, Clonidin, Glukagon oder Insulin sein (Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie, 2014). Ein pathologischer GH-Stimulationstest liegt vor, wenn die höchste gemessene GH-Konzentration einen cut-off unterschreitet. Ein GH-Stimulationstest im Kindes- und Jugendalter ist pathologisch zu werten, wenn die höchste gemessene Wachstumshormonkonzentration $8 \mu\text{g/L}$ unterschreitet. Dadurch erreicht ein einzelner GH-Stimulationstest eine Sensitivität und Spezifität von 80 % (Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie, 2014). Die verschiedenen GH-Stimulationstests werden zunehmend kritisch betrachtet, da keine ausreichenden Referenzdaten vorhanden sind und ernsthafte Nebenwirkungen wie beispielsweise Hypoglykämien auftreten können. Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen sind die verschiedenen GH-Stimulationstest in der Diagnostik des GH-Mangels beim Säugling kontraindiziert (Alatzoglou et al., 2014).

1.4.3.2 Diagnostik des kongenitalen GH-Mangels

Die Diagnostik des kongenitalen GH-Mangels unterscheidet sich grundlegend von der Diagnostik des GH-Mangels des Kindesalters. Eine Gemeinsamkeit ist jedoch, dass genau wie beim GH-Mangel des Kindesalters klinische, radiologische und laborchemische Parameter in der Diagnosestellung berücksichtigt werden sollen (Alatzoglou et al., 2014).

Wichtige Hinweise auf einen kongenitalen GH-Mangel sind rezidivierende Hypoglykämien oder eine auffällige Bildgebung in der Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels. Beides sollte Anlass zur Messung des GH-Spiegels sein. In der MRT sind typische Fehlbildungen, die sich bei kongenitalem GH-Mangel zeigen, eine ektope Neurohypophyse, ein sehr schwächiger Hypophysenstiel, Mittelliniendefekte und eine Hypoplasie des Nervus opticus (Mehta et al., 2005).

Die Growth Hormone Research Society empfahl in ihrem Positionspapier aus dem Jahre 2000 einen beim Neugeborenen gemessenen GH-Spiegel unter 20 µg/L als cut-off zur Diagnosestellung eines kongenitalen GH-Mangels (Growth Hormone Research Society, 2000). Dieser Wert entstammt aber Messungen, die bereits über 40 Jahre zurückliegen und deren Messmethoden nicht den heutigen Assays zur Bestimmung der GH-Spiegel entsprechen (Binder et al., 2010). Der untere cut-off von 20 µg/Liter sollte daher nicht mehr verwendet werden. Während bei älteren Kindern ein GH-Stimulationstest durchgeführt wird, ist dieser bei Neugeborenen und Säuglingen nicht durchführbar. Ein GH-Stimulationstest sollte daher bei Neugeborenen und Säuglingen nicht angewendet werden (Binder et al., 2020).

Die durch einige Autoren angeführte Methodik, einen kongenitalen GH-Mangel durch einen niedrigen GH-Spiegel in einer Blutentnahme während einer spontanen Hypoglykämie zu diagnostizieren, ist sehr fragwürdig (Binder et al., 2020). Der Grund dafür ist der niedrige positiv prädiktive Wert der Messung eines niedrigen GH-Spiegels während bzw. in Folge einer spontanen Hypoglykämie. Die spontane Hypoglykämie ist kein adäquater Stimulus für eine maximale GH-Ausschüttung, wie sie im Provokationstest erreicht wird (Crofton und Midgley, 2004, Kelly et al., 2008).

Beim gesunden Neugeborenen sind die IGF-1-Spiegel sehr niedrig und häufig unter der Nachweisgrenze von IGF-1-Immunoassays (Jensen et al., 2005). Die Bestimmung der IGF-1-Spiegel ist daher im Neugeborenenalter keine gute Möglichkeit, einen GH-Mangel zu diagnostizieren. Bei kongenitalem GH-Mangel

werden reduzierte IGFBP-3-Spiegel festgestellt (Jensen et al., 2005). Bei Säuglingen mit Verdacht auf einen kongenitalen GH-Mangel sollte daher eine basale Messung von IGFBP-3 erfolgen. Ein GH-Mangel wird wahrscheinlich bei IGFBP-3 Werten < -2 SDS (Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie, 2014).

Bis vor einigen Jahren stand die Bestimmung eines Referenzintervalls von GH für Neugeborene in der ersten Lebenswoche zur Bestimmung eines kongenitalen GH-Mangels mit modernen Assays aus. Binder et al. bestimmten dieses Referenzintervall im Jahre 2010 durch Messung des GH-Gehalts in getrocknetem Blut aus den Neugeborenen-Screeningkarten: Eine, in der ersten Lebenswoche gemessene, basale Wachstumshormonkonzentration $< 7 \mu\text{g/L}$ aus Serum, Plasma oder Trockenblut der Neugeborenen-Screeningkarte in Kombination mit einer passenden klinischen Symptomatik macht einen kongenitalen GH-Mangel bei Reifgeborenen sehr wahrscheinlich (Binder et al., 2010). Das GH-Referenzintervall wurde jedoch nur für Reifgeborene bestimmt, bei Frühgeborenen stand die Bestimmung dieses Referenzintervalls zur sicheren Diagnose eines kongenitalen GH-Mangels bisher noch aus.

1.4.4 Therapie des GH-Mangels

Die Therapie eines GH-Mangels wird beim kongenitalen GH-Mangel und beim GH-Mangel des Kindesalters in Form einer Hormonersatztherapie durchgeführt. Die Hormonersatztherapie wird in Deutschland durch subkutane, tägliche, abendliche Gabe von rekombinantem GH durchgeführt. Die Dosis liegt bei 25-35 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht/Tag (Binder und Wölfle, 2018). Insbesondere beim kongenitalen GH-Mangel sind eine frühe Diagnose und Therapie entscheidend, da die Hypoglykämien und deren Komplikationen die Entwicklung des Kindes einschränken und lebensbedrohlich sein können. Ein früher Beginn der Therapie ist daher sowohl beim kongenitalen als auch beim erworbenen GH-Mangel des Kindesalters entscheidend. Die Therapie führt bei Kindern mit reduzierter Wachstumsgeschwindigkeit, bei denen ein GH-Mangel bis zum 3. Lebensjahr

diagnostiziert und behandelt wird, zu einem schnellen Aufholen der Körpergröße (Stagi et al., 2017).

Die Growth Hormone Research Society stellt in ihrem Positionspapier von 2018 als klinischen Endpunkt einer GH-Therapie bei Kindern eine normale adulte Körpergröße und die Erhöhung der Wachstumsgeschwindigkeit dar (Johannsson et al., 2018). Als zusätzliches Ziel wird die Normalisierung der Körpergröße in der Kindheit definiert (Johannsson et al., 2018).

1.4.4.1 Probleme und Nebenwirkungen der GH-Therapie

Bei Kindern mit kongenitalem GH-Mangel, aber auch bei Kindern mit erworbenem GH-Mangel, kommt es unter Therapie zu einer deutlichen Variabilität im Ansprechen auf die Therapie. Genetische Veränderungen, die die Interaktion des rekombinanten GH mit dem GH-Rezeptor oder die JAK2-STAT5b-Signalkaskade betreffen, könnten einen Erklärungsansatz für diese Variabilität darstellen (Alatzoglou et al., 2014).

Verschiedene Nebenwirkungen und langfristige Risiken einer GH-Therapie werden in der Literatur diskutiert:

- Mögliche Nebenwirkungen einer GH-Therapie können eine benigne intrakranielle Hypertonie, ein Pseudotumor cerebri oder eine Skoliose sein (Ranke et al., 2013, Binder und Wölfle, 2018). Auch die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 ist möglich. Allerdings ist das Risiko einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln bei Kindern mit kongenitalem GH-Mangel unter GH-Therapie als niedrig einzustufen (Alatzoglou et al., 2014).
- Während kein erhöhtes Risiko für eine Leukämie, ein anderes primäres Malignom oder ein Malignomrezidiv besteht, konnte die Childhood Cancer Survivor Study fraglich ein leicht erhöhtes Auftreten von Zweitmalignomen feststellen (Alatzoglou et al., 2014, Binder und Wölfle, 2018).

1.4.4.2 Monitoring der GH-Therapie

Die verlässlichsten Parameter zur Kontrolle des Behandlungserfolgs stellen eine erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit und eine Veränderung in der Körpergröße dar (Ranke et al., 2013). Der Serum-IGF-1-Wert wird häufig als Biomarker unter GH-Therapie verwendet, allerdings korreliert der IGF-1 Wert nur schwach mit den oben definierten klinischen Endpunkten (Johannsson et al., 2018). Auch die Messung der Serumkonzentration von IGFBP-3 wird allgemein zum Monitoring einer GH-Therapie empfohlen (Binder und Wölfle, 2018). Dabei spielt v.a. die Veränderung der IGF-1 Werte unter gleicher GH-Dosis eine Rolle, da keine genauen Angaben für die Werte von IGF-1 bei unterschiedlichen GH-Dosen und Altersgruppen etabliert sind (Ranke et al., 2013).

1.5 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Eine schnelle und sichere Diagnosestellung des kongenitalen GH-Mangels in den ersten Lebenstagen ist bei Frühgeborenen aufgrund eines fehlenden GH-Referenzintervalls bisher nicht möglich. Während bisher ein kongenitaler GH-Mangel bei Frühgeborenen durch Zusammenschau verschiedener Befunde, wie der Klinik des Frühgeborenen und der Ergebnisse der Bildgebung, oder durch weitere Diagnostik bei Feststellung eines anderen hypophysären Hormonausfalls diagnostiziert wird, könnte die Messung von GH in der ersten Lebenswoche unter Anwendung eines GH-Referenzintervalls eine präzise und schnelle Diagnosestellung erlauben (Binder et al., 2010). In der Literatur finden sich bisher kaum Daten für Referenzwerte bei Frühgeborenen, viele Arbeiten befassen sich mit dem GH-Mangel bei Reifgeborenen.

Die Feststellung struktureller Veränderungen in der MRT des Schädels, der Ausfall mehrerer Hormonachsen der Hypophyse und andere beschriebene Symptome sind Indizien, die relativ spezifisch auf einen kongenitalen GH-Mangel hinweisen. Aber lediglich die Bestimmung des GH-Spiegels und der Vergleich

des Messergebnisses mit dem Referenzintervall kann zur sicheren Diagnosestellung (oder zum Ausschluss) eines kongenitalen GH-Mangels herangezogen werden.

In der Neugeborenenperiode gibt es höhere basale GH-Spiegel (Hypersomatotropismus des Neugeborenen) (Laron et al., 1966). Dies erlaubt die Bestimmung eines GH-Referenzintervalls im Neugeborenenalter durch Messung des GH-Spiegels bei einer großen Anzahl an Neugeborenen. Die Anwendung des Referenzintervalls erlaubt die Diagnosestellung eines kongenitalen GH-Mangels bei Unterschreitung eines ermittelten cut-offs (Dominguez-Menendez et al., 2019). Die Zielsetzung der hier vorliegenden Arbeit stellt die Bestimmung des GH-Referenzintervalls bei gesunden Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 34 + 0 Schwangerschaftswochen (SSW) und 36 + 6 SSW dar. Weiterhin soll ein Referenzintervall von GH für gesunde junge Reifgeborene zwischen 37 + 0 SSW und 37 + 6 SSW als Vergleichsgruppe bestimmt werden. Hierzu wird Restmaterial der Neugeborenen-Screeningkarte verwendet, auf der am Universitätsklinikum Tübingen zwischen den Lebensstunden 36 und 72 Blut gesammelt wird.

Diese Studie wird die bei Reifgeborenen gemessenen GH-Spiegel und Ergebnisse der Studie von Binder et al. aus dem Jahre 2010 in die Auswertung miteinbeziehen. Mittels der herangezogenen Daten von Binder et al. soll untersucht werden, ob sich das Referenzintervall für Kinder zwischen 34 + 0 SSW bis 36 + 6 SSW grundlegend von dem Referenzintervall der reifgeborenen Kinder unterscheidet, wie es 2010 von Binder et al. berechnet wurde. Es soll zudem untersucht werden, ob Einflussfaktoren wie das Geschlecht, ein maternaler Nikotinabusus oder Stress in Form einer CPAP-Beatmung den GH-Spiegel verändern. Weiterhin soll der Einfluss des Geburtsgewichts auf die GH-Spiegel untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Der Prüfplan zur Studie wurde der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Tübingen vorgelegt und am 25.04.2018 positiv beurteilt (Projektnummer 283/2018BO1).

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Alle gesunden Früh- und Reifgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 34 + 0/7 und 37 + 6/7 SSW, die im Zeitraum der Datenerhebung von Mai 2018 bis September 2019 in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen geboren wurden und an dem Neugeborenen-Screening teilnahmen, wurden, sofern die Eltern die Einwilligung gaben, in die Studie eingeschlossen.

Einschlusskriterien stellten dar:

- Gesunde Früh- und Neugeborene mit einem Gestationsalter von 34 + 0/7 bis 37 + 6/7 SSW, bei denen das Neugeborenen-Screening an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen abgenommen wurde
- Kindliche Hypo- oder Hypertrophie
- Mütterlicher Drogen-, Alkohol-, oder Nikotinkonsum
- Eine respiratorische Adaptationsstörung und die Anwendung einer Beatmung mittels CPAP mit einer Dauer < 24 h

Ausschlusskriterien stellten dar:

- Fehlendes Einverständnis
- ≥ 3 Hypoglykämien in den ersten 48 Lebensstunden. Eine Hypoglykämie wurde definiert als ein Glukose-Wert von ≤ 45 mg/dl im Blut oder Urinstix.

- Eine respiratorische Adaptationsstörung mit Anwendung einer Beatmung mittels CPAP (continuous positive airway pressure) mit einer Dauer ≥ 24 h
- Schwere Erkrankungen und Missbildungen. Dazu gehören u.a. Herzfehler oder Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten.

2.3 Neugeborenen-Screening

Laut Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie wird das Neugeborenen-Screening als Präventionsmaßnahme mit dem Ziel der Erkennung und Therapie von behandelbaren endokrinen und metabolischen Erkrankungen sowie Mukoviszidose bei Neugeborenen durchgeführt (Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin et al., 2019). Dabei wird u.a. auf eine Hypothyreose, eine Phenylketonurie und ein Adrenogenitales Syndrom getestet. Die Teilnahme ist freiwillig. Eine Voraussetzung stellt eine ärztlicher Aufklärung nach Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes dar. Das Einverständnis wird mit der Unterschrift zumindest eines Elternteils bestätigt (Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin et al., 2019).

2.4 Probengewinnung

Im Rahmen dieser Studie gab es keine Blutentnahmen und keine Untersuchungen an den Neugeborenen. Das verwendete Probenmaterial entsprach dem Restmaterial des Neugeborenen-Screenings. Wenn das Neugeborene am Neugeborenen-Screening teilnahm, wurden die Eltern zur GH-Studie aufgeklärt und gefragt, ob sie das in den meisten Fällen anfallende Restmaterial des Neugeborenen-Screenings als Probematerial für diese Studie zur Verfügung stellen würden. Die Screeningkarten wurden also zuerst ihrem eigentlichen Zweck im Rahmen des Neugeborenen-Screenings zugeführt. Nur, wenn Restmaterial in Form von getrocknetem Blut übrig und eine Zustimmung

durch die Eltern erteilt war, wurde eine Messung im Rahmen dieser Studie möglich.

Das Neugeborenen-Screening wird an der Universitätsklinik Tübingen im postnatalen Alter von 36 bis 72 Lebensstunden abgenommen und lag damit im gewünschten Zeitfenster dieser Studie.

Zur Durchführung des Neugeborenen-Screenings wird kapilläres Blut aus der Ferse oder venöses Blut zum Betropfen der Filterpapierkarte verwendet. Die Neugeborenen-Screeningkarte enthält 7 Kreise, von denen normalerweise 5 Kreise mit Blut betropft werden (siehe Anhang). Die Testkarte sollte dabei vollständig durchtränkt sein. Anschließend werden die Karten mehrere Stunden an der Luft getrocknet und dann an ein Screeninglabor verschickt. Es sollen dabei mindestens vier Kreise betropft werden (Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin et al., 2019).

2.5 Rekrutierung

Die Rekrutierung erfolgte auf den neonatologischen Stationen und den Wochenbettstationen der Frauenklinik. Nach einem Aufklärungsgespräch wurde die Elterninformation ausgehändigt (siehe Anhang). Den Eltern wurde ausführlich erläutert, dass keine zusätzlichen Untersuchungen und keine Blutentnahmen im Rahmen dieser Studie an ihrem Kind durchgeführt würden und dass das Screeninglabor Hannover als zuständiges Labor für die Tübinger Neonatologie nach Durchführung der Messungen im Rahmen des Neugeborenen-Screenings das Restmaterial, wenn vorhanden, an das Hormonlabor der Kinderklinik senden würde. Im Falle der Zustimmung zur Messung der GH-Spiegel aus diesem Restmaterial wurden die Eltern gebeten, die Einverständniserklärung und die Datenschutzerklärung zu unterschreiben.

2.6 Fallzahl

Der untere cut-off eines physiologischen Hormonspiegels kann als die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls einer Referenzpopulation definiert. Die Ermittlung des so definierten cut-offs bedarf einer Messung des Hormonspiegels von 120 Neugeborenen. Da untersuchte Neugeborene heterogen sind, z. B. in Bezug auf das Geschlecht, das Geburtsgewicht und die Geburtsreife und diese Merkmale typischerweise Einfluss auf die gemessenen Hormonspiegel nehmen, sind wenigstens 300 Messungen erforderlich, um genügend Kinder in jeder Subgruppe vereinen zu können. Da ein Verlust an verwertbaren Daten auftreten kann, wurde die Untersuchung von 315 Neugeborenen angestrebt, wie es im Prüfplan zur Studie dargelegt ist (Binder et al., 2018).

2.7 Studienablauf

Wenn die Eltern sich zur Teilnahme an der Studie entschieden, wurden sie gebeten, die Einverständniserklärung und die Datenschutzerklärung zu unterschreiben und abzugeben. Eine Kopie der Einverständniserklärung und der Datenschutzerklärung wurde in der Kurve des Kindes hinterlegt. Eine weitere Kopie der Einverständniserklärung und der Datenschutzerklärung wurde für die Eltern angefertigt. Die Originale wurden im Hormonlabor der Universitätskinderklinik aufbewahrt.

Eine weitere Kopie der Einverständniserklärung wurde an das Screeninglabor Hannover mit der Bitte um Restmaterial geschickt. Gab es nach den Messungen des Neugeborenen-Screenings noch genügend Restmaterial, so schickte das Screeninglabor Hannover das Restmaterial an das Hormonlabor der Universitätskinderklinik Tübingen. Dort wurde die Messung des GH-Gehalts der Screeningkarte durchgeführt.

Wenn nicht genügend Restmaterial vorhanden war, musste das Neugeborene von der Studie ausgeschlossen werden.

Es wurden folgende Daten des Neugeborenen bzw. der Mutter aus der Kurve des Neugeborenen, dem gelben Untersuchungsheft, dem Programm „neodat“ (einer Software zur Verwaltung neonatologischer Patient*innen), dem Programm „ICCA“ (einer Software zur Verwaltung erwachsener und neonatologischer Patient*innen) und nach mütterlicher Auskunft erhoben:

- Schwangerschaftsdauer
- Geburtsgewicht
- Geburtslänge
- Kopfumfang bei Geburt
- Geschlecht
- APGAR-Werte bei 1, 5 und 10 Lebensminuten
- Alkoholkonsum während der Schwangerschaft
- Nikotinkonsum während der Schwangerschaft
- Drogenkonsum während der Schwangerschaft
- Geburtsmodus (Kaiserschnitt, Spontangeburt, Vakuumentraktion, Zangenextraktion)
- Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaft
- Hypoglykämien
- Glukoseinfusionen
- CPAP-Beatmung
- Präeklampsie oder HELLP-Syndrom
- Arterieller Hypertonus
- Maternale Schilddrüsenunterfunktion
- Maternale Vorerkrankungen
- Maternale Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft
- Fruchtwasserauffälligkeiten
- Durchgeführte Lungenreifetherapie

2.8 Messung der GH-Spiegel

2.8.1 Messverfahren

Die folgende Beschreibung der Messung von GH aus den Neugeborenen-Screeningkarten entstammt der Arbeitsanweisung „AN-WH-ELISA“ des Hormonlabors der Universitätskinderklinik Tübingen und der Arbeitsanweisung der Mediagnost GmbH zur quantitativen Bestimmung von humanem GH mittels Enzymimmunoassay. Das Messverfahren wurde im Hormonlabor der Kinderklinik Tübingen etabliert und folgt daher dem Verfahren nach Langkamp et al. (2008). Der verwendete Assay ist gegen den aktuellen rekombinanten Internationalen Standard 98/574 kalibriert, der eine biologische Aktivität von 3,0 IU/mg hat und mit seinen monoklonalen Antikörpern spezifisch die 22 kDa-Isoform erfasst.

Verwendete Geräte:

- Universalschüttler, TiMix Control, Edmund Bühler
- Plattenschüttler, Heidolph DSG304/M4
- Mikroplatten-Reader Dynex MRX-II oder Biotek ELX800 Programm hGHE022
- Kommerziell erworbener Test (Firma Mediagnost, Reutlingen, Deutschland) als hochsensitiver hGH-ELISA E022

Die folgenden Arbeitsschritte wurden alle bei Raumtemperatur durchgeführt. Zunächst erfolgte die Gewinnung des Filterpapierextrakts. Hierzu wurden 2 Stanzen aus dem Restmaterial der Neugeborenen-Screeningkarte ausgestanzt (Durchmesser 3.18 mm). Die Filterpapierstanzen wurden mit 250 µl Verdünnungspuffer versetzt. Das Gemisch wurde 90 Minuten bei 650 rpm (Umdrehungen pro Minute, revolutions per minute) geschüttelt, wodurch das Filterpapierextrakt entstand.

Die Vertiefungen der Mikrotiterplatte waren mit polyklonalen Anti-GH-Antikörpern aus Kaninchen beschichtet. Vom Filterpapierextrakt wurden je 100 µl in die vorgesehene Vertiefung nach Herstellerangabe pipettiert. Bei Zugabe der Probe hat das GH der Proben an diese Antikörper gebunden. Die Mikrotiterplatte wurde dicht mit Klebefolie abgedeckt und 2 h bei Raumtemperatur unter Schütteln mit 350 rpm inkubiert. Im nächsten Schritt wurde die Lösung ausgeklopft und mittels 300 µl Waschpuffer in fünf Waschgängen ausgewaschen. Dann wurde biotinyliertes Antikörperkonjugat hinzugegeben und unter Schütteln mit 350 rpm inkubiert. Der biotinylierte Anti-GH-Antikörper band ebenfalls an das GH aus der Probe, es bildete sich ein sogenanntes Sandwich.

Im nächsten Schritt wurde die Probe nach Zugabe von 100 µl Streptavidin-Peroxidase-Enzymkonjugat 30 min inkubiert. Danach wurden mit 300 µl Waschpuffer fünf Waschdurchgänge durchgeführt. Das Enzymkonjugat katalysierte einen Farbumschlag. Anschließend erfolgte die Zugabe von 100 µl Substratlösung (Meerrettich-Peroxidase-Substrat). Die Probe wurde nun 15 min im Dunkeln inkubiert. Zum Stopp der Reaktion diente das Hinzufügen von 100 µl Stopplösung.

Es folgte die Messung des Farbumschlags mittels Photometrie bei einer Wellenlänge von 450 nm durch einen Mikroplatten-Reader (Programm hGHE022). Aus den Extinktionsdaten der Proben konnte die Bestimmung der Probenkonzentration erfolgen. Hierzu wurde die Differenz der Probenextinktion und der Leerwertextinktion gebildet und mittels des Auswertungsprogramms die GH-Konzentration berechnet. Da die Probe verdünnt war musste das Ergebnis mit dem Verdünnungsfaktor multipliziert werden.

2.8.2 Beurteilung der Messung der GH-Spiegel aus den Neugeborenen-Screeningkarten

Der verwendete Assay zeigt eine sehr hohe Sensitivität. Die Messung aus Filterpapierproben ist gängige Praxis beim Screening auf kongenitale

Erkrankungen wie beispielsweise die Messung von TSH zum Nachweis einer kongenitalen Hypothyreose (Langkamp et al., 2008). Die Messung von GH aus dem getrocknetem Blut der Neugeborenen-Screeningkarten kann als verlässliche Quelle für die Diagnose eines kongenitalen GH-Mangels verwendet werden (Binder et al., 2010). Auch die Diagnose eines kongenitalen GH-Mangels einige Monate postpartal, beispielsweise wenn ein Kind Symptome eines GH-Mangels zeigt, ist durch die Messung von GH aus dem getrockneten Blut der Neugeborenen-Screeningkarte möglich, vorausgesetzt die Screeningkarte wurde entsprechend lange und gemäß der Richtlinien aufbewahrt (Binder et al., 2010). Zu beachten ist aber, dass die Neugeborenen-Screeningkarten in Deutschland aktuell nur drei Monate aufbewahrt und dann vernichtet werden. In der Beschlussbegründung über eine Änderung der Kinder-Richtlinien zur Einführung des erweiterten Neugeborenen-Screenings (2004) des Gemeinsamen Bundesausschusses wird die Aufbewahrungsfrist von drei Monaten begründet. In der Begründung heißt es, dass *„Datenschutzaspekten Vorrang eingeräumt wurde gegenüber jahrelangen Aufbewahrungsfristen mit Pseudonymisierung.“* (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2004).

Es besteht eine sehr gute Korrelation zwischen den GH-Spiegeln aus Serum und Filterpapierproben ($R^2=0,97$) (Langkamp et al., 2008). Die Arbeit von Langkamp et al. aus dem Jahre 2008 konnte zeigen, dass humanes GH stabil bleibt, wenn es aus getrocknetem Blut auf Neugeborenen-Screeningkarten gemessen wird. Das erfassbare GH in den Screeningkarten nimmt aber mit der Zeit ab (Binder et al., 2011). Im ersten Jahr gibt es eine lineare Abnahme des GH-Gehalts um ca. 30 %, danach zeigt sich eine Abnahme um ca. 4 % pro Jahr (Binder et al., 2011). Daher sollte bei allen Screeningkarten, die älter als drei Monate alt sind, der gemessene GH-Spiegel mit dem Koeffizienten $1 / (1 - 0.3 \times (\text{Anzahl der Tage im ersten Jahr}/365) - 0.28 \times (\text{Anzahl der Monate vom 2. bis 8. Jahr}/84))$ multipliziert werden (Binder et al., 2020).

Vorteile der verwendeten Messmethode stellen die geringe Probemenge, der einfache Transport und die einfache Aufbewahrung der Screeningkarten bei

niedrigen Kosten dar (Langkamp et al., 2008). Die Neugeborenen-Screeningkarten sollten unter standardisierten Bedingungen bei 6°C gelagert werden, um optimale Ergebnisse zu erreichen und vergleichbare Werte in verschiedenen Zentren zu erhalten (Dominguez-Menendez et al., 2019).

2.9 Daten von Binder et al., (2010)

Die statistische Auswertung erfolgte zum Teil unter Einbezug der erhobenen Daten von Binder et al. aus dem Jahre 2010. In der Arbeit von Binder et al. wurden GH-Spiegel bei gesunden Neugeborenen am Universitätsklinikum Tübingen mit der gleichen Methodik bestimmt, wie in der vorliegenden Studie. Die GH-Spiegel von 313 Reifgeborenen (37 + 0 SSW bis 41 + 6 SSW) können somit in die statistische Auswertung miteinbezogen werden. Der Einbezug der Daten von Binder et al. (2010) wird an den betreffenden Stellen deutlich gekennzeichnet.

Das 95 % Referenzintervall der GH-Spiegel für Reifgeborene wurde zwischen 7,0 ng/ml und 39,4 ng/ml bei einem Median von 16,4 ng/ml bestimmt (Binder et al., 2010).

2.10 Statistik

Zur statistischen Auswertung wurden die pseudonymisierten Daten der Neugeborenen in den Programmen JMP 14.0.2, Microsoft Excel 2019 und IBM SPSS Statistics 26 zusammengetragen und ausgewertet.

Die reifebezogenen standard deviation scores (SDS) des Geburtsgewichts, der Geburtslänge und des Kopfumfangs wurden nach Niklasson et al. (1991) berechnet. Die Formel zur Berechnung des SDS lautet: $SDS = (\text{individuell gemessener Wert} - \text{Mittelwert der normalverteilten Referenzpopulation}) / \text{Standardabweichung}$. Der SDS erlaubt daher die Einordnung eines bestimmten Wertes bezogen auf die Daten einer zuvor charakterisierten Referenzpopulation (DeVore, 2017). Das 95% Referenzintervall wurde direkt aus den 2,5. und 97,5.

Perzentilen der gemessenen GH-Spiegel bestimmt. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als Kennzeichen eines signifikanten Unterschiedes definiert.

3 Ergebnisse

Im Zeitraum der Datenerhebung wurden 512 Neugeborene mit einem passenden Gestationsalter geboren. Insgesamt wurden 316 Neugeborene für diese Studie rekrutiert. Davon konnten 35 Neugeborene nicht in die Auswertung einbezogen werden, da bei 26 Kindern das Restmaterial des Neugeborenen-Screenings nicht ausreichte und weitere 9 Kinder mussten nach Abschluss der Datenerhebung gemäß der Ausschlusskriterien von der Studie ausgeschlossen werden. Im Zeitraum der Datenerhebung wurden 196 Kinder mit passendem Gestationsalter von der Studie ausgeschlossen. Häufige Gründe stellten eine CPAP-Beatmung von über 24 Stunden, wiederholte Hypoglykämien, Fehlbildungen wie beispielsweise Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten oder fehlendes Einverständnis der Eltern dar. Bei 281 Neugeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 34 + 0 SSW und 37 + 6 SSW wurde die GH-Konzentration aus dem Restmaterial der Neugeborenen-Screeningkarten gemessen.

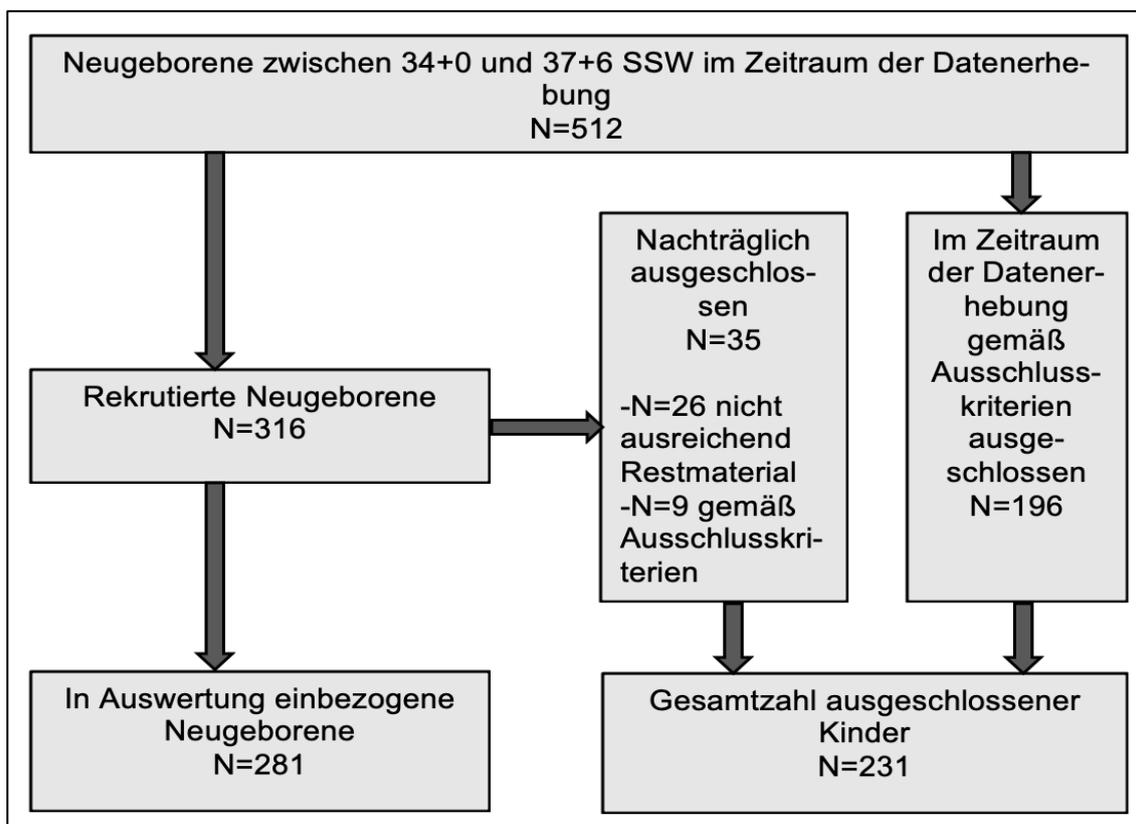


Abbildung 2: Flussdiagramm der Rekrutierung der Neugeborenen. N, Anzahl

Es wurden 151 Frühgeborene und 130 junge Reifgeborene in die Studie miteinbezogen. Es wurden die Daten von 164 männlichen Neugeborenen (davon 92 Frühgeborene und 72 Reifgeborene) und 117 weiblichen Neugeborenen (davon 59 Frühgeborene und 58 Reifgeborene) erhoben. Es bestand keine gleichmäßige Geschlechterverteilung. Tabelle 1 stellt die Merkmale der 281 Neugeborenen dar.

Tabelle 1: Merkmale der 281 Neugeborenen.

Angegeben ist der Mittelwert \pm Standardabweichung. Aus Binder et al., 2020. SSW, Schwangerschaftswochen. n, Anzahl. m, männlich. w, weiblich. SDS, Standard Deviation Score.

Merkmal		Gesunde Frühgeborene 34 + 0 bis 36 + 6 SSW (n=151)	Gesunde Reifgeborene 37 + 0 bis 37 + 6 SSW (n=130)
Geschlecht (m/w)	n	92/59	72/58
Gestationsalter	SSW	35,73 \pm 0,77	37,48 \pm 0,3
Geburtsgewicht	g	2437 \pm 401	2942 \pm 467
	SDS	-0,54 \pm 0,89	-0,31 \pm 1,04
Länge	cm	46,50 \pm 2,4 (n=148)	48,60 \pm 2,1
	SDS	-0,33 \pm 0,99 (n=148)	-0,02 \pm 1,02
Kopfumfang	cm	32,60 \pm 1,44 (n=146)	33,90 \pm 1,37 (n=126)
	SDS	-0,35 \pm 0,86 (n=146)	-0,06 \pm 0,94 (n=126)
APGAR-Score	Punkte	9,60 \pm 0,6	9,67 \pm 0,6
GH-Spiegel	μ g/l	21,1 \pm 10,1	22,1 \pm 8,9

171 Kinder kamen durch eine Sectio caesarea zur Welt, 91 durch eine Spontangeburt und 19 per Vakuumextraktion. Bei keinem der Neugeborenen kam eine Zangenextraktion zur Anwendung.

Die Neugeborenen wurden aufgrund verschiedener Merkmale und Verhaltensweisen der Mutter in der Schwangerschaft in Gruppen eingeteilt. 22 Neugeborene wurden nach Aussage der Eltern während der Schwangerschaft einem Nikotinkonsum durch die Mutter ausgesetzt, was ca. 8 % der Kinder

entsprach. Bei 50 Neugeborenen (ca. 18,0 %) lag eine respiratorische Adaptationsstörung vor. Diese durfte gemäß Einschlusskriterien bis < 24 h durch eine Beatmung mittels CPAP therapiert werden.

Bei 37 Kindern wurde eine Lungenreifetherapie mit einem Glukokortikoid durchgeführt, was einem Anteil von 13,1 % entsprach. Bei 15 Neugeborenen lag bei der Mutter eine beginnende oder manifeste Präeklampsie (ein schwangerschaftsbedingter Bluthochdruck mit Proteinurie) vor, was einem Anteil von ca. 5,3 % entsprach. In 5 Fällen manifestierte sich bei der Mutter ein HELLP-Syndrom (ein schwangerschaftsbedingter Bluthochdruck mit Blutbildveränderungen und Leberzellschädigung), was einem Anteil von ca. 1,8 % entsprach. Bei 45 Kindern lag bei der Mutter ein Diabetes mellitus vor. In der großen Mehrzahl dieser 45 Fälle lag bei der Mutter ein Schwangerschaftsdiabetes, seltener ein Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2, vor. Der prozentuale Anteil entsprach zusammen 16,0 %.

Die Ergebnisse weiterer 313 Reifgeborener (37 + 0 SSW bis 41 + 6 SSW) aus der Studie von Binder et al. (2010) wurden in die Auswertung zum Teil miteinbezogen. Der Einbezug dieser Daten wurde an den betroffenen Stellen klar markiert.

3.1 Messergebnisse der Gesamtgruppe

Die statistische Auswertung der GH-Spiegel aller 281 Neugeborenen ergab die folgenden Ergebnisse:

Der Median lag bei 20,5 ng/ml und der Mittelwert (MW) bei 21,5 ng/ml. Der niedrigste gemessene GH-Spiegel lag bei 6,0 ng/ml und der höchste gemessene GH-Spiegel lag bei 86,9 ng/ml. Die Einzelwerte sind in Abbildung 3 dargestellt.

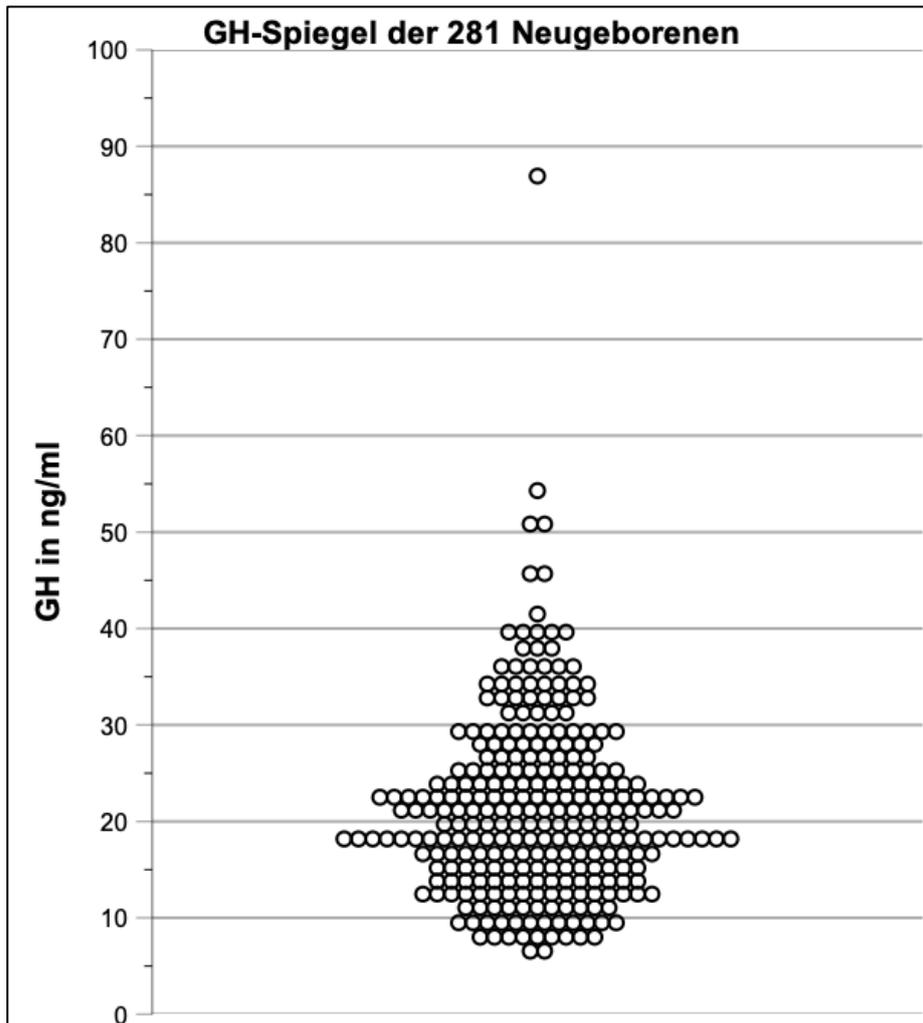


Abbildung 3: GH-Spiegel der 281 Neugeborenen.

3.2 GH-Spiegel und Gestationsalter

Der Mittelwert der GH-Spiegel bei den 151 Frühgeborenen lag bei 21,1 ng/ml mit einer Standardabweichung von 10,1 ng/ml. Der Mittelwert bei den 130 Reifgeborenen lag mit 22,1 ng/ml \pm 8,9 ng/ml etwas höher.

Abbildung 4 stellt die GH-Spiegel der 281 Neugeborenen dieser Studie zusammen mit den GH-Spiegeln der 313 Reifgeborenen von Binder et al. (2010) abhängig vom Gestationsalter dar. Bei den insgesamt 594 Neugeborenen

zeigten die GH-Spiegel bei einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von $-0,1709$ ($P < 0,001$) eine schwach negative Korrelation zum Gestationsalter.

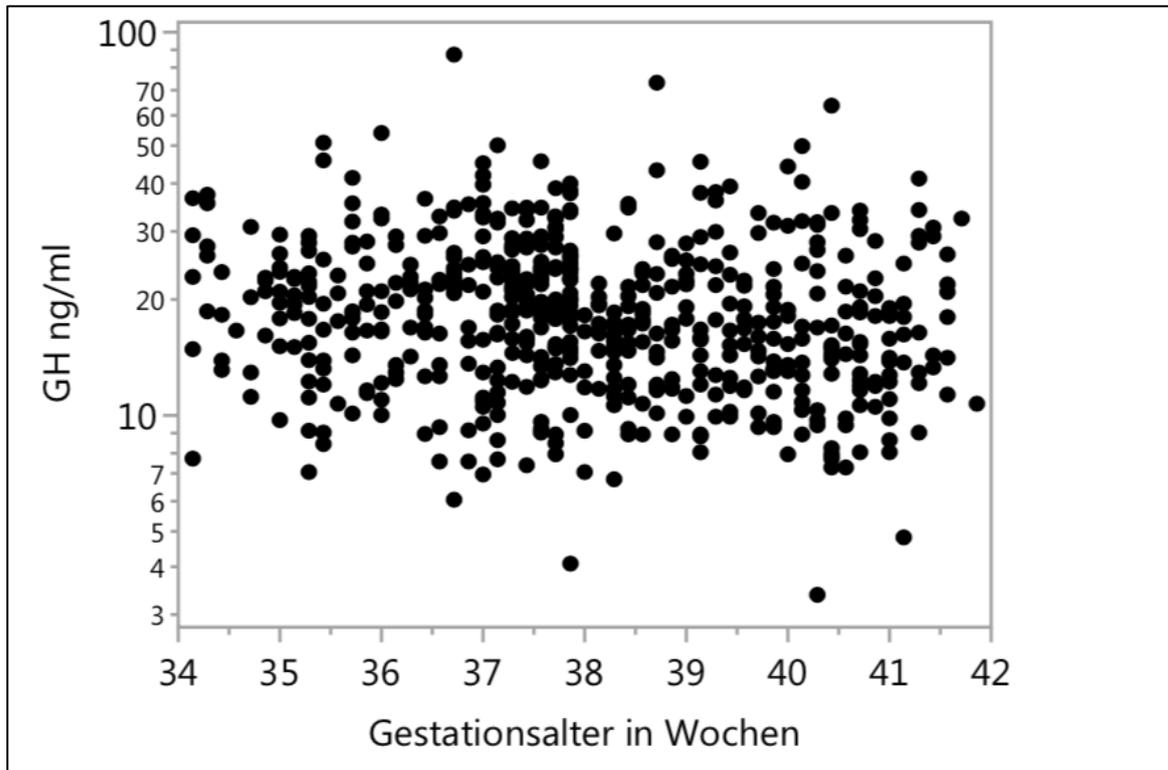


Abbildung 4: GH-Spiegel der 594 Neugeborenen abhängig vom Gestationsalter.

Abbildung 5 stellt die logarithmierten GH-Spiegel der 594 Neugeborenen abhängig vom Gestationsalter dar.

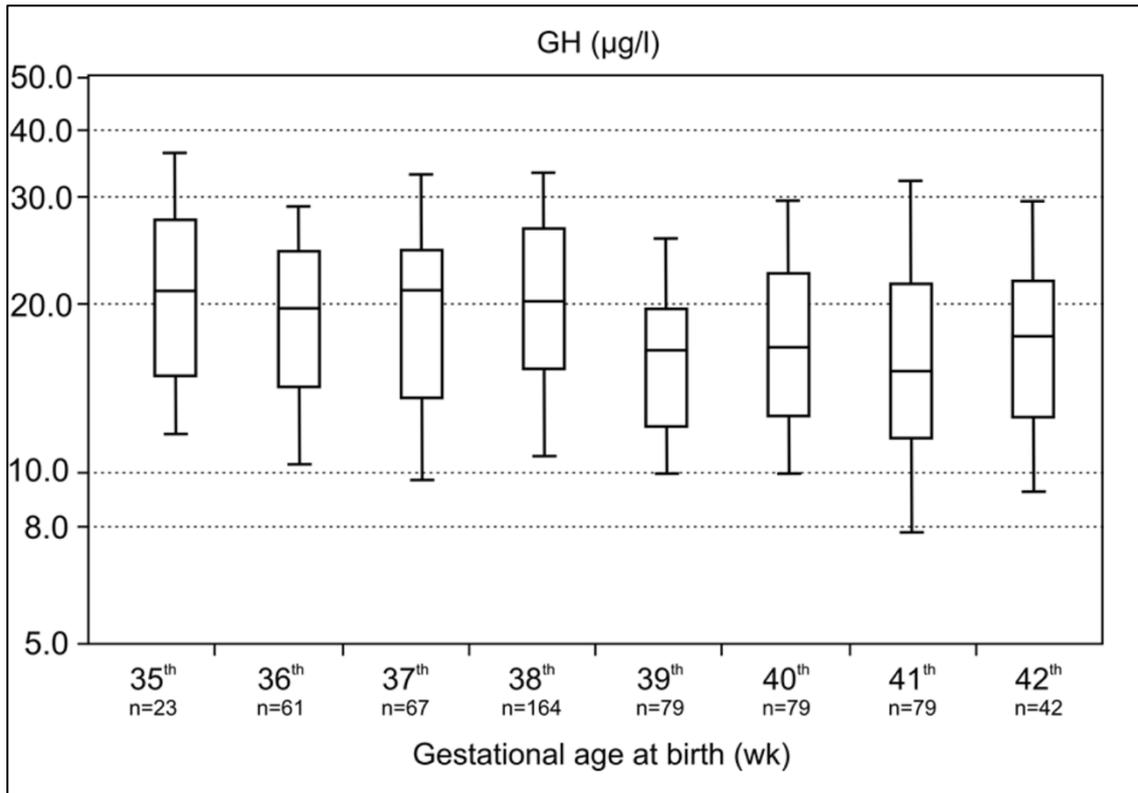


Abbildung 5: GH-Spiegel der 594 Neugeborenen abhängig vom Gestationsalter.

Aus Binder et al., 2020. Die Boxplots stellen die 75. Perzentile, den Median und die 25. Perzentile dar. Die Whisker stellen die 90. und 10. Perzentile dar. Die Anzahl der Neugeborenen des Gestationsalters (n=) ist der Legende zu entnehmen. wk, week.

Die Untersuchung auf signifikante Unterschiede zwischen den GH-Spiegeln einzelner Gestationswochen ergab in zwei Fällen signifikante Unterschiede, bei denen die GH-Spiegel der Neugeborenen mit niedrigerem Gestationsalter höher lagen. Die GH-Spiegel zwischen der Schwangerschaftswoche 37 (37+0 bis 37+6 SSW) und 38 (38+0 SSW bis 38+6 SSW) unterschieden sich signifikant ($p=0,014$). Die GH-Spiegel zwischen der Schwangerschaftswoche 37 (37+0 bis 37+6 SSW) und 40 (40+0 SSW bis 40+6 SSW) unterschieden sich ebenfalls signifikant ($p=0,011$). Die GH-Spiegel anderer Schwangerschaftswochen zeigten keinen signifikanten Unterschied.

Bei der Untersuchung der GH-Spiegel der 151 Frühgeborenen im Vergleich zu den Reifgeborenen dieser Studie zusammen mit den Reifgeborenen der Studie

von Binder et al. (2010) (siehe Tabelle 2) zeigten die Frühgeborenen beim Mittelwert signifikant erhöhte GH-Spiegel (21,1 ng/ml vs. 19,4 ng/ml, $p=0,033$).

Tabelle 2: GH-Spiegel der Früh- und Reifgeborenen.

	Frühgeborene	Reifgeborene
Anzahl	151	443
GH Mittelwert in ng/ml	21,1	19,4
GH Median in ng/ml	20,3	17,5

3.3 Bestimmung des Referenzintervalls

Für die Gruppe der 151 Frühgeborenen ergab sich ein Referenzintervall zwischen 7,6 ng/ml (2,5. Perzentile) und 47,1 ng/ml (97,5. Perzentile). Für die Gruppe der 130 Reifgeborenen ergab sich ein Referenzintervall zwischen 8,0 ng/ml (2,5. Perzentile) und 40,2 ng/ml (97,5. Perzentile). Für die Gesamtgruppe aus 281 Kindern ergab sich damit ein Referenzintervall für GH im Bereich zwischen 7,7 ng/ml (2,5. Perzentile) und 41,4 ng/ml (97,5. Perzentile).

3.4 Messergebnisse der Untergruppen

Die Untersuchung auf signifikante Unterschiede der Mittelwerte in den folgenden Untergruppen wurde jeweils mittels t-Test zweier unabhängiger Stichproben durchgeführt. Eine Normalverteilung lag vor.

Beim Vergleich männlicher ($n=92$, $MW=21,3$ ng/ml) und weiblicher Frühgeborener ($n=59$, $MW=20,8$ ng/ml, $p=0,47$) konnte ebenso wie beim Vergleich männlicher ($n=72$, $MW=23,0$ ng/ml) und weiblicher Reifgeborener ($n=58$, $MW=21,0$ ng/ml, $p=0,34$) kein signifikanter Unterschied der GH-Spiegel festgestellt werden.

Beim Vergleich der Neugeborenen, die einem Nikotinkonsum durch die Mutter ausgesetzt waren, mit Neugeborenen, bei denen dies nicht der Fall war, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der GH-Spiegel. Die Frühgeborenen unter Nikotinkonsum (n=12, MW=19,7 ng/ml) zeigten keinen signifikanten Unterschied der GH-Spiegel im Vergleich zu Frühgeborenen, bei denen dies nicht der Fall war (n=139, MW=21,2 ng/ml, p=0,67).

Die Reifgeborenen unter Nikotinkonsum (n=10, MW= 25,0 ng/ml) zeigten keinen signifikanten Unterschied der GH-Spiegel im Vergleich zu Reifgeborenen ohne maternalen Nikotinkonsum (n=120, MW=21,8 ng/ml, p=0,19).

Die Frühgeborenen mit CPAP-Beatmung < 24 h (n=43, MW=22,6 ng/ml) zeigten keinen signifikanten Unterschied der GH-Spiegel gegenüber den Frühgeborenen, die nicht von einer respiratorischen Adaptationsstörung betroffen waren (n=108, MW=20,5 ng/ml, p=0,18). Gleichermaßen zeigten die Reifgeborenen mit CPAP-Beatmung < 24 h (n=7, MW= 22,4 ng/ml) keinen signifikanten Unterschied der GH-Spiegel gegenüber den Reifgeborenen ohne CPAP-Beatmung (n=123, MW=22,0 ng/ml, p=0,94).

3.5 GH-Spiegel und Geburtsgewicht

Die 281 Neugeborenen zeigten mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von -0,088 (p=0,143) eine schwach negative Korrelation der GH-Spiegel zum Geburtsgewicht in SDS dar. Abbildung 6 stellt die GH-Spiegel der Früh- und Reifgeborenen dieser Studie (n=281) abhängig vom Geburtsgewicht in SDS dar.

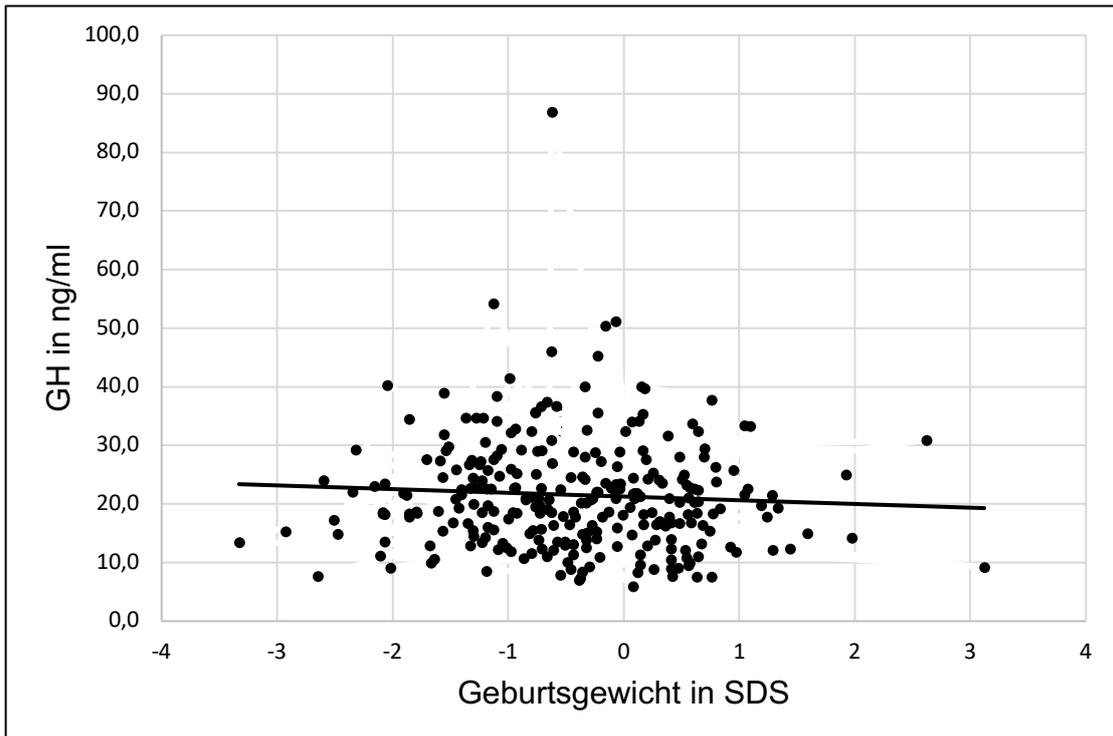


Abbildung 6: GH-Spiegel abhängig vom Geburtsgewicht in SDS.

SDS = Standard Deviation Score, n=281.

Zusammen mit den Daten von Binder et al. (2010) konnte bei den insgesamt 594 Neugeborenen bei einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von -0,15 ($P < 0,001$) eine schwach negative Korrelation des GH-Spiegels zum Geburtsgewicht in SDS gefunden werden.

3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Für die Gruppe der Frühgeborenen (n=151) konnte ein Referenzintervall zwischen 7,6 ng/ml und 47,1 ng/ml ermittelt werden. Für die Gruppe der jungen Reifgeborenen (n=130) ergab sich ein Referenzintervall zwischen 8,0 ng/ml und 40,2 ng/ml. Der Mittelwert der GH-Spiegel bei den Frühgeborenen unterschied sich mit $21,1 \pm 10,1$ ng/ml nicht signifikant vom Mittelwert der jungen Reifgeborenen ($22,1 \pm 8,9$ ng/ml).

Die GH-Spiegel unterschieden sich weder bei einem maternalen Nikotinkonsum, noch bei CPAP-Anwendung signifikant. Auch das Geschlecht hatte keinen signifikanten Einfluss auf die GH-Spiegel.

Zusammen mit den Daten von Binder et al. (2010) konnte bei den insgesamt 594 Neugeborenen bei einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von $-0,1709$ (Gestationsalter, $p < 0,001$) und $-0,15$ (Geburtsgewicht in SDS, $p < 0,001$) eine schwach negative Korrelation des GH-Spiegels zum Gestationsalter bzw. zum Geburtsgewicht in SDS gefunden werden.

4 Diskussion

In der ersten Lebenswoche sind die GH-Spiegel im Blut sehr hoch. Insbesondere bei Frühgeborenen sind die GH-Spiegel in den ersten Lebenstagen erhöht (Cornblath et al., 1965). Daher kann beim Neugeborenen die Diagnose eines kongenitalen GH-Mangels ohne die Anwendung eines GH-Stimulationstests gestellt werden (Binder et al., 2010). Dies ist aber nur bei einem etablierten GH-Referenzintervall möglich, welches für Reifgeborene bereits bestimmt wurde (Binder et al., 2010). Für Frühgeborene stand die Bestimmung dieses Referenzintervalls bisher aus.

4.1 Referenzintervall und Gestationsalter

Diese Studie bestimmte das Referenzintervall für Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 34 + 0 SSW und 36 + 6 SSW bei 151 Kindern zwischen 7,6 ng/ml und 47,1 ng/ml und verwendete die gleiche Methodik wie Binder et al. im Jahre 2010. Bei der Gruppe der Frühgeborenen lag der Mittelwert bei $21,1 \pm 10,1$ ng/ml. Die 130 jungen Reifgeborenen, die als Vergleichsgruppe herangezogen wurden, zeigten ein Referenzintervall zwischen 8,0 ng/ml und 40,2 ng/ml bei einem Mittelwert von $22,1 \pm 8,9$ ng/ml. Verschiedene ältere Arbeiten mit teils deutlich niedrigeren Fallzahlen ermittelten die folgenden Ergebnisse:

Cornblath et al. bestimmten 1965 die GH-Spiegel im Plasma bei 85 Reifgeborenen und 111 Frühgeborenen kurz nach Geburt mittels Radioimmunassay. Dabei konnte festgestellt werden, dass die GH-Spiegel der Frühgeborenen signifikant höher lagen als die GH-Spiegel der Reifgeborenen. Bei den Frühgeborenen wurde in Lebensstunde 24 bis 48 ein mittlerer GH-Spiegel von $76 \pm 44,2$ ng/ml und zwischen den Lebenstagen zwei und sechs ein mittlerer GH-Spiegel von $51 \pm 29,5$ ng/ml gemessen. Die von Cornblath et al. gemessenen Mittelwerte liegen deutlich über dem in unserer Studie bestimmten Mittelwert der Frühgeborenen (21,1 ng/ml).

Zu berücksichtigen ist aber, dass bei Cornblath et al. ein GH-Radioimmunassay mit GH-Standards mit deutlich niedrigerer Aktivität verwendet wurde. Daher liegen die GH-Spiegel, die mit modernen GH-Assays gemessen werden, signifikant niedriger als früher gemessene GH-Spiegel (Binder et al., 2010). Die heute bestimmten GH-Spiegel liegen bei ca. zwei Drittel der früher mittels Radioimmunassay bestimmten GH-Spiegel (Binder et al., 2010).

Eine Studie aus dem Jahre 1998 untersuchte insgesamt 26 Neugeborene und ermittelte über einen Zeitraum von 12 h alle 10 Minuten den GH-Spiegel aus dem Blut von Neugeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 27 und 40 SSW. Als Mittelwert konnte ein GH-Spiegel von 27,2 µg/L erhoben werden, welcher somit deutlich über dem in dieser Studie erhobenen Mittelwert der Gesamtgruppe (n=281) von 21,5 ng/ml liegt (Ogilvy-Stuart et al., 1998). Auch bei Ogilvy-Stuart et al. wurde ein Radioimmunassay verwendet.

Die von Cornblath et al. und Ogilvy-Stuart et al. bestimmten GH-Spiegel lägen bei Verwendung eines modernen Assays somit deutlich näher an den in dieser Studie bestimmten GH-Spiegeln, als es zunächst den Anschein hat. Die Mittelwerte der GH-Spiegel können aufgrund des verwendeten Assays bei Cornblath et al. auf ca. 34 ng/ml (Lebenstag zwei bis sechs) und bei Ogilvy-Stuart auf ca. 18,1 ng/ml durch Abzug eines Drittels angepasst werden. Vor allem die Werte von Ogilvy-Stuart et al. unterscheiden sich nach dieser Anpassung nur um ca. 3,4 ng/ml von dem Mittelwert in der Gesamtgruppe (n=281).

In einer Studie aus dem Jahre 1996 wurde aus Nabelschnurblut direkt nach Geburt bei 40 Frühgeborenen ein Mittelwert des GH-Spiegels von 28,0 ng/ml bestimmt. Bei 44 Reifgeborenen konnte direkt nach Geburt ein Mittelwert von 19,0 ng/ml bestimmt werden. Drei Tage nach Geburt zeigten 36 Reifgeborenen einen Mittelwert von 29,0 ng/ml. Bei den Frühgeborenen wurde der GH-Spiegel nach drei Tagen nicht erneut bestimmt. Nach einem Monat lag der Mittelwert der Reifgeborenen bei 10,0 ng/ml (Leger et al., 1996).

Die Frühgeborenen zeigten damit einen höheren GH-Spiegel bei Geburt als die Reifgeborenen. Die Reifgeborenen zeigten bereits nach einem Monat deutlich abgefallene GH-Spiegel. Die Frühgeborenen zeigten einen deutlich höheren GH-Spiegel als er in dieser Arbeit bestimmt wurde (21,1 ng/ml). Allerdings wurden für die Frühgeborenen nur die GH-Spiegel direkt nach Entbindung bestimmt. Die Werte nach drei Tagen wurden nicht bestimmt. Zudem liegt die Fallzahl deutlich unter der in dieser Studie verwendeten Fallzahl und als Messmethode wurde bei Leger et al. ein Radioimmunassay mit alten GH-Standards verwendet. Daher gilt auch bei dem von Leger et al. bestimmten GH-Mittelwert der Frühgeborenen von 28,0 ng/ml, dass er nach Abzug eines Drittels nahe an dem in dieser Studie bestimmten Mittelwert der Frühgeborenen (18,7 ng/ml vs. 21,1 ng/ml) liegt.

Die Arbeit von Binder et al. (2010) wurde mit der gleichen Methodik und ähnlicher Fallzahl am Universitätsklinikum Tübingen durchgeführt und stellt damit eine gute Vergleichsmöglichkeit dar. Binder et al. bestimmten aus den GH-Spiegeln von 269 Reifgeborenen zwischen 37 + 0 SSW und 41 + 6 SSW ein Referenzintervall zwischen 7,0 ng/ml und 39,4 ng/ml.

Die 130 jungen Reifgeborenen der vorliegenden Studie zeigten bei einem Referenzintervall von 8,0 ng/ml bis 40,2 ng/ml ein sehr ähnliches Referenzintervall wie es Binder et al. 2010 für Reifgeborene bestimmt haben. Das Referenzintervall der Frühgeborenen (7,6 ng/ml bis 47,1 ng/ml) unterscheidet sich davon nur unwesentlich. Insbesondere die unteren Grenzwerte des Referenzintervalls sind mit einer Differenz von 0,6 ng/ml sehr ähnlich.

Es lässt sich feststellen, dass sich das Referenzintervall der Frühgeborenen somit nicht wesentlich von dem Referenzintervall Reifgeborener unterscheidet. Binder et al. (2010) schlossen jedoch zur Definition des Referenzintervalls Kinder mit respiratorischer Adaptationsstörung und Kinder, deren Mutter in der Schwangerschaft rauchte, aus.

Binder et al. (2010) konnten anhand einer Gruppe von Neugeborenen und Kindern mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit eines GH-Mangels einen cut-off von 7,0 ng/ml bestimmen, unter dem bei einer einzelnen Messung mit 100%iger Sensitivität und 98%iger Spezifität die Diagnose eines GH-Mangels zu stellen ist.

Da die Referenzintervalle sehr ähnlich sind, kann davon ausgegangen werden, dass der cut-off bei den Frühgeborenen ab 34 + 0 SSW einen ähnlichen Wert wie bei den Reifgeborenen hat.

Der in der vorliegenden Arbeit erhobene Median der Gesamtkohorte von 20,5 ng/ml liegt deutlich höher als der 2010 von Binder et al. ermittelte Median von 16,4 ng/ml, (Weidenkeller, 2012) und passt dazu, dass Frühgeborene bzw. Kinder mit einem niedrigeren Gestationsalter höhere GH-Spiegel als Reifgeborene eines höheren Gestationsalters aufweisen. Die in der Literatur beschriebenen signifikant höheren GH-Spiegel bei Frühgeborenen konnten in der Kohorte der 281 Neugeborenen nicht nachgewiesen werden. Vielmehr wurden in dieser Arbeit bei den 130 Reifgeborenen nicht signifikant höhere GH-Spiegel als bei den 151 Frühgeborenen gemessen. Dies passt nicht zu den in der Literatur dargelegten Ergebnissen, dass Frühgeborene signifikant höhere GH-Spiegel aufweisen als Reifgeborene. Bei der Untersuchung der GH-Spiegel der 594 Neugeborenen abhängig von der Gestationswoche zeigte sich, dass die GH-Spiegel sich zwischen den einzelnen Gestationswochen nur unwesentlich unterschieden. Bei den zwei Gruppen des Gestationsalters, bei denen sich die GH-Spiegel signifikant unterschieden, handelte es sich gemäß des Gestationsalters nicht um Frühgeborene, sondern um junge Reifgeborene.

Unter Einbezug der Daten von Binder et al. aus dem Jahre 2010 konnte jedoch gezeigt werden, dass die Frühgeborenen insgesamt, d.h. nicht aufgeteilt nach einzelnen Gestationswochen, signifikant höhere GH-Spiegel aufwiesen, als die Reifgeborenen (n=594, p=0,033). Dies unterstreicht die hohe Aussagekraft der Studienkohorte von 594 Neugeborenen. Bei der Untersuchung der GH-Spiegel abhängig vom Gestationsalter (n=594) zeigte sich bei einem Korrelationskoeffizienten von -0,17 jedoch nur eine sehr schwache negative

Korrelation. Dennoch zeigte sich damit ein Trend, der prinzipiell zur Annahme passt, dass die GH-Spiegel mit höherem Gestationsalter niedriger sind. Bei einer noch größeren Fallzahl wäre dieser Zusammenhang vermutlich eindeutiger gewesen.

In einer Studie aus dem Jahre 2019 versuchten die Autor*innen herauszufinden, ob das Blut aus den gelagerten Neugeborenen-Screeningkarten es später möglich macht, Kinder mit GH-Mangel von Kindern mit konstitutionellem Kleinwuchs zu unterscheiden (Dominguez-Menendez et al., 2019). Die Neugeborenen-Screeningkarten wurden bei den Kindern mit bestätigtem GH-Mangel im Median 18 Monate bis zur Messung der GH-Spiegel aufbewahrt, bei der Kontrollgruppe, also bei Kindern, bei denen ein GH-Mangel mittels GH-Stimulationstest ausgeschlossen wurde, im Median 67 Monate. Die Autor*innen konnten keinen Unterschied der GH-Spiegel zwischen den Kindern mit nachgewiesenem GH-Mangel (Median 2,0 ng/ml, n=7) und der Kontrollgruppe mit konstitutionellem Kleinwuchs (Median 2,05 ng/ml, n=10) feststellen.

Die Messung der GH-Spiegel aus den Neugeborenen-Screeningkarten erlaubt die Diagnosestellung eines kongenitalen GH-Mangels, wenn der GH-Spiegel den cut-off von 7 ng/ml unterschreitet (Binder et al., 2010). Bei der Studie von Dominguez-Menendez et al. wurde zwar bei allen Kindern ein GH-Spiegel unter 7,0 ng/ml gemessen (Median 2,0 ng/ml), diese Messwerte sind aber nicht zulässig: Dies lässt sich darauf zurückführen, dass die gemessene GH-Konzentration nicht an die lange Lagerzeit (> 3 Monate) der Screeningkarten mittels der in Kapitel 2.8.2 genannten Formel angepasst wurden und zudem die Lagerung bei Raumtemperatur und nicht wie empfohlen bei 6°C durchgeführt wurde (Binder et al., 2020). Daher kam es zu einem starken Abfall des im Assay nachweisbaren GH (Binder et al., 2020).

Bei der Gruppe der Kinder mit nachgewiesenem GH-Mangel aus der Studie von Dominguez-Menendez et al. wurde in vier von sieben Fällen der GH-Mangel bereits im ersten Lebensmonat festgestellt. Allerdings sind die Diagnosekriterien kritisch zu betrachten: Die Diagnosestellung erfolgte durch einen pathologischen GH-Stimulationstest in Kombination mit einem anderen Kriterium wie

beispielsweise der Messung eines erniedrigten GH-Spiegels in einer Blutentnahme während einer Hypoglykämie. Der GH-Stimulationstest sollte im Neugeborenenalter nicht durchgeführt werden und die Messung des GH-Spiegels während einer Hypoglykämie ist unspezifisch (Binder et al., 2020).

Bei den restlichen drei Kindern mit nachgewiesenem GH-Mangel aus der Studie von Dominguez-Menendez et al. erfolgte die Diagnosestellung mit 8, 18 bzw. 44 Monaten. Dies könnte v.a. bei der Diagnosestellung mit 44 Monaten aufgrund des höheren Diagnosealters dafürsprechen, dass kein kongenitaler GH-Mangel, sondern ein GH-Mangel des Kindesalters vorlag, welcher nicht rückwirkend über die Bestimmung der GH-Spiegel in den Neugeborenen-Screeningkarten gestellt werden kann, da er erst ab einem höheren Lebensalter manifest wird. Zu prüfen wäre daher, ob das Kind bereits im neonatalen Alter typische Symptome eines kongenitalen GH-Mangels zeigte. Die Ergebnisse von Dominguez et al. unterstreichen, dass die Neugeborenen-Screeningkarten gemäß der Richtlinien gelagert werden müssen und die gemessenen GH-Spiegel der Screeningkarten, die länger gelagert werden, mittels in Kapitel 2.8.2 genannter Formel an das Alter der Screeningkarte angepasst werden sollten (Binder et al., 2020).

4.2 Geschlechtsunterschiede der GH-Spiegel

Es liegen verschiedene Studien zum Vergleich der GH-Spiegel männlicher und weiblicher Neugeborener vor.

Eine Studie aus dem Jahre 2001 untersuchte bei 48 weiblichen und 39 männlichen Reifgeborenen die GH-Spiegel direkt nach Entbindung aus Nabelschnurblut. Bei Jungen wurde ein Mittelwert von 16,7 $\mu\text{g/L}$ (16,7 ng/ml) ermittelt. Bei Mädchen wurde ein Mittelwert von 12,6 $\mu\text{g/L}$ (12,6 ng/ml) ermittelt. Die GH-Spiegel wurden bei reifgeborenen Jungen signifikant höher als bei reifgeborenen Mädchen gemessen (Coutant et al., 2001). Eine weitere Studie zur Bestimmung der GH-Spiegel, welche an 987 Reifgeborenen mittels Messung aus Nabelschnurplasma durchgeführt wurde, kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass

Jungen deutlich höhere GH-Spiegel aufweisen als Mädchen (Mittelwert 30,0 mU/L bei Jungen vs. 26,9 mU/L bei Mädchen, $p=0,05$) (Geary et al., 2003). Die Studienverfasser*innen konnten somit an einer hohen Fallzahl einen Geschlechtsunterschied zwischen Jungen und Mädchen feststellen (Geary et al., 2003).

Dagegen konnten Binder et al. (2010) zeigen, dass reifgeborene Mädchen am dritten Lebenstag signifikant höhere GH-Spiegel aufwiesen als reifgeborene Jungen. Der Mittelwert lag mit 17,5 ng/ml bei den Mädchen signifikant höher als bei den Jungen (15,4 ng/ml).

Bei Erwachsenen scheinen Frauen höhere Basalwerte als Männer aufzuweisen (Jaffe et al., 1998). Da sich die Sekretion von GH in verschiedenen Lebensphasen, insbesondere in der Kindheit, stark verändert, lässt sich daraus jedoch kein Rückschluss auf die postnatale Situation ableiten.

Bei den in der vorliegenden Studie ($n=281$) erhobenen GH-Spiegeln konnte kein signifikanter Unterschied der GH-Spiegel bei Früh- oder jungen Reifgeborenen in Abhängigkeit vom Geschlecht festgestellt werden. Auch die Untersuchung der Kohorte zwischen 37 + 0 SSW und 37 + 6 SSW ($n=34$) der Daten von Binder et al. (2010) zeigte keinen signifikanten Unterschied der GH-Spiegel abhängig vom Geschlecht.

Da verschiedene Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen, scheint es, dass die Annahme, dass Mädchen höhere GH-Spiegel als Jungen aufweisen, (Ribeiro de Oliveira Longo Schweizer et al., 2018) hinterfragt werden sollte und sich weitere Studien zur Beantwortung dieser Frage anschließen müssen. Beachtet werden sollte aber, dass in den genannten Studien die GH-Spiegel nicht zu einem einheitlichen Zeitpunkt bestimmt wurden, sondern die Messung direkt postnatal oder am dritten Lebenstag durchgeführt wurde, was einen Vergleich der gemessenen GH-Spiegel zwischen den Studien schwierig macht.

In der vorliegenden Studie zeigte sich keine gleichmäßige Geschlechterverteilung. Vor allem bei den 151 Frühgeborenen zeigten sich mit 92 Jungen und 59 Mädchen ein deutlicher Unterschied. Dies könnte mit dadurch bedingt sein, dass es insgesamt über alle Gestationswochen verteilt konstant etwas mehr männliche als weibliche Frühgeborene gibt (Ingemarsson, 2003). Allerdings lässt sich dadurch nicht der so deutlich ausgeprägt Überhang an Jungen in dieser Studie erklären, der vermutlich zufällig zustande kam. Unter der Annahme, dass sich die GH-Spiegel abhängig vom Geschlecht signifikant unterscheiden, wie es zahlreiche andere Studien wie oben beschrieben festgestellt haben, würde ein so deutlicher Überhang der Jungen die Ergebnisse des Referenzintervalls insbesondere bei den Frühgeborenen verfälschen. Daher wäre es für zukünftige Studien wünschenswert, dass eine ausgewogene Geschlechterverteilung bestünde.

4.3 GH-Spiegel bei respiratorischer Adaptationsstörung

Diese Studie konnte keinen signifikanten Unterschied der GH-Spiegel bei Neugeborenen mit respiratorischer Adaptationsstörung (CPAP < 24 h) im Vergleich zu Neugeborenen ohne respiratorische Adaptationsstörungen feststellen. Die bereits mehrmals herangezogene Studie von Binder et al. aus dem Jahre 2010 kommt zu einem anderen Ergebnis. Dort konnte ein signifikant geringerer GH-Spiegel bei reifen Neugeborenen mit respiratorischer Adaptationsstörung (Mittelwert 13,1 ng/ml) im Vergleich zu reifen Neugeborenen ohne respiratorische Adaptationsstörung (Mittelwert 16,9 ng/ml) festgestellt werden. Es bleibt unklar, warum Binder et al. zu einem anderen Ergebnis kamen, allerdings wurde bei der Studie von Binder et al. die respiratorische Adaptationsstörung als transiente Tachypnoe definiert, in der vorliegenden Arbeit dagegen als Beatmung mittels CPAP.

4.4 GH-Spiegel bei maternalem Nikotinkonsum

Diese Studie konnte keinen signifikanten Unterschied der GH-Spiegel bei Neugeborenen, die einem maternalen Nikotinkonsum in utero ausgesetzt waren, im Vergleich zu Neugeborenen, die keinem maternalen Nikotinkonsum in utero ausgesetzt waren, feststellen.

Die Arbeit von Binder et al. (2010) konnte bei mütterlichem Nikotinkonsum signifikant höhere GH-Spiegel bei Reifgeborenen messen. Der Mittelwert unter Nikotinkonsum belief sich auf 21,7 ng/ml, welcher dem Mittelwert der jungen Reifgeborenen unter Nikotinkonsum in dieser Studie (25,0 ng/ml) ähnlich ist. Dieses Ergebnis stützt die Ergebnisse der vorliegenden Studie. Bei Nikotinkarenz ermittelten Binder et al. einen Mittelwert von 16,2 ng/ml, was deutlich unter dem in der vorliegenden Studie erhobenen Mittelwert der jungen Reifgeborenen bei Nikotinkarenz liegt (21,8 ng/ml).

Die Frühgeborenen der vorliegenden Studie zeigten unter Nikotinkonsum einen Mittelwert von 19,7 ng/ml der nicht signifikant niedriger lag als bei den Frühgeborenen unter Nikotinkarenz. Allerdings lag die Fallzahl der Frühgeborenen unter Nikotinkonsum mit 12 Neugeborenen sehr niedrig und ist daher als nicht aussagekräftig einzustufen.

Eine Studie aus dem Jahre 1994 konnte eine deutliche Erhöhung der GH-Spiegel bei Frühgeborenen, die einem maternalen Nikotinkonsum ausgesetzt waren, feststellen (Beratis et al., 1994). Der Median bei Exposition zeigte sich mit 102 mU/L deutlich höher als bei Karenz (59,8 mU/L). Die Teilnehmeranzahl (Messung an 16 Frühgeborenen) ist jedoch ebenso als niedrig einzustufen. 2001 konnte eine Studie bei Reifgeborenen ebenfalls einen erhöhten Mittelwert von 15,9 µg/L bei rauchenden Schwangeren feststellen (Coutant et al., 2001).

Die GH-Spiegel beim Neugeborenen werden durch maternalen Nikotinkonsum beeinflusst. Während das Ergebnis bei den jungen Reifgeborenen unter

Nikotinkonsum (nicht signifikant) die durch zahlreiche Studien gestützte Annahme unterstreicht, dass die GH-Spiegel der Neugeborenen unter Nikotinkonsum der Mutter steigen, konnte dies durch die Kohorte der Frühgeborenen nicht bestätigt werden. Die Fallzahl (n=12) ist aber als nicht aussagekräftig zu werten.

4.5 Limitierungen und Stärken der Studie

Die Ergebnisse dieser Studie können nicht die klinische und bildgebende Diagnostik zur Feststellung eines neonatalen GH-Mangels ersetzen (Binder et al., 2020). Bei klinischem Verdacht auf einen kongenitalen GH-Mangel stellt die Messung eines erniedrigten GH-Spiegels (bei bekanntem Referenzintervall) jedoch eine gute Möglichkeit dar, die Verdachtsdiagnose zu bestätigen.

Der untere Grenzwert der GH-Spiegel bei den Frühgeborenen wurde nicht anhand einer Kontrollgruppe mit festgestelltem kongenitalem GH-Mangel kontrolliert und daher wurde auch kein cut-off spezifisch für die Frühgeborenen bestimmt. Es sollte angestrebt werden, einen genauen cut-off für Frühgeborene zu bestimmen, um die Beurteilung des Messwerts zu standardisieren. Hierzu sollte analog zum Verfahren von Binder et al. (2010) vorgegangen werden. Bei Frühgeborenen, bei denen klinisch und in der Bildgebung mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ein kongenitaler GH-Mangel vorliegt, sollten retrospektiv die GH-Spiegel aus deren Neugeborenen-Screeningkarten bestimmt werden. Hierzu sollten Kinder sowohl klinische Symptome, wie rezidivierende Hypoglykämien im Neugeborenenalter und in der MRT nachgewiesene Malformationen, als auch zusätzliche Ausfälle der hypophysären Hormonachsen im Sinne eines kombinierten Hypopituitarismus aufweisen (Binder et al., 2010). Da das Referenzintervall nur durch die GH-Spiegel bei gesunden Frühgeborenen bestimmt wurde, sollten sich die GH-Spiegel der Frühgeborenen mit sehr wahrscheinlichem kongenitalem GH-Mangel nicht mit den GH-Spiegeln der gesunden Referenzpopulation überschneiden. Dies erlaubt die Bestimmung eines sensitiven und spezifischen cut-offs. Da der kongenitale GH-Mangel

insbesondere bei Frühgeborenen äußerst selten ist, ist die Erhebung dieser Daten nur über einen langen Zeitraum im Rahmen einer multizentrischen Studie möglich.

Da die Neugeborenen-Screeningkarten aus datenschutzrechtlichen Gründen in Deutschland nur wenige Monate gelagert werden und dann vernichtet werden, ist es nicht möglich, die Screeningkarten über diesen Zeitraum hinaus retrospektiv als diagnostisches Mittel zur Feststellung eines kongenitalen GH-Mangels zu verwenden. Sollte in Einzelfällen die Lagerung der Neugeborenen-Screeningkarten bei Einwilligung der Eltern länger als drei Monate erfolgen oder die GH-Spiegel im Rahmen von Studien später als drei Monate nach Blutentnahme erfolgen, so ist dringend ein Angleichen der GH-Spiegel an die Lagerzeit mittels in Kapitel 2.8.2 vorgestellter Formel zu empfehlen.

Eine Stärke dieser Studie lag in der hohen Vergleichbarkeit und der hohen Fallzahl der Gesamtgruppe. Die Proben für das Neugeborenen-Screening wurden alle zwischen Lebensstunde 36 und 72 gewonnen und alle gesammelt im Hormonlabor der Kinderklinik Tübingen gemessen (Binder et al., 2020). Dazu wurde bei allen Messungen ein kommerziell erhältlicher Assay verwendet, was eine hohe Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erlaubt.

4.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Bestimmung eines Referenzintervalls aus einem einmalig gemessenen Basalwert ist aufgrund der hohen Serumkonzentration bei Neugeborenen zulässig (Binder et al., 2010). Die Anwendung des Referenzintervalls stellt einen sicheren diagnostischen Baustein in der Diagnosestellung des kongenitalen GH-Mangels dar. Durch Messung der GH-Spiegel aus den Neugeborenen-Screeningkarten konnte bereits 2010 ein cut-off für einen kongenitalen GH-Mangel bei reifgeborenen Kindern mit kombinierten hypophysären Hormonausfällen definiert werden. Ein solcher cut-off liegt noch nicht für Frühgeborene mit kongenitalem GH-Mangel vor. Diese Arbeit konnte zeigen,

dass sich das Referenzintervall von GH bei Frühgeborenen nicht wesentlich vom Referenzintervall der Reifgeborenen unterscheidet. Der untere Grenzwert bei den Frühgeborenen lag 0,6 ng/ml höher als bei den Reifgeborenen von Binder et al. (2010, 7,0 ng/ml). Daher kann ein sehr ähnlicher cut-off zur sicheren Diagnose eines kongenitalen GH-Mangels angenommen werden.

Durch die Messung der GH-Spiegel aus den Neugeborenen-Screeningkarten kann einige Monate später der GH-Spiegel in den ersten Lebenstagen bestimmt werden, wenn die Neugeborenen-Screeningkarten nach Durchführung des Neugeborenen-Screenings korrekt gelagert werden. Da die Neugeborenen-Screeningkarten aus Datenschutzgründen in der Regel jedoch nur drei Monate aufbewahrt werden, ist das Zeitfenster zur Diagnosestellung eines kongenitalen GH-Mangels über die Neugeborenen-Screeningkarten beschränkt.

Die Etablierung altersbezogener Referenzintervalle für jedes Gestationsalter wäre wünschenswert, um einen kongenitalen GH-Mangel bei Neugeborenen jedes Gestationsalters möglichst früh erkennen und therapieren zu können.

5 Zusammenfassung

Die Zielsetzung dieser Arbeit stellte die Definition eines Referenzintervalls von Wachstumshormon (GH) bei gesunden Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen 34+0 SSW und 36+6 SSW dar. Das Referenzintervall wurde anhand der einmaligen Messung der GH-Spiegel von 151 Frühgeborenen aus deren Neugeborenen-Screeningkarten erhoben. Zudem wurden die GH-Spiegel von 130 jungen Reifgeborenen (37+0 SSW bis 37+6 SSW) als Vergleichsgruppe bestimmt. Die quantitative Bestimmung des GH-Spiegels erfolgte mittels Enzymimmunoassay. Der verwendete Assay ist gegen den aktuellen rekombinanten Internationalen Standard 98/574 kalibriert, der eine biologische Aktivität von 3,0 IU/mg hat, und erfasst spezifisch die 22 kDa-GH-Isoform.

Das 95% Referenzintervall der Frühgeborenen konnte ermittelt werden und liegt zwischen 7,6 ng/ml und 47,1 ng/ml bei einem Mittelwert von $21,1 \pm 10,1$ ng/ml. Die untere Grenze des Referenzintervalls liegt mit einer Differenz von 0,6 ng/ml nur unwesentlich höher als bei den Reifgeborenen einer Vergleichsstudie (7,0 ng/ml, Binder et al., 2010). Es zeigte sich keine signifikante Veränderung der GH-Spiegel abhängig von Geschlecht, maternalem Nikotinkonsum oder respiratorischem Stress. Es zeigte sich eine schwach negative Korrelation der GH-Spiegel zum Gestationsalter ($r=-0,1709$).

Die Bestimmung der GH-Spiegel aus der Neugeborenen-Screeningkarte stellt eine gute Möglichkeit dar, einen kongenitalen GH-Mangel bei klinischem Verdacht möglichst frühzeitig zu diagnostizieren und zu therapieren. Ein cut-off für Frühgeborene, bei dessen Unterschreitung die Diagnose eines kongenitalen GH-Mangels als gesichert gilt, wurde im Rahmen dieser Studie nicht bestimmt und stellt einen wünschenswerten nächsten Schritt dar. Aufgrund der äußerst ähnlichen unteren Grenzwerte des Referenzintervalls bei Früh- und Reifgeborenen kann der 2010 bei Reifgeborenen durch Binder et al. bestimmte cut-off von 7 ng/ml jedoch auch für Frühgeborene angenommen werden.

6 Literaturverzeichnis

- ALATZOGLOU, K. S. & DATTANI, M. T. 2009. Genetic forms of hypopituitarism and their manifestation in the neonatal period. *Early Hum Dev*, 85, 705-12.
- ALATZOGLOU, K. S., WEBB, E. A., LE TISSIER, P., DATTANI, M. T. 2014. Isolated growth hormone deficiency (GHD) in childhood and adolescence: Recent advances. *Endocrine Reviews*, 35(3), 376-432.
- ASHPOLE, N. M., SANDERS, J. E., HODGES, E. L., YAN, H. & SONNTAG, W. E. 2015. Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and the aging brain. *Exp Gerontol*, 68, 76-81.
- BERATIS, N. G., VARVARIGOU, A., MAKRI, M. & VAGENAKIS, A. G. 1994. Prolactin, growth hormone and insulin-like growth factor-I in newborn children of smoking mothers. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 40, 179-85.
- BIDLINGMAIER, M. 2019. Wachstumshormon. In: GRESSNER, A. M. & ARNDT, T. (eds.) *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- BINDER, G. & WÖLFLE, J. 2018. Störungen des Wachstums. In: HIORT, O., DANNE, T. & WABITSCH, M. (eds.) *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- BINDER, G., BROWN, M., PARKS, J. 1996. Mechanisms Responsible for Dominant Expression of Human Growth Hormone Gene Mutations. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81 (11), 4047-4050.
- BINDER, G., HETTMANN, S., WEBER, K., Kohlmüller, D., Schweizer, R. 2011. Analysis of the GH content within archived dried blood spots of newborn screening cards from children diagnosed with growth hormone deficiency after the neonatal period. *Growth Hormone & IGF Research*, 21(6), 314-317.
- BINDER, G., FRANZ, A. R. & STEINRUCK, L. 2018. Prüfplan an die Ethikkommission der Universitätsklinik Tübingen: Erfassung der Blutspiegel von Wachstumshormon bei Frühgeborenen. Universität Tübingen.
- BINDER, G., WEBER, K., RIEFLIN, N., STEINRUCK, L., BLUMENSTOCK, G., JANZEN, N., FRANZ, A. R. 2020. Diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. *Clinical Endocrinology*, 93(3), 305-311.
- BINDER, G., WEIDENKELLER, M., BLUMENSTOCK, G., LANGKAMP, M., WEBER, K. & FRANZ, A. R. 2010. Rational approach to the diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab*, 95, 2219-26.
- CERBONE, M. & DATTANI, M. T. 2017. Progression from isolated growth hormone deficiency to combined pituitary hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res*, 37, 19-25.
- CORNBLATH, M., PARKER, M. L., REISNER, S. H., FORBES, A. E. & DAUGHADAY, W. H. 1965. Secretion and Metabolism of Growth Hormone in Premature and Full-Term Infants. *J Clin Endocrinol Metab*, 25, 209-18.
- COUTANT, R., BOUX DE CASSON, F., DOUAY, O., MATHIEU, E., ROULEAU, S., BERINGUE, F., GILLARD, P., LIMAL, J. M. & DESCAMPS, P. 2001. Relationships between placental GH concentration and maternal smoking,

- newborn gender, and maternal leptin: possible implications for birth weight. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 4854-9.
- CROFTON, P. M.1 & MIDGLEY, P. C. 2004. Cortisol and growth hormone responses to spontaneous hypoglycemia in infants and children. *Arch Dis Child*, 89(5), 472-478.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KINDERENDOKRINOLOGIE UND -DIABETOLOGIE. 2014. Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kinder- und Jugendalter [Online]. Available: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-002l_S2e_Wachstumshormonmangel_Diagnostik_Kinder_Jugendliche_2014-10.pdf [Accessed 05.07.2019].
- DEUTZMANN, R. 2016. Wachstumshormon. In: BEHREND, J., BISCHOFBERGER, J. & DEUTZMANN, R. (eds.) *Duale Reihe Physiologie*. 3 ed. Stuttgart: Thieme.
- DEVORE, G. R. 2017. Computing the Z Score and Centiles for Cross-sectional Analysis: A Practical Approach. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 36(3), 459-473.
- DOMINGUEZ-MENENDEZ, G., CIFUENTES, L., GONZALEZ, C., LAGOS, M., QUIROGA, T., RUMIE, H., TORRES, C. & MARTINEZ-AGUAYO, A. 2019. [Growth hormone of dried blood spot for the diagnosis of growth hormone deficiency]. *Rev Chil Pediatr*, 90, 145-151.
- FRASIER, S. 1989. Abnormalities of Growth. In: COLLU, R., DUCHARME, J. & GUYDA, H. (eds.) *Pediatric Endocrinology*. 2 ed. New York: Raven Press.
- GARCÍA-TORNADÚ, I., RUBINSTEIN, M., GAYLINN, B. D., et al. 2006. GH in the dwarf dopaminergic D2 receptor knockout mouse: somatotrope population, GH release, and responsiveness to GH-releasing factors and somatostatin. *J Endocrinol*, 190, 611-619
- GEARY, M. P., PRINGLE, P. J., RODECK, C. H., KINGDOM, J. C. & HINDMARSH, P. C. 2003. Sexual dimorphism in the growth hormone and insulin-like growth factor axis at birth. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 3708-14.
- GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS. 2004. Beschlussbegründung über eine Änderung der Kinder-Richtlinien zur Einführung des erweiterten Neugeborenen-Screenings vom 21. Dezember 2004 (Online). Available: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-36/2004-12-21-TMS-Begrundung.pdf> (Accessed 16.04.2020)
- GESELLSCHAFT FÜR NEONATOLOGIE UND PÄDIATRISCHE INTENSIVMEDIZIN, DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUGEBORENEN-SCREENING, DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN & GEBURTSHILFE, D. G. F. G. U. 2019. Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien und Mukoviszidose [Online]. Available: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-012l_S2k_Neugeborenencreening_2019-04.pdf [Accessed 05.07.2019].
- GIORDANO, M. 2016. Genetic causes of isolated and combined pituitary hormone deficiency. *Best practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 30 (6), 679-691.

- HAWKES, C. P. & GRIMBERG, A. 2013. Measuring growth hormone and insulin-like growth factor-I in infants: what is normal? *Pediatr Endocrinol Rev*, 11, 126-46.
- HELLSTROM, A., LEY, D., HANSEN-PUPP, I. & HALLBERG, B. 2016a. Insulin-like growth factor 1 has multisystem effects on foetal and preterm infant development. *Acta Paediatrica*, 105, 576-586.
- HELLSTROM, A., LEY, D., HANSEN-PUPP, I., HALLBERG, B., RAMENGI, L. A., LOFQVIST, C., SMITH, L. E. & HARD, A. L. 2016b. Role of Insulinlike Growth Factor 1 in Fetal Development and in the Early Postnatal Life of Premature Infants. *Am J Perinatol*, 33, 1067-71.
- INGEMARSSON, I. 2003. Gender aspects of preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 110 (20), 34-38.
- JAFFE, C. A., OCAMPO-LIM, B., GUO, W., KRUEGER, K., SUGAHARA, I., DEMOTT-FRIBERG, R., BERMAN, M. & BARKAN, A. L. 1998. Regulatory mechanisms of growth hormone secretion are sexually dimorphic. *J Clin Invest*, 102, 153-64.
- JENSEN, R. B., JEPPESEN, K. A., VIELWERTH, S., et al. 2005. Insulin-like growth factor I (IGH-I) and IGF-binding protein 3 as diagnostic markers of growth hormone deficiency in infancy. *Horm Res*, 63(1), 15-21.
- JOHANNSSON, G., BIDLINGMAIER, M., BILLER, B. M. K., BOGUSZEWSKI, M., CASANUEVA, F. F., CHANSON, P., CLAYTON, P. E., CHOONG, C. S., CLEMMONS, D., DATTANI, M., FRYSTYK, J., HO, K., HOFFMAN, A. R., HORIKAWA, R., JUUL, A., KOPCHICK, J. J., LUO, X., NEGGERS, S., NETCHINE, I., OLSSON, D. S., RADOVICK, S., ROSENFELD, R., ROSS, R. J., SCHILBACH, K., SOLBERG, P., STRASBURGER, C., TRAINER, P., YUEN, K. C. J., WICKSTROM, K., JORGENSEN, J. O. L. & GROWTH HORMONE RESEARCH, S. 2018. Growth Hormone Research Society perspective on biomarkers of GH action in children and adults. *Endocr Connect*, 7, R126-R134.
- KADAKIA, R. & JOSEFSON, J. 2016. The relationship of Insulin-like growth factor 2 to fetal growth and Adiposity. *Hormone Research in Paediatrics*, 85, 75-82.
- KELLY, A., TANG, R., BECKER, S., STANLY, C. A. 2008. Poor specificity of low growth hormone and cortisol levels during fasting hypoglycemia for the diagnosis of growth hormone deficiency and adrenal insufficiency. *Pediatrics*, 122(3), 522-528.
- KIM, T. W., JEONG, J., HONG, S. 2015. The impact of sleep and circadian disturbance on hormones and metabolism. *International Journal of Endocrinology*, vol 2015, 9 pages.
- LANGKAMP, M., WEBER, K. & RANKE, M. B. 2008. Human growth hormone measurement by means of a sensitive ELISA of whole blood spots on filter paper. *Growth Horm IGF Res*, 18, 526-532.
- LARON, Z., MANNHEIMER, S., PERTZELAN, A. & NITZAN, M. 1966. Serum growth hormone concentration in full term infants. *Isr J Med Sci*, 2, 770-3.
- LEGER, J., NOEL, M., LIMAL, J. M. & CZERNICHOW, P. 1996. Growth factors and intrauterine growth retardation. II. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF) I, and IGF-binding protein 3 levels in children with intrauterine growth retardation compared with normal control subjects:

- prospective study from birth to two years of age. Study Group of IUGR. *Pediatr Res*, 40, 101-7.
- LICHANSKA, A. M., WATERS, M. J. 2007. How growth hormone controls growth, obesity and sexual dimorphism. *Trends in Genetics*, 21(1), 41-47.
- LOCATELLI, V. & BIANCHI, V. E. 2014. Effect of GH/IGF-1 on Bone Metabolism and Osteoporosis. *Int J Endocrinol*, 2014, 235060.
- MCGUINNESS, L., MAGOULAS, C., SESAY, A. K. 2003. Autosomal dominant growth hormone deficiency disrupts secretory vesicles in vitro and in vivo in transgenic mice. *Endocrinology*, 144(2), 720-731.
- MCMAHON, S. K., PRETORIUS, C. J. UNGERER, J. P., et al. Neonatal complete generalized glucocorticoid resistance and growth hormone deficiency caused by a novel homozygous mutation in Helix 12 of the ligand binding domain of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1). 2010. *J Clin Endocrinol Metab.*, 95, 297-302.
- MEHTA, A., HINDMARSH, P. C., STANHOPE, R. G., TURTON, J. P., COLE, T. J., PREECE, M. A. & DATTANI, M. T. 2005. The role of growth hormone in determining birth size and early postnatal growth, using congenital growth hormone deficiency (GHD) as a model. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 63, 223-31.
- MULLIS, P. E. 2010. Genetics of Isolated Growth Hormone Deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2, 52-62.
- MURRAY, P. G., DATTANI, M. T., CLAYTON, P. 2015. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. *Arch Dis Child*, 101(96), 96-100.
- NIKLISSON, A. ERICSON, A., FRYER, J. G., KARLBERG, J., LAWRENCE, C., KARLBERG, P. 1991. An update of the Swedish reference standards for weight, length and head circumference at birth for given gestational age (1977-1981). *Acta Paediatr Scand*, 80, 756-762.
- OGILVY-STUART, A. L. 2003. Growth hormone deficiency (GHD) from birth to 2 years of age: diagnostic specifics of GHD during the early phase of life. *Horm Res*, 60, 2-9.
- OGILVY-STUART, A. L., HANDS, S. J., ADCOCK, C. J., HOLLY, J. M., MATTHEWS, D. R., MOHAMED-ALI, V., YUDKIN, J. S., WILKINSON, A. R. & DUNGER, D. B. 1998. Insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-1, growth hormone, and feeding in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 3550-7.
- PASCHKE, R. 2018. Wachstumshormon (STH = Somatotropes Hormon, GH = growth hormone). In: PAPE, H., KURTZ, A. & SILBERNAGEL, S. (eds.) *Physiologie*. 8 ed. Stuttgart: Thieme.
- PENA-ALMAZAN, S., BUCHLIS, J., MILLER, S., et al. 2001. Linear growth characteristics of congenitally GH-deficient infants from birth to one year of age. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86 (12), 5691-5694.
- RANKE, M. B., LINDBERG, A., MULLIS, P. E. & GEFFNER, M. E. 2013. Towards Optimal Treatment with Growth Hormone in Short Children and Adolescents: Evidence and Theses. *Hormone Research in Paediatrics*, 79, 51-67.

- RIBEIRO DE OLIVEIRA LONGO SCHWEIZER, J., RIBEIRO-OLIVEIRA, A., JR. & BIDLINGMAIER, M. 2018. Growth hormone: isoforms, clinical aspects and assays interference. *Clin Diabetes Endocrinol*, 4, 18.
- ROSENFELD, R. G. & HWA, V. 2009. The growth hormone cascade and its role in mammalian growth. *Horm Res*, 71(2), 36-40
- RÖTTGERING, B. T. & SZUHAI, K. 2019. Insulin-like growth factor 2 in physiology, cancer, and cancer treatment. *OBM Genetics*, 3(4), 1-27.
- RYTHER, R. C., MCGUINNESS, L. M., PHILLIPS, J. A., et al. Disruption of exon definition produces a dominant-negative growth hormone isoform that causes somatotroph death and IGHG II. 2003. *Hum Genet*, 113(2), 140-8
- SPEER, C. & GAHR, M. 2012. Pädiatrie, Berlin Heidelberg, Springer.
- SPINAS, G. A. 2011. Hypothalamus und Hypophyse. In: SPINAS, G. A., FISCHLI, S. (eds.) *Endokrinologie und Stoffwechsel kompakt*. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme, CC-BY-NC-ND 4.0.
- STAGI, S., SCALINI, P., FARELLO, G. & VERROTTI, A. 2017. Possible effects of an early diagnosis and treatment in patients with growth hormone deficiency: the state of art. *Ital J Pediatr*, 43, 81.
- VIJAYAKUMAR, A., NOVOSYADLYY, R., WU, Y. 2009. Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Growth Hormone & IGF Research*, 20, 1-7.
- WANG, Y., ZHANG, H., CAO, M., KONG, L. & GE, X. 2019. Analysis of the value and correlation of IGF-1 with GH and IGFBP-3 in the diagnosis of dwarfism. *Exp Ther Med*, 17, 3689-3693.
- WEIDENKELLER, M. 2012. Erfassung der Blutspiegel von Wachstumshormon und Wachstumsfaktoren bei gesunden Neugeborenen. Medizinische Dissertationsschrift. Universität Tübingen.
- WRIGHT, N. M., NORTHINGTON, F. J., MILLER, J. D. & VELDHUIS, J. D. 1992. Elevated Growth Hormone Secretory Rate in Premature Infants: Deconvolution Analysis of Pulsatile Growth Hormone Secretion in the Neonate. *Pediatric Research*, 32.
- YAKAR, S. & ISAKSSON, O. 2016. Regulation of skeletal growth and mineral acquisition by the GH/IGF-1 axis: Lessons from mouse models. *Growth Hormone & IGF Research*, 28, 26-42.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. G. Binder durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. G. Binder.

Die Datenerhebung wurde nach Einarbeitung durch Prof. Dr. med. A. Franz (Neonatologie Uniklinikum Tübingen) eigenständig durchgeführt.

Die Messungen erfolgten durch Frau Karin Weber (MTA) im Hormonlabor der Kinderklinik Tübingen.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Anleitung durch Prof. Dr. med. G. Binder und Dr. G. Blumenstock (Institut für medizinische Biometrie Universität Tübingen). In die statistische Auswertung wurden die Daten und Ergebnisse der Studie von Binder et al. aus dem Jahre 2010 einbezogen und deren Verwendung an den entsprechenden Stellen deutlich dargestellt.

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

Heidelberg, den 20.06.2021



Louis Steinruck

8 Veröffentlichung

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Binder, G., Weber, K., Rieflin, N. Steinruck, L., Blumenstock, G., Janzen, N., Franz, A. R. Diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. *Clinical Endocrinology*. 2020. Im Druck.

9 Danksagung

Ich bedanke mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Gerhard Binder für die Überlassung des Themas, für die sehr gute und sorgfältige Betreuung während der Datenerhebung und der Verfassung der Dissertation sowie für die Korrektur der Arbeit.

Bei Herr Prof. Dr. med. Axel Franz bedanke ich mich für die Betreuung während der Datenerhebung.

Bei Frau Dr. med. Kathrin Opherk möchte ich mich für die Betreuung und Zusammenarbeit während der Datenerhebung bedanken.

Frau Karin Weber aus dem Hormonlabor der Kinderklinik Tübingen möchte ich für das engagierte Beantworten meiner Fragen und für die schnelle und zuverlässige Messung der Wachstumshormonwerte danken.

Dem Screeninglabor Hannover möchte ich für die Zusammenarbeit danken.

10 Anhang

10.1 Elterninformation



Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Hoppe-Seyler-Str. 1 • 72076 Tübingen

Eltern-Information zur Studie

„Erfassung der Blutspiegel von Wachstumshormon bei Frühgeborenen“

Universitätsklinik für
Kinder- und Jugendmedizin
Abteilung I
Ärztlicher Direktor
Prof. Dr. med. Rupert Handgretinger



Geschäftsleitung
Prof. Dr. med. R. Handgretinger
Stephanie Rich, MBA

Pädiatrische Endokrinologie
Hormonelle Erkrankungen,
Diabetes mellitus, Adipositas

Leitung:
Prof. Dr. G. Binder

Sehr geehrte Eltern,

herzlichen Glückwunsch zur Geburt Ihres gesunden Kindes! Leider kommen nicht alle Kinder gesund zur Welt. Eine Universitätsklinik hat den Auftrag Wissen zu vermehren, das hilft, kranke Kinder rechtzeitig zu erkennen, damit sie der richtigen Behandlung zugeführt werden. Hierbei möchten wir Sie sehr herzlich um Ihre Mithilfe bitten.

Bisher ist es nicht möglich, Frühgeborene mit einem schweren Mangel an Wachstumshormon sicher zu erkennen, da niemand bisher genau weiß, was normale Konzentrationen dieses Botenstoffes, auch Hormon genannt, beim Frühgeborenen sind. Dieses Hormon ist im Früh- und Neugeborenenalter sehr wichtig für die Zuckerversorgung des Gehirns. Wird die Erkrankung nicht rechtzeitig erkannt und mit Gaben von Wachstumshormon behandelt, kann es zu einer Hirnschädigung durch Unterzuckerung kommen.

Das **Ziel dieser Untersuchung** ist es herauszufinden, wie viel Wachstumshormon im Blut von gesunden Frühgeborenen vorhanden ist. Dazu ist die Messung bei 300 gesunden Frühgeborenen notwendig. Nur wenn wir wissen, was normal ist, können wir einen Mangel an diesem wichtigen Hormon bei einem kranken Kind erkennen. Dabei können Sie uns helfen.

Was würde die Teilnahme an dieser Studie für Ihr Kind bedeuten? Für diese Studie sind keine Untersuchungen Ihres neugeborenen Kindes und keine Blutentnahme bei Ihrem Kind erforderlich.

Bei Ihrem Kind wird zwischen dem 3. und 5. Lebenstag eine Blutuntersuchung auf Stoffwechseldefekte (sogenanntes Neugeborenen-Screening, medizinisch vorgeschrieben für alle Neugeborene) von der Hebamme oder von einem Kinderarzt (einer Kinderärztin) durchgeführt werden. Dabei wird eine Filterpapierkarte mit den Blutstropfen Ihres Kindes nach den vorgeschriebenen Regeln getränkt. Diese Untersuchung wird auf jeden Fall bei Ihrem Kind durchgeführt werden, sie hat zunächst nichts mit dieser Studie zu tun. Sie dient dazu häufige, gut zu behandelnde Stoffwechseldefekte rechtzeitig zu erkennen.

The image shows a newborn screening card with the following sections:

- Birth:** Date, Time, (Military), (Military)
- Collector's information:** Name, Address, Telephone
- Collection and Reporting (Care) Form:** Includes checkboxes for 'Specimen collected prior to 24 hours', 'Transfused prior to specimen collected', 'YES specify type', 'date', 'time', 'TNN', 'Maximum fluid', 'Baby on antibiotics', 'Gestational age', and 'Birth Weight'.
- Newborn's information:** Name, Patient record number, Place of birth, Home birth (YES/NO), Sex (M/F).
- Newborn's physician information:** Name, Telephone.
- Barcode:** SN 439199
- Reporting/Received:** REPORTED, RECEIVED
- Lot Information:** LOT W071 2018-05

Für unsere Studie benötigen wir aus diesem Filterpapier einen kleinen Blutgetränkten Kreis (es hat davon fünf Kreise auf der Karte). Die Neugeborenen-Screeningkarte Ihres Kindes wird zunächst wie alle anderen Karten an das zuständige Screeninglabor gesendet, wo das Neugeborenen-Screening durchgeführt wird. Erst wenn das Screening abgeschlossen ist und definitiv kein Blut ihres Kindes mehr aus medizinischen Gründen gebraucht wird, wird das Screeninglabor einen einzelnen Kreis aus der Screeningkarte Ihres Kindes ausschneiden und an unser Hormonlabor zur Bestimmung des Wachstumshormons versenden. Das vollständige Screening wird also auf jeden Fall mit dieser Filterpapierkarte durchgeführt, es entsteht kein Informationsverlust.

Zusätzlich wollen wir folgende wichtige Geburts- und Schwangerschaftsdaten von Ihnen und Ihrem Kind aus dem gelben Untersuchungsheft übertragen und ggf. erfragen:

Dauer der Schwangerschaft, Geburtsgewicht, Geburtslänge, Kopfumfang, APGAR-Werte (das ist ein Score zur Erfassung der Vitalität eines Neugeborenen, der vom Geburtshelfer nach der Geburt bestimmt wird), Besonderheiten, die durch den Geburtshelfer bei der Erstuntersuchung im U-Heft vermerkt wurden, Rauchen in der Schwangerschaft, andere Schwangerschaftskomplikationen.

Dies geschieht deshalb, da es Hinweise darauf gibt, dass diese Bedingungen die Blutspiegel des Wachstumshormons beim gesunden Frühgeborenen verändern können.

Das Messergebnis des Wachstumshormons werden wir Ihnen nur dann mitteilen, falls ein Hormonmangel vorliegt. Dass dies der Fall sein wird, ist extrem unwahrscheinlich, da der schwere Wachstumshormonmangel im

Neugeborenenalter sehr selten ist. Natürlich dürfen Sie, wenn Sie es wollen, den Hormonspiegel Ihres Kindes erfahren, die Daten sind aber für Ihr *gesundes* Kind ohne Wert.

Das Blut aus dem Trockenblutkreis wird für diese Studie komplett aufgebraucht werden.

Die Studienteilnahme ist freiwillig. Sie dürfen jederzeit die Zusage zu dieser Studie ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für die weitere Behandlung zurückziehen, wenn Sie das wollen.

Die bei der Studie erhobenen Daten unterliegen der Schweigepflicht und werden ausschließlich in pseudonymisierter Form abgelegt, d.h. die Daten Ihres Kindes werden unter einer Codierungsnummer gespeichert. Eine Zuordnung der persönlichen Daten ist mit einer Decodierungsliste möglich, die nur der Prüfungsleiter Prof. Dr. med. G. Binder besitzt. Die Daten werden auf dem Computer des Prüfungsleiters zu Auswertungszwecken gespeichert. Nur während der Datenerfassung werden die Daten zusätzlich auf dem Laptop des Doktoranden, der die Datensammlung durchführt, gespeichert werden. Am Ende der Studie werden die Daten auf einem einzigen Datenträger in der Universitäts-Kinderklinik für 15 Jahre aufbewahrt. Zugangsberechtigter ist Prof. Dr. med. G. Binder.

Es werden keine Kopien von personenbezogenen Daten angefertigt.

10.2 Einverständnis- und Datenschutzerklärung

 <p>UNIVERSITÄTS KLINIKUM TÜBINGEN</p>	<p>Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Abteilung I Ärztlicher Direktor Prof. Dr. med. Rupert Handgretinger</p>
<p>Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin • Pädiatrische Endokrinologie Hoppe-Seyler-Str. 1 • 72076 Tübingen</p>	 <p>Kinderklinik Tübingen Geschäftsleitung Prof. Dr. med. R. Handgretinger Stephanie Rich, MBA</p>
<p>Name des Frühgeborenen:</p>	<p>Pädiatrische Endokrinologie Hormonelle Erkrankungen, Wachstumsstörungen, Diabetes mellitus, Adipositas Leitung: Prof. Dr. G. Binder</p>
<p>Geburtsdatum:</p>	
<p>Prüfarzt: Prof. Dr. Gerhard Binder; Hoppe-Seyler-Str.1, 72076 Tübingen; Telefon: 07071-29-83781</p>	
<p>STUDIE: Erfassung der Blutspiegel von Wachstumshormon bei Frühgeborenen</p>	
<p>Information zum Datenschutz</p>	
<p>Ihre im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung erhobenen Daten werden vertraulich behandelt und ausschließlich in verschlüsselter Form verarbeitet (d.h. erhoben, gespeichert, übermittelt, genutzt oder gelöscht). Für Patienten bedeutet das, dass die Aufzeichnung der im Rahmen dieser wissenschaftlichen Untersuchung erhobenen Daten zunächst in den Krankenunterlagen erfolgt, in die der Arzt auch bisher alle Befunde eingetragen hat. Die für die wissenschaftliche Untersuchung wichtigen Daten werden dann in verschlüsselter Form, d.h. pseudonymisiert, nur mit einer sinnfreien Kodierziffer versehen, in einen gesonderten Dokumentationsbogen eingetragen. Die Zuordnung dieser pseudonymisierten Daten zu Ihrer Person ist nur anhand einer Liste möglich, die in einem verschlossenen Schrank, getrennt von den Studienunterlagen aufbewahrt wird und nur dem Studienleiter und dem Ärztlichen Direktor der Abteilung zugänglich ist. Die Daten werden für die Dauer von 15 Jahren bei Prof. Binder aufbewahrt. Sollten Sie von der Studie zurücktreten, können Sie entscheiden, ob die bereits vorliegenden Daten vernichtet werden müssen oder weiterverwendet werden dürfen.</p>	
<p>Wir weisen Sie auf Ihr Beschwerderecht bei einer Datenschutz-Aufsichtsbehörde hin. Sie haben ein Recht, Auskunft über die Ihr Kind betreffenden personenbezogenen Daten zu erhalten sowie ggf. deren Berichtigung oder Löschung zu verlangen. Die für die Datenverwaltung verantwortliche Person ist der Leiter der Kinderendokrinologie, Herr Prof. Dr. Gerhard Binder. Den Datenschutzbeauftragten des Klinikums erreichen Sie über: Datenschutzteam des Universitätsklinikums Tübingen, Calwerstraße 7, 72076 Tübingen; Tel. 07071 29-87667; dsb@med.uni-tuebingen.de. Die zuständige Landesbehörde ist der Landesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit BW (Adresse: Postfach 10 29 32, 70025 Stuttgart, Tel.: 0711/615541-0, poststelle@lfdi.bwl.de).</p>	
<p>Einwilligungserklärung zur Verarbeitung der erhobenen Daten</p>	
<p>Ich erkläre mich mit der Verarbeitung der im Rahmen der Studie „Erfassung der Blutspiegel von Wachstumshormon bei Frühgeborenen“ erhobenen Daten in der oben beschriebenen Weise einverstanden. Ich kann jederzeit die Daten meines Kindes beim Studienleiter einsehen.</p>	
<p>Tübingen, den</p>	<p>Unterschrift Mutter/Vater Name Mutter/Vater in Druckbuchstaben</p>
<p>Tübingen, den ..21.05.2018.....</p>	<p> Prof. Dr. Gerhard Binder (Prüfarzt)</p>



Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin • Pädiatrische Endokrinologie
Hoppe-Seyler-Str. 1 • 72076 Tübingen

Name des Frühgeborenen:

Geburtsdatum:

Prüfarzt: Prof. Dr. Gerhard Binder, Hoppe-Seyler-Str.1, 72076 Tübingen; Telefon: 07071-29-83781

STUDIE: Erfassung der Blutspiegel von Wachstumshormon bei Frühgeborenen

Einverständnis zur Studienteilnahme

Hiermit erkläre ich mein Einverständnis zur Entfernung von einem Trockenblutkreis aus der Neugeborenen-Screeningkarte meines Kindes und zur Datensammlung, Auswertung und Veröffentlichung im Rahmen der Studie „Erfassung der Blutspiegel von Wachstumshormon bei Frühgeborenen“ in der in der Eltern-Information beschriebenen Form.

Ich kann mein Einverständnis jederzeit formlos ohne Nachteile widerrufen. Alle Fragen zur Studie wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Eine Kopie des Informationsblattes habe ich erhalten.

Tübingen, den

.....
Name Mutter/Vater in Druckbuchstaben

.....
Unterschrift Mutter/Vater

Tübingen, den ..21.05.2018.....


.....
Prof. Dr. Gerhard Binder (Prüfarzt)

Universitätsklinik für
Kinder- und Jugendmedizin
Abteilung I
Ärztlicher Direktor
Prof. Dr. med. Rupert Handgretinger

 **Kinderklinik**
Tübingen
Geschäftsleitung
Prof. Dr. med. R. Handgretinger
Stephanie Rich, MBA

Pädiatrische Endokrinologie
Hormonelle Erkrankungen, Wachstumsstörungen,
Diabetes mellitus, Adipositas

Leitung:
Prof. Dr. G. Binder