

Aus der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde I mit Poliklinik
(Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Gastroenterologie,
Nephrologie, Rheumatologie)

Adrenarche bei Kindern mit Silver-Russell-Syndrom

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Nawfel Ferrand

2023

Inhalt

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Binder
2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Gallwitz

Tag der Disputation: 02.08.2023

Teile dieser Dissertation wurden veröffentlicht in:

Binder G, Schweizer R, Blumenstock G, Ferrand N. Adrenarche in Silver-Russell Syndrome: Timing and Consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Nov 1;102(11):4100-4108. doi: 10.1210/jc.2017-00874. PMID: 28945864.

Ethikvotum

AZ 672/2016BO2

meiner Familie und meinen Freunden

Inhalt

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	10
1.1	Das Silver-Russell-Syndrom (SRS)	10
1.1.2	Ätiologie und Pathogenese	11
1.1.3	Prävalenz	14
1.1.4	Klinik	14
1.2	PUBERTÄT	17
1.2.1	Die Nebennierenrinde: ein zentrales Organ der Pubertät	18
1.2.2	Die biochemische Adrenarche	19
1.2.3	Klinische Adrenarche: die Pubarche	20
1.2.4	Das Timing der Adrenarche	21
1.2.5	Prämature Adrenarche und ihre Folgen	21
1.2.6	Erwachsenenkörperhöhe bei prämaturer Adrenarche	22
1.2.7	Gonadarche und Thelarche	22
1.2.8	Timing der Gonadarche	24
1.2.9	Wachstum: Die GH-IGF-1 Achse	25
1.2.10	Pharmakologische Hormontherapie während der Pubertät	26
1.2.11	Hemmung der Pubertätsentwicklung durch GnRH-Analoga	28
1.3	FRAGESTELLUNG	30
2	MATERIAL UND METHODEN	31
2.1	PATIENTINNEN	31
2.1.1	Patientenkollektiv	31
2.1.2	Einschlusskriterien	32
2.1.3	Ausschlusskriterien	33
2.2	METHODEN	33
2.2.1	Forschungsfragen und Studienaufbau	33

2.2.2	<i>Erhebung der Daten</i>	33
2.2.3	<i>Geburt</i>	34
2.2.4	<i>Im Alter von 2 Jahre (+/- 1 Monat)</i>	34
2.2.5	<i>Adrenarche</i>	35
2.2.6	<i>Frühe und prämatüre Adrenarche</i>	35
2.2.7	<i>Gonadarche</i>	36
2.2.8	<i>Knochenalter</i>	37
2.2.9	<i>Menarche</i>	38
2.2.10	<i>IGF-1 und IGF-BP3</i>	38
2.2.11	<i>Erwachsenenkörperhöhe und familiäre Zielgröße</i>	38
2.2.12	<i>Therapie</i>	39
2.2.13	<i>Insulinresistenz</i>	39
2.3	STATISTIK.....	39
2.3.1	<i>Student t-Test</i>	40
2.3.2	<i>Spearman´sche Korrelation</i>	40
2.3.3	<i>Regressionsanalyse</i>	40
3	ERGEBNISSE	41
3.1	CHARAKTERISIERUNG DER KOHORTE	41
3.2	ALTER BEI DER ADRENARCHE.....	45
3.2.1	<i>Adrenarche</i>	45
3.2.2	<i>Pubarche und prämatüre Adrenarche</i>	46
3.2.3	<i>Gonadarche</i>	46
3.3	PRÄDIKTOREN VOM ADRENARCHE-ALTER	48
3.3.1	<i>Prädiktoren des Adrenarchealters bei der Geburt</i>	48
3.3.2	<i>Prädiktor des Adrenarchealters in Bezug auf die rhGH-Therapie</i>	48
3.3.3	<i>Prädiktoren bei der Adrenarche</i>	50
3.3.4	<i>Prädiktoren bei der Gonadarche</i>	50
3.3.5	<i>Prädiktor IGF-1 Serumkonzentration</i>	51

3.3.6	<i>Auxologische und radiologische Prädiktoren der Adrenarche</i>	51
3.3.7	<i>Korrelation mit NH-CSS und Geburtsgewicht</i>	53
3.3.8	<i>Genotypen</i>	53
3.3.9	<i>Alter bei rhGH-Therapie als stärkster Prädiktor</i>	54
3.4	FOLGEN DER VERFRÜHTEN ADRENARCHE	55
3.4.1	<i>Alter bei Adrenarche und Alter bei Gonadarche</i>	55
3.4.2	<i>Alter bei Adrenarche und Wachstum</i>	56
3.4.3	<i>Alter bei Adrenarche und Erwachsenenkörperhöhe</i>	57
3.4.4	<i>Restwachstum nach Adrenarche</i>	57
3.4.5	<i>Restwachstum nach Gonadarche</i>	59
4	DISKUSSION	62
4.1	ZUSAMMENFASSUNG UND INTERPRETATION DER ERGEBNISSE	62
4.1.1	<i>Prämature Adrenarche</i>	62
4.1.2	<i>Prädiktoren der prämaturnen Adrenarche</i>	63
4.1.3	<i>Folgen der prämaturnen Adrenarche</i>	66
4.2	LIMITATIONEN UND STÄRKE	69
4.2.1	<i>Limitationen der Kohorte und des Studiendesigns</i>	69
4.2.2	<i>Stärke unserer Studie</i>	70
4.3	AUSBLICK	70
5	ZUSAMMENFASSUNG	71
6	ANHANG	72
6.1	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	72
6.2	TABELLENVERZEICHNIS	73
7	LITERATURVERZEICHNIS	74
8	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	90
9	VERÖFFENTLICHUNGEN	91
10	DANKSAGUNG	92

Abkürzungsverzeichnis

11p15 LOM	Hypomethylierung im 11p15 Lokus (engl. 11p15 loss of methylation (LOM))
AGA	<i>engl.</i> “Appropriate for gestational age”
BMI	Körpermassenindex (<i>engl.</i> Body-Mass-Index)
BW	Körpergewicht (<i>engl.</i> Body weight)
CLIA	<u>C</u> hemiluminescent <u>I</u> mmuno <u>a</u> ssay
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEA-S	Dehydroepiandrosteronsulfat
DMR	Differentially methylated region
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
GnRHa	Gonadotropin Releasing Hormon Analogon
GnRH-Test	Gonadotropin Releasing Hormon Test
gr.	griechisch
hGH	Humanes Wachstumshormon (<i>engl.</i> <u>h</u> uman <u>g</u> rowth <u>h</u> ormon)
ICR	Imprinting control region
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
IGF-2	Insulin-like growth factor-2
IGF-R	Insulin-like growth factor receptor
IGFBP-3	Insulin-like growth factor binding protein-3
IUGR	Intrauterine Wachstumsretardierung (<i>engl.</i> growth retardation)
KNDy	<u>K</u> isspeptin, <u>N</u> eurokinin B und <u>D</u> ynorphin
LH-RH-Test	Luteinisierendes Hormon- Releasing Hormon-Test

Lost to follow up	der Nachbeobachtung verloren gegangen
mUPD7	Maternale uniparentale Disomie des Chromosoms 7
N	Zahl (<i>engl.</i> Number)
NH-CSS	Netchine-Harbison clinical scoring system
N.S.	non significant
PCR	Polymerase chain reaction
pit-hGH	<u>p</u> ituary <u>h</u> uman <u>g</u> rowth <u>h</u> ormone
rhGH	Rekombinantes humanes Wachstumshormon (<i>engl.</i> <u>r</u> ecombinant <u>h</u> uman <u>g</u> rowth <u>h</u> ormone)
RIA	<u>R</u> adio <u>i</u> mmuno <u>a</u> ssay
SD	Standardabweichung (<i>engl.</i> standard deviation)
SDS	Standard deviation score
SGA	Small for gestational age
SRS	Silver-Russell-Syndrom
SSW	Schwangerschaftswoche
WH	Wachstumshormon
WH-Therapie	Wachstumshormontherapie

1 Einleitung

1.1 Das Silver-Russell-Syndrom (SRS)

1.1.1 Definition

Das nach den Erstbeschreibern Alexander Silver ([Silver, Kiyasu et al. 1953](#)), ([Silver 1959](#)) und Henry Russell ([Russell 1954](#)) benannte Syndrom fasst eine spezifische Kombination verschiedener Symptome zusammen, welche zum Spektrum der durch Kleinwuchs gekennzeichneten Erkrankungen gehören.

Nach der Definition der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V. (S1-Leitlinie – Kleinwuchs Leitlinie aus dem Jahr 2016) sind Kinder kleinwüchsig, wenn deren Körperhöhe (bzw. die Länge bei Kindern jünger als 2 Jahre) unterhalb des 3. Perzentils liegt. In anderen Worten sind 97% der Kinder in diesem Alter größer. Diese rein statistische Trennung birgt sehr heterogene Ursachen (siehe auch Leitlinien S1 Kleinwuchs): das SRS gehört zu den syndromalen Kleinwuchs-Erkrankungen, also zu den Erkrankungen, die durch eine Assoziation von Symptomen gekennzeichnet sind ([Strauss 2017](#)), die als Hauptmerkmale den Kleinwuchs haben.

Laut Silver ([Silver 1959](#)) und Russell ([Russell 1954](#)) sind die typischen Symptome des SRS:

- pränataler Kleinwuchs,
- postnataler Kleinwuchs,
- niedriger BMI,
- Körperasymmetrie
- kraniofazialen Dysmorphien wie eine prominente Stirn
- relative Makrozephalie.

Laut der letzten internationalen Leitlinie ([Wakeling, Brioude et al. 2017](#)) sind am mindestens 4 von diesen Kriterien notwendig, um die Diagnose SRS zu stellen. Die rein klinische Definition dieses Syndroms lässt bereits eine gewisse Heterogenität dieser Erkrankung vermuten.

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

1.1.2.1 Das SRS, eine Imprinting Erkrankung

Die Ätiologie des SRS ist heterogen, aber ca. 60% der betroffenen Kinder zeigen genetische oder epigenetische Defekte ([Wakeling, Brioude et al. 2017](#)), ([Saal, Harbison et al. 1993](#)), die nicht primär die DNA-Sequenz betreffen, sondern die Umsetzung dieser Informationen in Proteine. Damit gehört das SRS zu den „Imprinting disorders“ ([Eggermann, Davies et al. 2021](#)), also Erkrankungen, die nicht primär durch eine Mutation der DNA zustande kommen, sondern auf eine fehlerhafte „Ausprägung“, also Aktivierung oder Stilllegung von Genen entsprechend ihrer elterlichen Herkunft mittels molekularer Prozesse z. B. durch Methylierungen zurückzuführen sind. Je mehr Methylgruppen (CH₃) an bestimmten Nukleotiden der DNA (Cytosin) in der Promotorregion oder Imprinting Control Region (ICR) sind, desto schwieriger ist die Transkription dieses Gens. Diesen Mechanismus nennt man „Imprinting“. Es gibt bei Menschen ca. 165 bekannte Gene, die ein solches geschlechtsspezifisches „Imprinting“ aufweisen ([Tucci, Isles et al. 2019](#), [Butler 2020](#)). Interessanterweise haben die meisten Gene mit „Imprinting“ mit dem Wachstum oder dem Glukosehaushalt zu tun: U.a. *IGF2* (Insulin-like Growth Factor 2 Gen), und *IGF2R* (Insulin-like Growth Factor 2 Receptor Gen), sind „imprinted“ ([Zhang and Tycko 1992](#), [Ishida 2016](#), [Ounap 2016](#)). Dieses Phänomen wird nur bei höheren Säugetieren beobachtet und betrifft nur ca. 1% der menschlichen Gene ([Butler 2020](#)). Kommt es zu einem Fehler des genomischen „Imprintings“ (durch Hypo- oder Hypermethylierung der regulierenden ICR), führt es zu einer Überexpression oder verminderten Expression der Gene mit „Imprinting“. Ein Zusammenhang mit Wilm's Tumoren an der Niere, unter anderem im Rahmen des Beckwith-Wiedemann Syndroms, wurde ebenso im Zusammenhang mit dem „imprinted“ *WT1*-Gen (Wilms-Tumor 1 Gen) bereits 1992 beschrieben ([Zhang and Tycko 1992](#), [Butler 2020](#)).

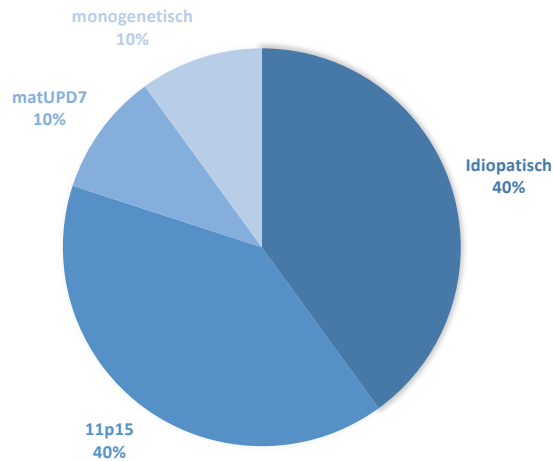


Abb. 1: Verteilung der Genotypen aller genotypisierten PatientInnen

1.1.2.2 11p15 Lokus

Die häufigste Ursache von SRS (ca. 40%) ist die Hypomethylierung (LOM, *engl.* loss of methylation), der Imprinting Control Region 1 (ICR1), die die Expression der Gene *IGF2* und *H19* reguliert, ([Saal, Harbison et al. 1993](#), [Netchine, Rossignol et al. 2007](#), [Binder, Seidel et al. 2008](#), [Ounap 2016](#)). Eine fehlende Methylierung der ICR1 mit mangelnder Expression von dem Wachstumsfaktor IGF-2 führt zum am schwersten ausgeprägten klinischen Bild des SRS ([Binder, Begemann et al. 2011](#)). Die konträre Störung mit Hypermethylierung der Imprinting Control Region 1 (ICR1) bewirkt eine Überexpression von IGF2 und das klinische Bild eines Beckwith-Wiedemann Syndroms mit überdurchschnittlichem Wachstum des Körpers (Makrosomie), der Zunge (Makroglossie) und gering erhöhtem Malignomsrisiko ([Sasaki, Soejima et al. 2007](#), [Ounap 2016](#)). Auch einzelne Fälle von Hypomethylierung der Imprinting Center Region 2 (ICR2) wurden im Rahmen eines SRS beschrieben ([Begemann, Spengler et al. 2011](#), [Ounap 2016](#)).

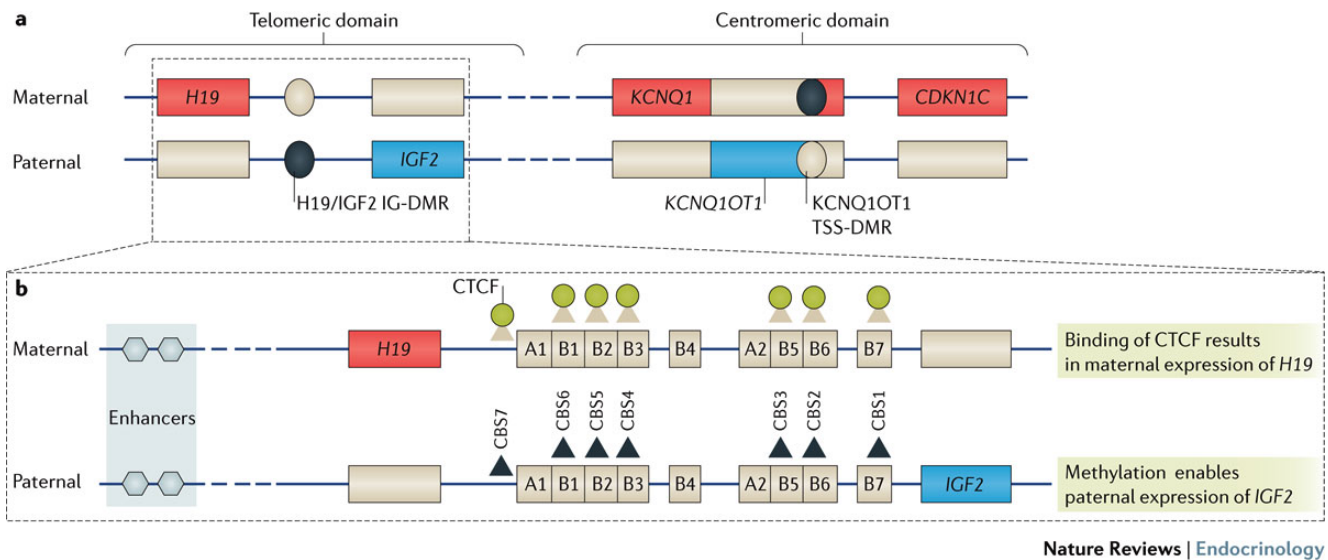


Abb. 2: Darstellung der 11p15 Region mit ICR1 (*H19/IGF2* IG-DMR) und ICR2 (*KCNQ1OT1* TSS-DMR). Rote Gene (z. B. *H19*) werden mütterlich exprimiert, blaue Gene (z. B. *IGF2*) väterlich exprimiert. a: Schwarze Ovale sind methylierten ICR, beige Ovale nicht methylierten ICR. b: Schwarze Dreiecke sind methylierte CTCF Binding Sites, beige Dreiecke sind nicht methyliert, sodass das Zinkfingerprotein CTCF (gelber Kreis) binden kann. Abbildung aus ([Wakeling, Brioude et al. 2017](#)).

Abkürzungen: IG-DMR (intergenic differentially methylated region), *KCNQ1* (ion channel gene), *CDKN1C* (growth repressor gene), CTCF (zinc finger protein), A1-2 und B1-7 (repeat blocks A and B), CBS1-7 (CTCF-binding sites), TSS-DMR (Transcription Start Site-Differentially Methylated Region).

1.1.2.3 matUPD7

Circa 10% der SRS PatientInnen haben eine sogenannte maternale uniparentale Disomie (matUPD7) ([Saal, Harbison et al. 1993](#), [Binder, Seidel et al. 2008](#), [Ounap 2016](#)): Anstatt eines väterlichen und mütterlichen Chromosoms 7 haben die Kindern zwei mütterliche Chromosomen 7. Der genaue Mechanismus, wie dieser Defekt zum Minderwuchs führt, ist noch nicht geklärt. Eine Theorie geht davon aus, dass auf dem väterlichen Chromosom exprimierte Gene wichtige bislang unbekannte Wachstumssignale generieren, deren Abwesenheit zum SRS führt. Meistens ist der Phänotyp bei mUPD7 geringer ausgeprägt als bei Hypomethylierung von ICR1. ([Binder, Begemann et al. 2011](#)).

1.1.2.4 Monogene Ursachen

Ebenfalls 10% der Kinder ([Saal, Harbison et al. 1993](#), [Mercadante, Busè et al. 2020](#)) weisen monogene Störungen auf. Hier wurden Mutationen in *CDKN1C*, *IGF2*, *PLAG1* und *HMG2* berichtet oder Deletionen, Duplikationen oder Translokationen im Bereich von Chromosom 11p15.5 oder Chromosom 7 beschrieben.

1.1.2.5 Idiopathische Ursachen

Trotz der zahlreichen Forschungserkenntnisse der letzten Jahre bleiben ca. 40 Prozent der Ursachen der SRS noch unbekannt ([Saal, Harbison et al. 1993](#), [Mercadante, Busè et al. 2020](#)) und werden in einer Restkategorie, als sog. „idiopathische Ätiologie“, zusammengefasst.

1.1.3 Prävalenz

Das SRS ist eine seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von 1:50.000 bis 1:100.000 Geburten ([Athanasios Christoforidis, Ilianna Maniadaki et al. 2005](#), [Ounap 2016](#), [Butler 2020](#)). Sowohl die kleine Anzahl von PatientInnen als auch die schwierige klinische Feststellung der Diagnose, erschwert Studien mit einem großen Patientenkollektiv. Die Literatur bietet häufig lediglich case reports und Studien mit wenigen PatientInnen ([Sarotti, Zilocchi et al. 1992](#), [Lu, Gu et al. 2015](#), [Leszinski, Warncke et al. 2018](#), [Mercadante, Busè et al. 2020](#), [Ribeiro, Haduo et al. 2021](#)). So konnten an unserer Universitätsklinik im süddeutschen Raum, die ein Zentrum für SRS in Deutschland ist, im Laufe von 20 Jahren Daten von über 104 Silver-Russell PatientInnen gesammelt werden.

1.1.4 Klinik

Die Mehrheit der SRS-Kinder bleibt klein, untergewichtig und die Erwachsenenkörperhöhe bleibt üblicherweise unter 3 Standardabweichungen (SD) unter der Normalbevölkerung ([Wollmann, Kirchner et al. 1995](#), [Butler 2020](#)): ohne Therapie werden männliche Patienten 150 cm und weibliche Patientinnen 140 cm groß.

Typische klinische Merkmale des SRS sind eine deutliche intrauterine und postnatale Wachstumsretardierung, relative Makrozephalie, Körperasymmetrie, prominente Stirn und niedriger Body-Mass-Index (BMI), sowie Ernährungsschwierigkeiten während der Kindheit. Darüber hinaus wurden Assoziationen zu folgenden weiteren Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen beschrieben ([Binder, Begemann et al. 2011](#), [Ishida 2016](#), [Ounap 2016](#), [Butler 2020](#)):

- Skelettanomalien wie eine mediale Deviation des fünften Fingers (sog. Klinodaktylie), oder das Zusammenwachsen von 2 Fingern oder Zehen (sog. Syndaktilie) sowie Skoliose
- Kraniofaziale Anomalien wie Mikrognathie, Pierre-Robin-Sequenz, Gaumenspalte, dreieckiges Gesicht, sowie verspäteter Schluss der Fontanelle
- Neurologische Entwicklungsstörungen wie motorische Störungen oder Sprachentwicklungsverzögerungen
- Gastrointestinale Störungen wie Reflux, Ösophagitis, Abneigung gegenüber Essen, sowie Hypoglykämien
- Urogenitale Anomalien wie Hypospadien, Kryptorchismus sowie Nierenmalformation
- Weitere Merkmale wie Café-au-lait Flecken, übermäßiges Schwitzen wurden ebenso beschrieben.

Aufgrund diesem sehr variablen klinischen Bild, sowie der manchmal subjektiven und unspezifischen Symptome wurde im Jahr 2017 ein internationaler Konsens gebildet, welcher einen klinischen Score etablierte. Dieser diagnostische Score, das sog. Netchine-Harbison clinical scoring system (NH-CSS) sieht 6 Kriterien vor ([Wakeling, Brioude et al. 2017](#)):

- **Intrauterine Wachstumsretardierung:** Die Kinder werden als „small for gestational age“ (SGA) geboren und müssen ein Geburtsgewicht und/oder eine Geburtslänge mindestens 2 Standardabweichungen Score (SDS) unterhalb der Norm aufweisen.
- **Postnatale Wachstumsretardierung:** Die Kinder bleiben typischerweise klein und zeigen kein Aufholwachstum. Ihre Körperhöhe im Alter von 24 Monaten

bleibt 2 SDS unterhalb der Populationsnorm oder unterhalb der familiären familiäre Zielgröße (ohne Therapie).

- **Relative Makrozephalie bei der Geburt:** Der Kopfumfang bei der Geburt ist mindestens 1,5 SDS über dem Geburtsgewicht-SDS oder dem Geburtslängen-SDS.
- **Prominente Stirn**
- **Körperasymmetrie:** Unterschied von 0,5 cm zwischen den Beinlängen oder ein Längenunterschied kleiner als 0,5 cm mit mindestens 2 weiteren asymmetrischen Körperteilen.
- **Ernährungsschwierigkeiten während der Kindheit** mit der Notwendigkeit einer Ernährung über eine Sonde oder Anwendung von appetitanregenden Medikamenten und/oder ein **niedriger BMI** kleiner als 2 SDS im Alter von 24 Monaten.

Von den 6 Kriterien sind 4 Kriterien messbar und lediglich 2, die prominente Stirn und die Ernährungsschwierigkeiten, sind der Interpretation des Untersuchers unterworfen. Sind 4 von 6 Kriterien erfüllt, ist von einem „klinischen SRS“ dann auszugehen, wenn relative Makrocephalie und vorspringende Stirn vorhanden sind ([Wakeling, Brioude et al. 2017](#)). Die Kriterien Klinodaktylie und Hemihypotrophie des ganzen Körpers können auch für den erfahrenen Pädiater kaum bemerkbar sein. Klinisch zeigt sich häufig eine Variabilität der Symptomschwere zwischen eher milderer klinischer Ausprägung, z. B. bei Kindern mit mUPD7, und schwerer klinischer Ausprägung wie bei der Hypomethylierung von ICR1 in 11p15 ([Binder, Begemann et al. 2011](#)).

Klinische Beobachtungen beschreiben bei SRS-PatientInnen ebenfalls eine gehäufte prä-mature Reifung mit einer verfrühten Adrenarche und Gonadarche ([Le Goff, Cachin et al. 1977](#), [Wollmann, Kirchner et al. 1995](#)). Hierzu fehlt es allerdings bislang an Studien, welche diese Beobachtungen genauer analysiert haben, weshalb dieser Bereich auch eine Forschungsfrage dieser Arbeit sein sollte.

1.2 Pubertät

Die Pubertät ist die Phase, in der sich Kinder zu Erwachsenen entwickeln. Dieser Prozess ist von körperlichem Wachstum und Reifung, insbesondere von Gehirn und Gonaden, geprägt, welcher zur Fähigkeit der geschlechtlichen Fortpflanzung führen soll ([Banerjee and Clayton 2007](#), [Mundy, Simmons et al. 2013](#)). Die historische Definition der Pubertät allein anhand von sekundären Geschlechtsmerkmalen ([Marshall and Tanner 1969](#), [Marshall and Tanner 1970](#), [Mundy, Simmons et al. 2013](#), [Mendle, Beltz et al. 2019](#)) ist mittlerweile obsolet. Auch wenn der Umfang und die Regulierung dieser physiologischen Umwandlung bis heute nicht ganz verstanden ist, scheinen 3 verschiedenen teilweise unabhängigen neuroendokrinen Achse eine wesentliche Rolle in der körperlichen Reifung zu spielen:

- die Adrenarche, welche die eine Aktivierung der Produktion der androgenen Hormone der Nebennierenrinde darstellt, aber strenggenommen nicht zur Pubertät gehört
- die Gonadarche mit der Reifung der Gonaden, die eigentliche Pubertät, und
- die Aktivierung der sog. Growth-Hormone-Insulin-like-Growth-Factor-1-Achse (GH-IGF-1-Achse), die zum Wachstumsschub führt ([Mundy, Simmons et al. 2013](#)).

Zentral in diesem Prozess ist die Aktivierung der sog. Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse während der Gonadarche. „KNDy“-Neuronen im Hypothalamus starten die Hormonproduktion von Kisspeptin, Neurokinin B und Dynorphin ([Aguirre and Eugster 2018](#), [Reinehr and Roth 2019](#)). Unter dem inhibitorischen Einfluss von Dynorphin und dem stimulierenden Einfluss von Neurokinin B wird Kisspeptin pulsatil freigesetzt und stimuliert die ebenso pulsatile Freisetzung von Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) aus dem Hypothalamus. GnRH führt zur Freisetzung von luteinisierendem Hormon (LH) und Follikelstimulierendem Hormon (FSH) aus der Hypophyse. LH und FSH stimulieren die Produktion von Östradiol und Testosterone durch die Gonaden (Ovar und Testes), die ihrerseits die Reifung von Brust, Ovarien und Uterus beim Mädchen bzw. des Penis und der Hoden beim Jungen anregen.

1.2.1 Die Nebennierenrinde: ein zentrales Organ der Pubertät

Bei der Nebenniere spielt insbesondere der Kortex dieses Organs eine wichtige Rolle: Die Nebennierenrinde dient der Steroidhormonsynthese. In 3 pathophysiologisch unterschiedlichen Zonen (Zona Glomerulosa, Zona fasciculata und Zona reticularis) werden aus Cholesterol drei unterschiedliche Hormon-Klassen produziert:

- Die Mineralokortikoide (Aldosteron) aus der Zona Glomerulosa regulieren die Elektrolyte (oder Blutsalze) und den Blutdruck,
- die Glukokortikoide (Cortisol) aus der Zona fasciculata beeinflussen den Glukosestoffwechsel, Inflammation und die Stressantwort und
- die adrenalen Androgene (DHEA (Dehydroepiandrosteron), DHEA-S (Dehydroepiandrosteronsulfat), Androstendion) werden in der Zona reticularis produziert und sezerniert ([Flück 2016](#)): diese bilden Vorstufen zu den Sexualhormonen Östrogen und Testosteron und werden je nach Lebensabschnitt von verschiedenen Enzymen und Cofaktoren unterschiedlich stark exprimiert ([Miller 2009](#)).

Während die Mineralokortikoide und Glukokortikoide relativ konstant über die ganze Lebensspanne produziert werden, lässt sich bei den Androgenen ein altersspezifisches Sekretionsprofils beobachten ([Voutilainen and Jaaskelainen 2015](#), [Flück 2016](#)). So wurde beobachtet, dass während der Schwangerschaft (vor allem zwischen der 16. und 20. Schwangerschaftswoche) eine hohe Menge an DHEA und DHEA-S produziert werden ([Flück 2016](#)).

Durch eine vermehrte Expression von Enzymen und Cofaktoren in der Zona Reticularis der Nebennierenrinde kommt es zwischen dem 6. und 8. Lebensjahr zur erneuten progressiven Erhöhung der DHEA und DHEA-S ([Palmert, Hayden et al. 2001](#), [Remer, Boye et al. 2005](#), [Flück 2016](#)).

DHEA und seine durch Sulfatgruppen hydrophile Speicherform DHEA-S haben im Verlauf der Entwicklung vielfältige unterschiedliche Funktionen. In der Pubertät führt DHEA zum Knochenwachstum, zur Reifung der Gonaden (sog. Gonadarche) und zur Entwicklung von Schamhaaren (sog. Pubarche), sowie zur Entwicklung des cerebralen Cortex, sowie die Stimulation von Talgdrüsen in der Haut, was zu dem typischen Auftreten von

Akne während der Pubertät führen kann ([Nilsson, Marino et al. 2005](#), [Greaves, Wudy et al. 2019](#), [Witchel, Pinto et al. 2020](#), [Rosenfield 2021](#)).

1.2.2 Die biochemische Adrenarche

Man spricht von einer sog. biochemischen Adrenarche, wenn die Konzentration der Nebennieren-Androgen-Vorstufen DHEA und DHEA-S deutlich ansteigt. Ein Anstieg des Serums-DHEA-S-Spiegels über 1 $\mu\text{mol/L}$ (=400 ng/mL) wird häufig als Beginn der biochemischen Adrenarche angesehen ([Utriainen, Voutilainen et al. 2009](#), [Voutilainen and Jaaskelainen 2015](#), [Flück 2016](#), [Binder, Schweizer et al. 2017](#)). Der genaue Mechanismus, welcher dieser Erhöhung zugrunde liegt, ist bis heute nicht geklärt ([Flück 2016](#)), ([Witchel, Pinto et al. 2020](#)). Als ein möglicher Mechanismus wird die Veränderung der enzymatischen Aktivität der Nebennierenrinden diskutiert. So wird die enzymatische Aktivität der Umwandlung von 17α -Hydroxypregnenolone in DHEA (mittels 17,20-Lyase) und von DHEA in DHEA-S (mittels DHEA-Sulphotransferase, *SULT2A1*) während der Adrenarche gesteigert ([Auchus and Rainey 2004](#)). Die Phosphorylierung des Reaktionskatalysators CYP17 könnte eine regulatorische Rolle spielen ([Pandey, Mellon et al. 2003](#)).

Stress und Ernährung scheinen einen Einfluss auf die Adrenarche zu haben ([Houghton, Cooper et al. 2014](#)) ([Witchel, Pinto et al. 2020](#)). DHEA und das sulfatierte DHEA-S sind die Vorstufen von Androstendion und Testosteron. Somit gilt eine Erhöhung dieser Prohormonone als Vorbote der Pubertät.

Die genaue physiologische Bedeutung der Adrenarche ist heute nicht endgültig geklärt. Das Vorkommen einer Adrenarche wurde bislang nur bei höheren Primaten (Gorillas, Schimpansen) beobachtet. Es wird deshalb vermutet, dass die Adrenarche ein zusätzlicher Schritt der Reifung sein könnte, der die Weiterentwicklung von Gehirn (insbesondere des präfrontalen Kortexes) und Verhalten ermöglicht ([Spear 2000](#), [Conley, Bernstein et al. 2012](#), [Mundy, Simmons et al. 2013](#)).

1.2.3 Klinische Adrenarche: die Pubarche

Die durch die Adrenarche vermehrt produzierten Androgen-Vorstufen DHEA und DHEA-S werden über mehrere enzymatischen Schritte zu den potenteren Hormonen Testosteron und Dihydrotestosteron umgewandelt. Diese bewirken folgende klinische Veränderungen ([Martin, Schweizer et al. 2004](#), [Novello and Speiser 2018](#)):

- Pubarche, also den Beginn der Entwicklung der Schambehaarung und/oder der axillären Behaarung (sog. Axillarche) ([Mundy, Simmons et al. 2013](#), [Mendle, Beltz et al. 2019](#), [Witchel, Pinto et al. 2020](#))
- Aktivierung der apokrinen Schweißdrüsen ([Saga 2002](#), [Baumann 2012](#)) und Ausbildung von Schweißgeruch
- Stimulation der Talgdrüsen, die zu unreiner Haut und zum Krankheitsbild Akne führen können ([Mundy, Simmons et al. 2013](#), [Witchel, Pinto et al. 2020](#))
- Knochenreifung über die gesteigerte Aktivität von Osteoblasten ([Voutilainen and Jaaskelainen 2015](#), [Mendle, Beltz et al. 2019](#))

Die im klinischen Alltag benutzte Klassifikation der Pubarche nach Tanner ([Marshall and Tanner 1969](#)) ist leicht anwendbar und weltweit anerkannt ([Emmanuel and Bokor 2022](#)). Demnach wird die Entwicklung der Pubarche anhand der Schambehaarung in folgenden Stadien eingeteilt:

- Stadium P1: präpubertär ohne Behaarung
- Stadium P2: wenige, zählbare lange kräftige Haare
- Stadium P3: unzählbare kräftige Haare, aber noch nicht so dicht wie bei Erwachsenen
- Stadium P4: Haardichte wie bei Erwachsenen, aber behaarte Fläche noch geringer als im adulten Stadium
- Stadium P5: wie bei Erwachsenen

Die klinische Adrenarche beginnt also mit dem Stadium II der Pubarche (PH2) ([Mendle, Beltz et al. 2019](#)).

1.2.4 Das Timing der Adrenarche

Sowohl die genaue Regulation als auch die vollständige Rolle von DHEA und DHEA-S bleiben bis heute noch unklar ([Flück 2016](#), [Witchel, Pinto et al. 2020](#)). Mehrere Studien haben einen Einfluss von ACTH, von mikrosomalen Enzymen (wie P450c17 und 17,20-Lyase), IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1), Stress und Umweltfaktoren auf die Erhöhung von DHEA und DHEA-S gezeigt ([Miller, Auchus et al. 1997](#), [Houghton, Cooper et al. 2014](#), [Voutilainen and Jaaskelainen 2015](#), [Dörr, Penger et al. 2019](#), [Witchel, Pinto et al. 2020](#)).

Interessanterweise wurden erhöhte androgene Präkursoren bereits ab dem 3. Lebensjahr beobachtet, was im Unterschied zur gonadalen Aktivierung für einen graduellen Prozess sprechen könnte ([Palmert, Hayden et al. 2001](#), [Remer, Boye et al. 2005](#)). Es wird postuliert, dass dieser Prozess durch negative Rückkopplungsmechanismen (engl. Feedback), wie beispielsweise der Ausschüttung von Glukokortikoiden reguliert werden könnte ([Martin, Schweizer et al. 2004](#)).

1.2.5 Prämatüre Adrenarche und ihre Folgen

Zwar ist die Adrenarche laborchemisch definiert, ihr vorzeitiges Einsetzen (sog. prämatüre Adrenarche) wird in der internationalen Literatur jedoch klinisch definiert: Das klinische Erscheinen der androgenen Wirkung mittels des Erscheinens von Pubarche oder Axillarche vor dem 8. Lebensjahr bei Mädchen und vor dem 9. Lebensjahr bei Jungen definiert die prämatüre Adrenarche klinisch ([Silverman, Migeon et al. 1952](#), [Ibáñez, Dimartino-Nardi et al. 2000](#), [Voutilainen and Jaaskelainen 2015](#)).

Es spielen sowohl die Serumkonzentration der androgenen Präkursoren als auch die Aktivierung der Androgenrezeptoren bei der prämatüren Adrenarche eine zentrale Rolle ([Voutilainen and Jaaskelainen 2015](#)). Dies erklärt unter anderem warum einige PatientInnen, die klinisch eine vorzeitige Adrenarche haben, auch normale DHEA-S Werte haben können.

Bei nicht-syndromalen Kindern wurde eine prämatüre Adrenarche in Assoziation mit niedrigem Geburtsgewicht, Hyperinsulinismus, Adipositas, erhöhtem Insulin-like-

growth Faktor 1 (IGF-1), präpubertärem Hochwuchs, beschleunigter Knochenreifung und dem polyzystischen Ovarialsyndrom gefunden ([Ibañez, Potau et al. 1993](#), [Ibañez, Potau et al. 1998](#), [Ibañez, Dimartino-Nardi et al. 2000](#), [Utriainen, Voutilainen et al. 2009](#), [Paterson, Ahmed et al. 2010](#), [Voutilainen and Jaaskelainen 2015](#)). Die Studienlage ist aber mehrfach widersprüchlich und die niedrige Probandenzahl der Studien beschränken die Aussagekraft der meisten Studien.

In der Ätiologie der prämaturen Adrenarche scheint es aber einen gewissen Einfluss von Übergewicht, Hyperinsulinismus, pränataler Wachstumsretardierung und Frühgeburtslichkeit (engl. prematurity) zu geben ([Voutilainen and Jaaskelainen 2015](#)).

Es gibt bis dato keine Studie über SRS-Kinder und Adrenarche. Experten meinen aber, dass die prämatüre Adrenarche bei SRS-Kindern relativ häufig vorkommt ([Wakeling, Brioude et al. 2017](#)).

1.2.6 Erwachsenenkörperhöhe bei prämaturer Adrenarche

Aufgrund der durch prämatüre Adrenarche beschleunigten Knochenreifung wird oft eine reduzierte Erwachsenenkörperhöhe erwartet ([Oron, Lebenthal et al. 2012](#)). Als Folge der prämaturen Adrenarche scheint eine verfrühte Wachstumsbeschleunigung stattzufinden, die aber nicht zwangsläufig zu einer kleineren Erwachsenenkörperhöhe führt ([Ibañez, Virdis et al. 1992](#), [Pere, Perheentupa et al. 1995](#), [Ibañez, Jiménez et al. 2006](#), [Oron, Lebenthal et al. 2012](#)).

Die Datenlage über die potenzielle negative Wirkung auf die Erwachsenenkörperhöhe einer prämaturen Adrenarche bei SRS Kinder ist mangelhaft.

1.2.7 Gonadarche und Thelarche

Die Gonadarche findet physiologischerweise nach der Adrenarche statt ([Martin, Schweizer et al. 2004](#)). Historisch als tatsächliche Pubertät definiert, ist die Gonadarche ein wichtiger Prozess der Pubertät mit der Reaktivierung der seit der fetalen und postnatalen Zeit pausierenden Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse zur erneuten Sekretion von GnRH auf eine pulsatile Art ([Dorn and Biro 2011](#)). Das vom Hypothalamus freigesetzte

GnRH wird über das hypothalamisch-hypophysäre Portalsystem zum Hypophysenvorderlappen transportiert und führt zur Freisetzung der Gonadotropine LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikelstimulierendes Hormon), die ihrerseits eine Stimulation zur Produktion von Östradiol und Testosterone durch die Gonaden (Ovar und Testes) stimuliert. Diese gonadalen Steroidhormone führen zur Vergrößerung und Reifung von Brust, Ovarien und Uterus beim Mädchen, und von Penis und Hoden beim Jungen.

Der Reifungszustand wird klinisch mittels einer Klassifikation nach Tanner ([Marshall and Tanner 1969](#), [Marshall and Tanner 1970](#)) eingestuft: Das Hodenvolumen wird mittels Palpation und Inspektion im Vergleich zu einem Orchidometer nach Prader geschätzt:

- Stadium G1: präpubertär, infantiler Penis
- Stadium G2: vergrößertes Skrotum mit beginnender Fältelung, Penis wie im Stadium G1
- Stadium G3: Skrotum gefältelt und größer, Penis wächst in die Länge
- Stadium G4: Skrotum wird dunkler, Penis wird länger und breiter, Glans grenzt sich von Penisstamm ab
- Stadium G5: Skrotum und Penis ausgewachsen.

Aufgrund der von außen nicht sichtbaren Anatomie der weiblichen Gonaden wird die Gonadarche mittels des Reifungsgrades der Brustdrüse definiert:

- Stadium B1: präpubertär ohne palpable Brustdrüse
- Stadium B2: Brustknospe ansatzweise tastbar und leicht im Bereich des Warzenhofes vorgewölbt. Warzenhof leicht vergrößert.
- Stadium B3: Drüse insgesamt größer als der Warzenhof
- Stadium B4: gesonderte Abhebung des Warzenhofes bei weiter vergrößerter Drüse
- Stadium B5: voll entwickelte Brust. Warzenhof wieder im Niveau der allgemeinen Brustkontur.

Die Gonadarche entspricht dem Hodenvolumen >3 ml bzw. B2 ([Wohlfahrt-Veje, Tinggaard et al. 2021](#)). Als Folge der Gonadarche und der daraus resultierenden gesteigerten Produktion von gonadalen Steroidhormonen ist meist ein Wachstumsschub und eine Progression der Knochenreifung zu verzeichnen ([Prader 1981](#)).

1.2.8 Timing der Gonadarche

Die genauen Mechanismen, welche zu der beschriebenen Reaktivierung der Gonaden führen, bleiben bis dato noch größtenteils unklar. Aktuell wurden mehrere stimulierende Hormone des Hypothalamus aus den sog. „KNDy“-Neuronen (Kisspeptin, Neurokinin B und Dynorphin) und aus dem Fettgewebe produzierte und freigesetzte regulatorische Hormone (sog. Adipokine wie Leptin und Adiponectin) identifiziert ([Nieuwenhuis, Pujol-Gualdo et al. 2020](#)). Dies erklärt, weshalb Übergewicht in der Kindheit einen signifikanten Einfluss auf das Timing der Gonadarche haben kann ([Pereira, Busch et al. 2021](#)).

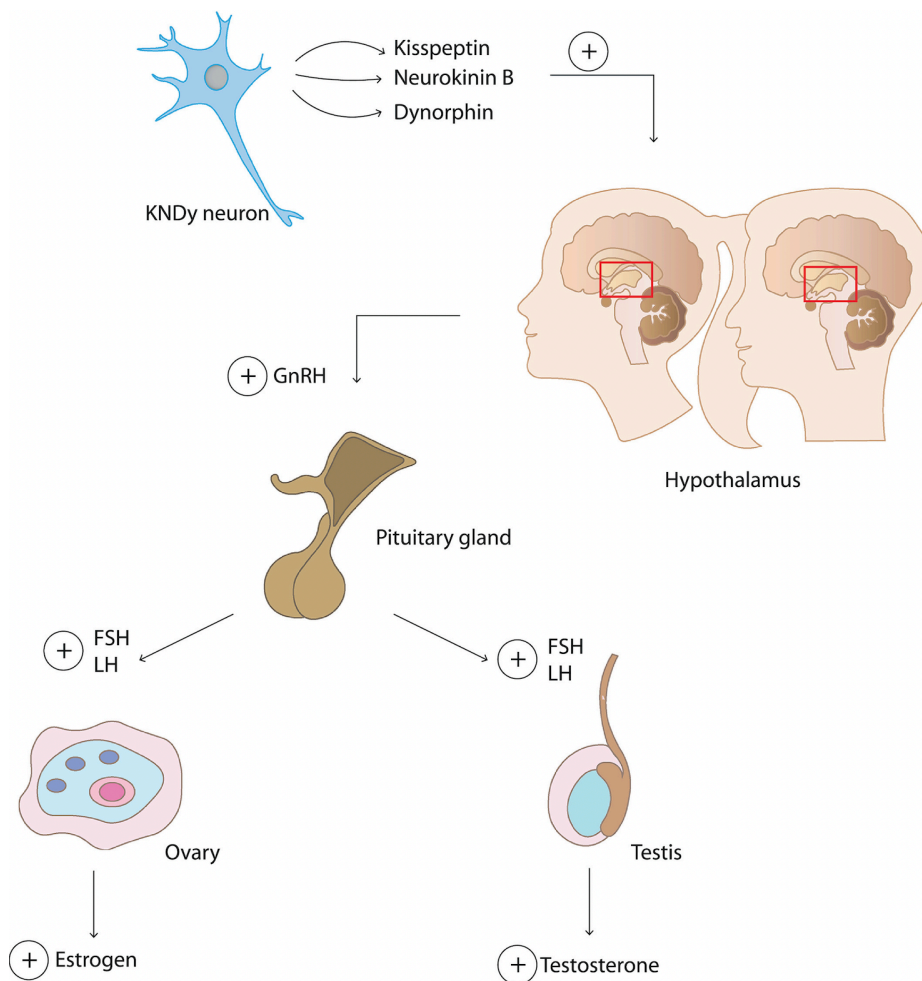


Abb. 3: Darstellung der hormonellen Regulierung der Gonadarche. Abbildung aus *Obesity Reviews*, Volume: 21, Issue: 6, First published: 30 January 2020, DOI: (10.1111/obr.13005)

Abkürzungen: FSH (Follikelstimulierendes Hormon), GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon), LH (Luteinisierendes Hormon), Pituitary gland (Hypophyse).

Auch wenn Adrenarche und Gonadarche voneinander unabhängig sein können ([Sklar, Kaplan et al. 1980](#)) und durch verschiedenen Regelkreise gesteuert werden ([Saenger and Dimartino-Nardi 2001](#)), sind beide Prozesse wesentliche Schritte der präpubertären und pubertären Organreifung, welche dann mit der Menarche (erste Desquamationsphase des Uterus nach dem ersten Menstruationszyklus) und Spermarche (Beginn der Spermienproduktion in den Hoden) abgeschlossen ist und die Fortpflanzung ermöglicht.

1.2.9 Wachstum: Die GH-IGF-1 Achse

Eine weitere hormonelle Achse, die während der Pubertät eine zentrale Rolle spielt, ist die sog. GH-IGF-1 Achse.

Das humane Wachstumshormon (engl. humane growth hormon (hGH) oder Somatotropin) wird in dem Hypophysenvorderlappen produziert und freigesetzt. Die Regulation erfolgt über den Hypothalamus mittels GHRH (Growth Hormone Releasing Hormon) und GHIH (Growth Hormone Inhibiting Hormon oder Somatostatin), sowie über Ghrelin, welches im Magen produziert wird. Die Sekretion von hGH erfolgt pulsatil mit einer zirkadianen Rhythmik, welche den Höhenpunkt im Laufe der Nacht erreicht ([Weibel, Folienius et al. 1997](#)). Die Hauptwirkung von hGH entfaltet sich über die Bindung an hGH-Rezeptoren auf verschiedenen Zielorganen (unter anderem die Leber). Durch intrazelluläre Signalketten (wie z. B. Januskinase, sog. JAK) wird die Produktion von IGF-1 angeregt, das Wachstum von Knochen und die Knochenreifung stimuliert ([Ballesteros, Leung et al. 2000](#), [Giustina, Mazziotti et al. 2008](#), [Locatelli and Bianchi 2014](#)). Verschiedene Faktoren wie Stress, Schlaf, Ernährung, Alter, Entzündung und Androgene haben einen Einfluss auf die Serumkonzentration und damit auf die Wirkung von IGF-1 ([Weibel, Folienius et al. 1997](#), [Nimura, Katsumata et al. 2004](#), [Kanbur, Derman et al. 2005](#), [Martín, Priego et al. 2021](#)).

Die Serumverfügbarkeit und damit die Wirkung auf die Zielorgane von IGF-1 wird von Bindungsproteinen reguliert ([Johansson, Forslund et al. 1994](#)). Das wichtigste Bindungsprotein ist das insulin like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) ([Kanbur, Derman et al. 2005](#), [Holly and Perks 2006](#)), welches dann klinisch für die Monitoring der Pubertät und der Wachstumsgeschwindigkeit benutzt werden kann ([Juil, Dalgaard et al. 1995](#),

[Kanbur, Derman et al. 2005](#)): Die Serumkonzentration dieser beiden Proteinen (IGF-1 und IGFBP-3) steigt während der Pubertät an und gibt somit Hinweise auf die Knochenmaturität und die Wachstumsschübe der Pubertät aus ([Nimura, Katsumata et al. 2004](#), [Jain, Tripathi et al. 2017](#)).

1.2.10 Pharmakologische Hormontherapie während der Pubertät

Die Ursachen von Kleinwuchs bei Kindern sind vielfältig und umfassen genetische Störungen (z. B. chromosomal wie das Ullrich-Turner-Syndrom oder syndromal, wie das in dieser Forschungsarbeit behandelte SRS), Malnutrition, endokrinologische und organischen Ursachen (vor allem gastrointestinale und endokrinologische Erkrankungen), sowie psychosomatische Ursachen (siehe S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und diabetologie (DGKED) eV. 174-004: Kleinwuchs, Version 1.0 (Dezember 2016)), Binder G., Wölfle J.).

1.2.10.1 Therapie mit Wachstumshormonen

Wie oben ausgeführt, spielt die GH-IGF-1 Achse eine zentrale Rolle beim Wachstum des Kindes. Das Eingreifen in diese Achse mittels rekombinanter Wachstumshormon-Therapie stellt einen wichtigen therapeutischen Ansatz dar.

Bereits im Jahr 1958 konnte Raben aus menschlichen Leichen gewonnenes Wachstumshormon mit Erfolg bei einem kleinwüchsigen 17-jährigen anwenden (sog. pit-hGH, pit steht für pituitary, engl. Hypophyse) ([Raben 1958](#)). Diese Methode der Gewinnung des Wachstumshormons wurde bis in die achtziger Jahren verwendet. Wegen mehreren Todesfällen ab 1985 von an Creutzfeld-Jakob erkrankten PatientInnen nach pit-hGH Behandlung ([Anonym 1985](#), [Raiti 1985](#), [Romer 1986](#), [Rappaport 1987](#)) wurde dann ausschließlich durch biotechnische Prozesse hergestelltes Wachstumshormone (sog. rekombinantes humanes Wachstumshormon, engl. recombinant human growth hormone, rhGH) verwendet ([Pearlman and Bewley 1993](#), [Gertner 1997](#)). Dieses Hormon wird von Escherichia Coli Bakterien produziert, bei denen das Gen des hGH im Bakterien-Genom inseriert wurde. Diese erste Generation von rekombinantem Wachstumshormon hatte

noch einen zusätzlichen Methionin-Schwanz am Ende des Proteins, welcher die immunologische Potenz des Hormons leicht erhöhte. Die Entfernung dieser letzten Aminosäure führte zur identischen Struktur im Vergleich zum endogenen Wachstumshormon und zur aktuell verwendeten 2. Generation des rekombinanten Wachstumshormons ([Pearlman and Bewley 1993](#)).

Ursprünglich nur für die Kinder mit Wachstumshormonmangel zugelassen, hat sich die Wachstumshormontherapie innerhalb der letzten Jahrzehnte bei weiteren Diagnosen etabliert: chronisches Nierenversagen ab 1993, Turner-Syndrom ab 1996, Prader-Willi-Syndrom ab 2000, Kleinwuchs bei SGA-Kindern (unter anderem das SRS) ab 2001, idiopathischer Kleinwuchs ab 2003 in den USA und das Noonan Syndrom ab 2007 in den USA und seit 2020 in Europa ([Ranke and Wit 2018](#), [Bamba and Kanakatti Shankar 2022](#)).

Beim SRS wurde die Wachstumshormontherapie bereits seit 1969 erstmals angewendet ([Tanner and Ham 1969](#)). Die positive Wirkung der Wachstumshormontherapie auf die Erwachsenenkörperhöhe bei SRS PatientInnen (über 1 SDS Körperhöhengewinn) wurde mehrfach belegt ([Wollmann, Kirchner et al. 1995](#), [Toumba, Albanese et al. 2010](#), [Binder, Liebl et al. 2013](#), [Ounap 2016](#), [Smeets, Zandwijken et al. 2016](#)). Interessanterweise zeigte sich eine bessere Wirkung der Wachstumshormontherapie auf die Erwachsenenkörperhöhe bei dem milderen Typ der mUPD und dem idiopathischen SRS, als beim klinischen meisten schweren Phänotyp der ICR1 Hypomethylierung ([Binder, Seidel et al. 2008](#), [Ounap 2016](#)).

1.2.10.2 Dosis der Wachstumshormontherapie

Um der physiologisch zirkadianen Rhythmik des endogenen Wachstumshormons zu entsprechen, wird die rhGH abends vor dem Schlafen subcutan verabreicht: Dies zeigte die beste therapeutische Wirkung ([Jørgensen, Møller et al. 1990](#), [Kemp 1996](#)).

Die rhGH-Dosis variiert international ([Binder, Seidel et al. 2008](#), [Lokulo-Sodipe, Giabicani et al. 2022](#)). Laut der US-amerikanischen Leitlinie aus dem Jahr 2016 für die Wachstumshormontherapie bei idiopathischen kleinwüchsigen Kindern und Jugendlichen ([Grimberg, DiVall et al. 2016](#)) sollte die Initialdosis bei 0,24 mg/kg/Woche (35 µg/kg/Tag) liegen und kann progressiv unter Kontrolle der IGF-I Serumkonzentration

und des Wachstums gesteigert werden ([Grimberg, DiVall et al. 2016](#), [Collett-Solberg, Ambler et al. 2019](#)). In Europa ist die empfohlene Wachstumshormondosis bei kleinwüchsigen SGA-Kindern 35 µg/kg/Tag bis zum Erreichen der Erwachsenenkörperhöhe ([EMA](#)).

1.2.10.3 Nebenwirkungen der hochdosierten Wachstumshormontherapie bei kleinwüchsigen SGA-Kinder

Da das Wachstumshormon in die GH-IGF-1 Achse eingreift, sind Nebenwirkungen im Bereich des Zuckerstoffwechsels denkbar ([Orme, McNally et al. 1998](#), [Sustarsic, Junnila et al. 2013](#)). Unter der Therapie ist eine signifikante verminderte Insulinsensitivität beschrieben worden ([Bachmann, Bechtold et al. 2009](#)), diese normalisierte sich jedoch wieder nach Absetzen der Therapie ([Zumsteg 2011](#)). Außerdem wurde eine Verbesserung des Lipidstoffwechsels und eine Reduktion des Blutdrucks beschrieben ([Leger, Garel et al. 1998](#), [Willemsen, Arends et al. 2007](#), [Zumsteg 2011](#)). Weitere Nebenwirkungen wie die Epiphyseolysis capitis femoris, Pseudotumor cerebri, Lipodystrophie im Bereich der Einspritzstelle und präpubertale Gynäkomastie sind ebenso beschrieben ([Souza and Collett-Solberg 2011](#)).

Hinsichtlich psychischer Faktoren wurde eine Verbesserung des Selbstvertrauens der Kindern beobachtet. Ein Malignitätsrisiko wird diskutiert ([Thomas-Teinturier, Oliver-Petit et al. 2020](#), [Cianfarani 2021](#)).

1.2.11 Hemmung der Pubertätsentwicklung durch GnRH-Analoga

Zusätzlich zu der rhGH-Therapie kann auch bei früher Pubertät eine pubertätsbremsende Therapie eingesetzt werden, um die Knochenreifung zu bremsen und damit mehr präpubertales Wachstum zu ermöglichen. Das als Depotpräparat kontinuierlich verabreichte GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormon) Analogon bewirkt eine Unterdrückung, eine sog. Down-Regulation, der Gonadotropin-Rezeptoren in der Hypophyse und bewirkt damit eine Hemmung der Gonadotropin-Ausschüttung und dessen Wirkung auf die Gonaden ([Rohrer, Dörr et al. 2018](#)). Diese kombinierte rhGH und GnRHa-Therapie kann im

Vergleich zur reinen rhGH-Therapie eine höhere Erwachsenenkörperhöhe bewirken ([Tuvemo, Jonsson et al. 2004](#), [Mul, Oostdijk et al. 2005](#)) und weist laut den bisherigen Erkenntnissen keine signifikanten schwerwiegenden Nebenwirkungen auf ([Liu, Liu et al. 2016](#)).

1.3 Fragestellung

In den bisherigen Kapiteln dieser Arbeit wurde dargestellt, dass die klinische Charakterisierung des Silver-Russell-Syndroms noch nicht abschließend gelungen ist. So existieren nur wenige Untersuchungen über die verfrühte Adrenarche bei SRS, insbesondere fehlt bis dato eine systematische Studie zu diesem Thema.

Die hier vorliegende Arbeit versucht deshalb die Forschungsfragen zu beantworten, mit welcher Häufigkeit und zu welchem Zeitpunkt eine verfrühte Adrenarche bei SRS PatientInnen auftritt.

Ein weiteres Ziel unsere Studie war es, eventuelle Vorzeichen und Folgen der vorzeitigen Adrenarche anhand der Langzeit-Follow-Up Daten aus unserem Zentrum zu identifizieren.

Die Beantwortung dieser Forschungsfragen kann die klinische Charakterisierung des SRS verbessern. Dies könnte auch eine therapeutische Relevanz haben, da ein besseres Verständnis des SRS und dessen Folgen auf die wichtigste Wachstumsphase der Pubertät zu einem besseren Management der Wachstumstherapie führen könnte und somit bessere Ergebnisse der Wachstumshormontherapie möglich wären.

2 Material und Methoden

2.1 PatientInnen

2.1.1 Patientenkollektiv

Die Daten von 104 PatientInnen aus der SRS-Datenbank der kinderendokrinologischen Hochschulambulanz der Kinderklinik der Universitätsklinik Tübingen gingen in die Studie ein. Die Zeitspanne, in der die PatientInnen in unserer Klinik vorstellig waren, erstreckte sich von 1991 bis 2016. Im Schnitt waren die PatientInnen 10,9 Jahre ($\pm 7,4$ J.) in unserer Sprechstunde in Behandlung.

Das Initialkollektiv bestand aus 56 Jungen und 48 Mädchen, die mit der Diagnose Silver-Russell-Syndrom diagnostiziert, kontrolliert, untersucht und ggf. behandelt wurden. Folgende PatientInnen wurden aus der Studie ausgeschlossen: 14 PatientInnen sind im Verlauf der Studie ausgeschieden (engl. lost to follow up), 19 PatientInnen waren zum Endzeitpunkt der Datenerhebung im Jahr 2016 nicht in die Adrenarche eingetreten, 3 wurden erst nach Beginn der Adrenarche vorstellig. 6 PatientInnen wurden auf Grund von lückenhafter Dokumentation ausgeschlossen. Somit wurden 62 PatientInnen mit dokumentiertem Alter bei Adrenarche in die Datenauswertung eingeschlossen.

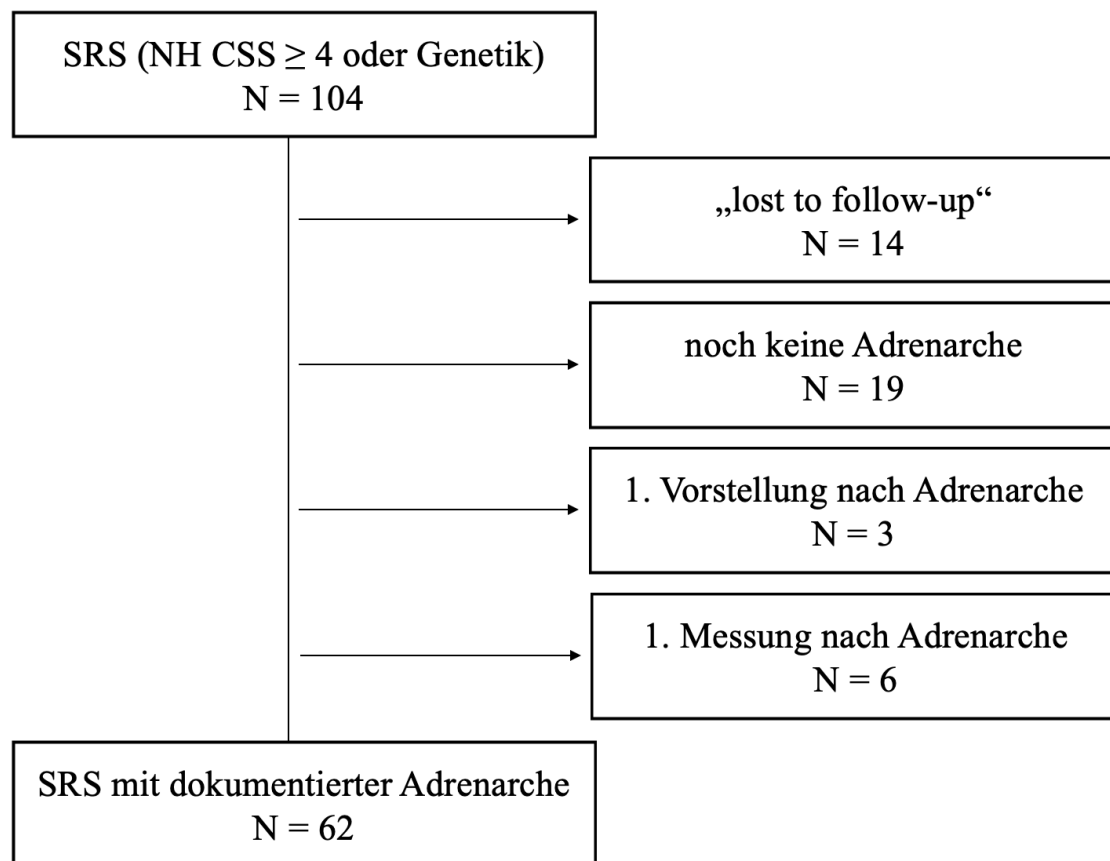


Abb. 4: Übersicht über das Patientenkollektiv (N= Anzahl)

2.1.2 Einschlusskriterien

Der international anerkannte Score von Netchine und Harbinson ([Azzi, Salem et al. 2015](#)) wurde aufgrund seiner Sensitivität und hohem negativen prädiktiven Wert ([Wakeling, Brioude et al. 2017](#)) verwendet, um die PatientInnen in unsere Studie einzuschließen.

Alle 104 PatientInnen hatten entweder mindestens 4 von 6 Kriterien im NH-CSS oder eine (epi-)genetisch nachgewiesene Mutation wie die mat-UPD7 oder die 11p15 LOM, welche für SRS typisch sind.

2.1.3 Ausschlusskriterien

PatientInnen, die weniger als 4 von 6 Kriterien erfüllten und keine nachgewiesene für das SRS typische (epi-)genetische Mutation aufwiesen, wurden ausgeschlossen. Interessanterweise waren es 13 PatientInnen (darunter 5 Kinder mit 3 von 6 Kriterien).

PatientInnen mit einer relativen Mikrozephalie wurden aufgrund dieses für das SRS untypischen Merkmals ausgeschlossen, vgl. auch Kapitel 1.1.4, ([Wakeling, Brioude et al. 2017](#)).

Da der Fokus unserer Studie die Adrenarche bei SRS PatientInnen war, und wir eine verfrühte Adrenarche untersuchen wollten, wurden PatientInnen ausgeschlossen, bei denen aufgrund der klinischen und laborchemischen Angaben keine präzise Zeit der Adrenarche bestimmbar war.

2.2 Methoden

2.2.1 Forschungsfragen und Studienaufbau

Hauptziel der Studie war die exakte Bestimmung des Alters bei Adrenarche bei SRS PatientInnen. Für die Bestimmung des Zeitpunktes wurden retrospektiv auxologische und laborchemische Werte, sowie eine Knochenaltersbestimmung verwendet aus den Akten von PatientInnen aus unserer SRS-Datenbank der kinderendokrिनologischen Ambulanz der Universitätsklinik Tübingen.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen einer vorzeitigen Adrenarche und dem Körperwachstum. Hierfür wurde das dokumentierte Wachstum von SRS-Kindern (mit und ohne vorzeitige oder prämatüre Adrenarche) und die Erwachsenenkörperhöhe analysiert. Darüber hinaus untersuchten wir mit dieser Studie mögliche Auslöser der Adrenarche.

2.2.2 Erhebung der Daten

Alle Daten wurden von einem erfahrenen pädiatrischen Endokrinologen an der Universitätsklinik Tübingen erhoben und in der Patientenakte dokumentiert. Die PatientInnen waren regelmäßig (durchschnittlich alle 6 Monate) im Rahmen einer Sprechstunde

untersucht worden und wurden meist bei klinischem oder laborchemischem Verdacht auf den Beginn der Adrenarche oder Gonadarche engmaschiger (im Abstand von 3 Monaten) kontrolliert.

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv anhand der Patientenakten. In einer Excel-Tabelle (Microsoft Corp., Redmond, WA) wurden die laborchemischen, auxologischen und genetischen Daten zusammengefasst. Es wurden vier Zeitpunkte besonders analysiert: Geburt, Alter von 2 J. (+/- 1 Monat) (entscheidend für NH-CSS), Adrenarche und die Gonadarche.

2.2.3 Geburt

Für die Geburt wurden die Körperlänge, das Körpergewicht, der Kopfumfang und das sog. „gestationale“ Alter, also die Schwangerschaftsdauer erhoben. Die Abweichung zu den durchschnittlichen Werten der Normalbevölkerung (SDS, engl. standard deviation score) wurde nach der Datenbank von Niklasson ([Niklasson, Ericson et al. 1991](#)) errechnet. Die relative Makrozephalie wurde als überproportionalen Kopfumfang im Vergleich zu Körperlänge definiert: mindestens 1,5 SDS-Unterschied.

2.2.4 Im Alter von 2 Jahre (+/- 1 Monat)

Im Alter von 2 Jahren (+/- 1 Monat) wurde die Körperlänge, das Körpergewicht, der Kopfumfang und der BMI bestimmt. Der BMI wurde wie folgt errechnet:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = (\text{Körpergewicht in Kilogramm}) / (\text{Körperhöhe in Meter})^2$$

Körperlänge, Körpergewicht und Kopfumfang im Alter von 2 Jahren wurden mit der Datenbank von Prader ([Prader, Largo et al. 1989](#)) verglichen und in SDS standardisiert.

Der BMI wurde mit der Datenbank von Kromeyer-Hauschild ([Kromeyer-Hauschild, Wabitsch et al. 2001](#)), nach der LMS-Methode nach Cole ([Cole 1988](#), [Cole and Green 1992](#)), in SDS-LMS umgerechnet.

2.2.5 Adrenarche

Bei der Bestimmung des Alters bei der Adrenarche gab es die Herausforderung, dass die Adrenarche ein biochemischer Prozess ist, dessen erste körperliche Manifestationen, wie z. B. das Wachstum von Schamhaaren, erst mindestens 6 Monate später sichtbar werden. Zudem kann das Erkennen von einzelnen nicht pigmentierten Schamhaaren auch für den erfahrenen Pädiater eine Herausforderung darstellen.

Mit dem Ziel klinische Fehleinschätzungen zu vermeiden, wurde für die Bestimmung des Zeitpunktes der Adrenarche zusätzlich zu den auxologischen gängigen Parametern (Körperlänge, Körpergewicht, BMI) und deren standardisierte Werte (SDS-Werte nach Prader (1989) und BMI-LMS nach Kromeyer-Hauschild ([Kromeyer-Hauschild, Wabitsch et al. 2001](#)) die Serumkonzentration von DHEA-S als erstes und Hauptkriterium verwendet, das durch automatisiertes Chemiluminescent ImmunoAssay (CLIA)-System (Immulate, DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim, Deutschland) bestimmt wurde. Eine erstmalig gemessene Serum-Konzentration für DHEA-S der PatientInnen zwischen 500 und 1.500 ng/ml wurde als Kriterien verwendet ([Ibáñez, Dimartino-Nardi et al. 2000](#)). Die Inter-Assay-Präzision, also die Reproduzierbarkeit zwischen an verschiedenen Tagen durchgeführten Assays betrug 8,5%.

Die Pubes-Stadium nach Tanner (PH1-PH5) ([Marshall and Tanner 1969](#), [Marshall and Tanner 1970](#)) wurde ebenso dokumentiert und bei fehlender DHEA-S Wert als Kriterium 2. Ranges der Adrenarche definiert, wenn diese das Stadium PH2 erreichte.

2.2.6 Frühe und prämatüre Adrenarche

Aktuell ist die internationale Definition einer verfrühten Adrenarche das erstmalige Auftreten von Schamhaaren (Stadium PH2) vor dem Alter von 8 Jahren bei Mädchen, und 9 Jahren bei Jungen ([Silverman, Migeon et al. 1952](#), [Ibáñez, Dimartino-Nardi et al. 2000](#), [Voutilainen and Jaaskelainen 2015](#)). Diese Definition ist somit rein klinisch. Da es keine weitere internationale Studie gibt, die eine laborchemische Definition der prämaturen Adrenarche festlegt, wurde diese klinische Definition so übernommen. Parallel zu unserer laborchemischen Definition der Adrenarche wurde die Erhöhung der DHEA-S-

Serumkonzentration über 500 ng/mL vor dem 8. Lebensjahr bei Mädchen und vor dem 9. Lebensjahr bei Jungen als verfrühte Adrenarche definiert.

2.2.7 Gonadarche

Auch die Bestimmung der Gonadarche wird in der Literatur rein klinisch anhand von Hodenvolumen oder Bruststadium (Stadium B2 nach Tanner, ([Wohlfahrt-Veje, Tinggaard et al. 2021](#))) definiert. Um auch für die Bestimmung des Zeitpunktes der Gonadarche eine höhere Validität zu gewährleisten, beschlossen wir, vorrangig laborchemische Parameter als Kriterium 1. Ranges zu definieren.

Für **Jungen** wurde der Zeitpunkt der Gonadarche definiert, wenn folgende laborchemischen Kriterien erfüllt waren (vgl. auch ([Pescovitz, Hench et al. 1988](#))):

- Serum-Testosterone > 19 ng/dL **oder**,
- bei Luteinisierendes Hormon-Releasing Hormon Test (LH-RH-Test), auch Gonadotropin-Releasing Hormon Test (GnRH-Test):
 - maximal LH > 6 mU/L **oder**,
 - Max LH > max FSH oder stimulierter LH/FSH-Quotient>1

Als Kriterium 2. Ranges wurden bei Jungen definiert:

- basale Serum-LH>0,5 IU/L oder,
- Hodenvolumen > 3mL bei Stadium G2 nach Tanner.

Bei **Mädchen** waren Kriterien 1. Ranges definiert als:

- Serum-Östradiol > 10 pg/mL **oder**,
- bei LH-RH-Test:
 - maximal LH > 6 mU/L **oder**,
 - maximal LH > maximal FSH oder stimulierter LH/FSH-Quotient>1.

Bei Patientinnen ohne LH-RH-Test wurde die Gonadarche wie folgt definiert:

- basal Serum-LH>0,4 IU/L **und**

- B2 Bruststadium nach Tanner, gefolgt von B3 Bruststadium bei der darauffolgenden Vorstellung und einem Wachstumsschub.

LH und FSH Serumkonzentrationen wurden mittels ADVIA Centaur XP Chemiluminescent ImmunoAssay bestimmt (Siemens Medical Products, Eschborn, Deutschland). Die Inter-Assay-Präzision war <4% für LH und <8% für FSH.

Die Serum-Testosteron-Konzentration wurde mittels Coat-A-Count Total Testosterone radioimmunassay (Siemens Medical Products) mit einer Inter-Assay-Präzision von 9,3% bestimmt.

Östradiol Serumkonzentrationen wurden mit dem MaiaZen estradiol radioimmunoassay (RIA) von Radim (Pomezia, Italien) bestimmt. Die Inter-Assay-Präzision betrug 11,2%.

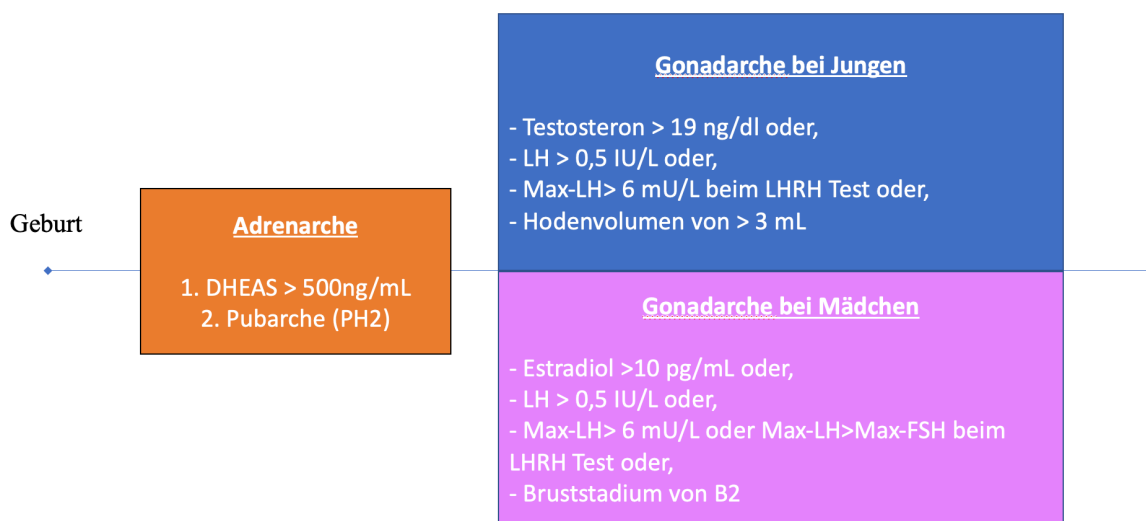


Abb. 5: Übersicht Definition Adrenarche und Gonadarche

2.2.8 Knochenalter

Zusätzlich zu den auxologischen Parameter (Körperhöhe, Körpergewicht und BMI mit ihren standardisierten Werten) wurde das Knochenalter nach dem Atlas von Greulich und Pyle von einem erfahrenen pädiatrischen Endokrinologen bestimmt.

2.2.9 Menarche

Das Alter bei der Menarche wurde bei unseren Patientinnen ebenso dokumentiert.

2.2.10 IGF-1 und IGF-BP3

Als potenzieller Prädiktor der prämaturen Adrenarche wurde die Serumkonzentration von IGF-1 mit einem hauseigenen Radioimmunoassay ([Blum, Albertsson-Wikland et al. 1993](#)) bestimmt, welches eine Inter-Assay-Präzision von 8,9% aufweist. Die IGF-1 Daten wurden mittels der Datenbank von dänischen und deutschen gesunden Kinder standardisiert ([Blum, Albertsson-Wikland et al. 1993](#)). Das IGF-BP-3 wurde ebenfalls mittels eines hauseigenen Radioimmunoassays bestimmt, welcher eine Inter-Assay-Präzision von 10% aufweist ([Blum, Albertsson-Wikland et al. 1993](#)).

2.2.11 Erwachsenenkörperhöhe und familiäre Zielgröße

Als Erwachsenenkörperhöhe wurde die Körperhöhe definiert, die entweder 4 Jahre nach Gonadarche oder bei einem Knochenalter >15 Jahre bei Mädchen bzw. >16 Jahre bei Jungen erreicht wurde oder wenn bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen der gemessenen Körperhöhenunterschied weniger als 4 mm bei einem Zeitintervall ≥ 6 Monate betrug.

Die familiäre Zielgröße wurde als Mittelwert der Körperhöhe beider Eltern mit einer Geschlechts-spezifischen Korrektur (- 6,5 cm für weibliches Geschlecht, + 6,5 cm für männliches Geschlecht) gerechnet. Die Körperhöhe von PatientInnen und deren Eltern wurden mittels eines an die Wand befestigten Stadiometers gemessen.

Die sog. „distance to target height“ wurde als Differenz zwischen der Erwachsenenkörperhöhe als Erwachsener und der familiären Zielgröße berechnet.

2.2.12 Therapie

Die Therapie mit Wachstumshormonen oder die pubertätsbremsende Therapie mit GnRH Agonisten wurde mit Therapiebeginn, Dosis, Dauer und Therapieende dokumentiert.

Eine Behandlung mit rhGH bei Kleinwuchs wurde bei 78 PatientInnen verabreicht. In 58 von 78 Fällen wurde diese Therapie vor Beginn der Adrenarche (DHEA-S-Erhöhung) begonnen. 29 PatientInnen (12 Mädchen) erhielten eine Behandlung gegen die Pubertas praecox mit einem GnRH Analogon.

2.2.13 Insulinresistenz

Bei den mit rhGH behandelten PatientInnen mit einem BMI > 25 kg/m² wurde am Ende der rhGH-Therapie einen Glucose-Toleranz-Test durchgeführt.

2.3 Statistik

Die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde in Kooperation mit dem Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Hierfür wurde die statistische Software JMP 11.0 (SAS Institut, Cary, NC, USA) verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha < 0.05$ festgelegt.

Die Ergebnisse der Daten wurden bei insgesamt kleiner Kohortengröße vorzugsweise durch Mediane und Quartile präsentiert. Die alterskorrigierte Standardabweichungen zur Normalbevölkerung wurden mittels Standard-Deviation-Score (SDS) je nach Alter mit den Datensätzen von Niklasson ([Niklasson, Ericson et al. 1991](#)), Prader ([Prader, Largo et al. 1989](#)), Kromeyer-Hauschild ([Kromeyer-Hauschild, Wabitsch et al. 2001](#)) und Cole ([Cole 1988](#), [Cole and Green 1992](#)) berechnet.

2.3.1 Student t-Test

Um die Charakteristika der Kindergruppe mit prämaturer Adrenarche und die Kindergruppe mit regelrechter Adrenarche zu vergleichen wurde der Student t-Test verwendet.

2.3.2 Spearman´sche Korrelation

Wir benutzten den Spearman´schen Rangkorrelationskoeffizient (Spearman's Rho), um die mögliche Korrelation von folgenden Faktoren mit dem Timing der Adrenarche zu gewichten:

- die Anwesenheit einer (epi)genetischen Mutation (11p15 LOM) versus keine nachgewiesene Mutation
- das Netchine-Harbinson clinical scoring system (NH-CSS): 3 oder 4 Punkte versus 5 oder 6 Punkte
- Geburtsgewicht SDS
- Alter bei rhGH-Behandlung.

2.3.3 Regressionsanalyse

Die Beziehung zwischen dem Alter bei Adrenarche und den möglichen Prädiktoren einer verfrühten Adrenarche (die Art der (epi)genetische Mutation, der NH-CSS, die SDS des Geburtsgewichts, das Alter bei rhGH-Behandlungsbeginn) wurde mittels multipler linearer Regressionsanalyse untersucht.

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Kohorte

Es mussten von unserem Initialkollektiv von 104 Silver-Russell-PatientInnen (56 Jungen und 48 Mädchen) 42 PatientInnen aus folgenden Gründen ausgeschlossen werden: fehlende Daten (14 PatientInnen), Adrenarche noch nicht erreicht (19 PatientInnen), Erstvorstellung nach Adrenarche (3 PatientInnen), eine erste Messung nach der Adrenarche (6 PatientInnen). 62 PatientInnen (34 Jungen und 28 Mädchen) mit dokumentiertem Alter bei der Adrenarche gingen somit in die statistischen Analysen ein.

Die genaue Bestimmung des Alters bei der Pubarche war möglich bei 51 PatientInnen. Die Knochenalterreife bei Adrenarche war bei 42 PatientInnen (18 Jungen und 24 Mädchen) bestimmt worden. Die Gonadarche ließ sich bei 58 Kindern (35 Jungen) bestimmen. Die Erwachsenenkörperhöhe konnte bei 50 PatientInnen ermittelt werden.

Die Charakteristika der Kohorte werden in Tabelle 1 nach Geschlecht getrennt präsentiert.

Die 34 Jungen und die 28 Mädchen hatten einen Medianwert der NH-CSS von 5 Punkten (1. Quartil:4, 3. Quartil:5). 34% der PatientInnen (10 Jungen, 11 Mädchen) hatten eine Hypomethylierung von 11p15, eine maternale uniparentale Disomie (matUPD7) war bei 9,7 % der PatientInnen (2 Jungen und 4 Mädchen) zu sehen und 2 Jungen hatten eine *IGF2*-Mutation (3,2% des Kollektivs). Bei 20 PatientInnen (32,2% des Kollektivs, 11 Jungen) konnte keine (epi)genetische Veränderung nachgewiesen werden. 13 PatientInnen (9 Jungen) wurden nicht genetisch getestet. Damit entspricht unser Patientenkollektiv der in der Literatur angegebenen Verteilung von Ursachen des SRS.

Entsprechend der SRS typischen intrauterinen Wachstumsretardierung zeigten die PatientInnen unserer Kohorte eine reduzierte Geburtslänge von im Median -3,03 SDS (1. Quartil: -4,69, 3. Quartil: -2,34): Die 34 Jungen waren bei Geburt bei -3,08 SDS Körperlänge und die 28 Mädchen bei -3,03 SDS Körperlänge.

Das Geburtsgewicht in unserem Patientenkollektiv war ebenso erwartungsgemäß deutlich erniedrigt bei einem Medianwert von -3,35 SDS (1. Quartil -3,81, 3. Quartil -2,67): Die 34 Jungen hatten ein Geburtsgewicht von -3,20 SDS (1. Quartil -3,76, 3. Quartil -

2,73) und die 28 Mädchen ein Geburtsgewicht von -3,49 SDS (1. Quartil: -3,80, 3. Quartil: -2,59).

Entsprechend der SRS-typischen relativen Makrozephalie hatten die 50 Kindern mit dokumentiertem Kopfumfang bei Geburt einen medianen Kopfumfang von -1,34 SDS (1. Quartil: -2,17, 3. Quartil: -0,39): Die 27 Jungen mit einem Kopfumfang von -1,34 SDS (1. Quartil: -2,05, 3. Quartil: -0,38), die 23 Mädchen mit einem Kopfumfang von -1,41 SDS (1. Quartil: -2,32, 3. Quartil: 0,43).

Die familiäre Zielgröße der 62 Kindern war im unterem Normbereich bei -0,15 SDS (1. Quartil: -0,40, 3. Quartil: 0,20). Dabei waren die Jungen im Median bei -0,20 SDS familiäre Zielgröße und die Mädchen bei -0,05 SDS familiäre Zielgröße. Diese für die Gesamtbevölkerung normale familiäre Zielgröße der Kohorte schließt einen hereditären konstitutionellen Kleinwuchs als Differentialdiagnose zu SRS aus. Damit ist unser Patientenkollektiv für das SRS repräsentativ.

Die erste Vorstellung erfolgte im Median mit 3,0 Jahren (1. Quartil: 1,5 J., 3. Quartil: 4,0 J.), dabei waren die 34 Jungen 2,7 Jahre alt (1. Quartil: 1,7 J., 3. Quartil: 3,0 J) und die 28 Mädchen 3,2 Jahre alt (1. Quartil: 1,3 J., 3. Quartil: 3,7 J.). Das Knochenalter bei der ersten Vorstellung wurde bei 30 PatientInnen (15 Jungen) dokumentiert und war bei der ersten Vorstellung 1 Jahr niedriger als das chronologische Alter. Im Median war das Knochenalter 2,0 Jahre (1. Quartil: 1,50 J. 3. Quartil: 3,0 J.) für die 30 Kindern. Dabei hatten die 15 Jungen mit dokumentiertem Knochenalter ein Knochenalter bei Erstvorstellung von 2,0 Jahren (1. Quartil: 1,5 J., 3. Quartil: 3,0 J.) und Mädchen von 2,3 Jahren (1. Quartil: 2,0 J., 3. Quartil: 3,3 J.). Bei der ersten Vorstellung war die mediane Körperhöhe von den 62 Kindern -3,62 SDS (1. Quartil: -4,85, 3. Quartil: -2,98): dabei waren die 28 Mädchen deskriptiv betrachtet kleiner mit -4,12 SDS Körperhöhe (1. Quartil: -5,21, 3. Quartil: -3,36) als die 34 Jungen mit -3,47 SDS Körperhöhe (1. Quartil -3,93, 3. Quartil: -2,94). Der BMI bei Erstvorstellung war im Median -2,87 SDS_{LMS} (1. Quartil: -4,03, 3. Quartil: -1,85).

Das Alter zu Beginn der rhGH-Therapie war 5,5 Jahre (1. Quartil: 4,4 J., 3. Quartil: 7,8 J.). Das Knochenalter zu Beginn der rhGH-Therapie wurde bei 58 PatientInnen (30 Jungen) dokumentiert und war deutlich unter dem chronologischen Alter mit im Median 3,5

Jahre (1. Quartil: 2,7 J., 3. Quartil 6,3 J.). Das Knochenalter bei den 30 Jungen zu Beginn der rhGH-Therapie deskriptiv betrachtet etwas höher (4,8 Jahre (1. Quartil: 2,8 J., 3. Quartil 7,0 J.) als bei den 28 Mädchen (3,0 Jahre, 1. Quartil: 2,5 J., 3. Quartil 4,3 J.). Die Körperhöhe zu Beginn der rhGH-Therapie bei beiden Geschlechtern war deskriptiv vergleichbar: die 60 Kinder mit dokumentierten auxologischen Maßen hatten eine mediane Körperhöhe von -3,37 SDS Körperhöhe (1. Quartil: -4,24, 3. Quartil: -2,82), dabei -3,16 (1. Quartil -4,10, 3. Quartil -2,79) für die 32 Jungen und -3,58 SDS Körperhöhe (1. Quartil -4,34, 3. Quartil -2,83) für die 28 Mädchen. Auch beim BMI zeigte sich deskriptiv vergleichbare Mediane mit einem Median von -2,21 SDS_{LMS} (1. Quartil: -3,21, 3. Quartil: -0,81) für die 60 Kinder. Dabei hatten die 32 Jungen einen BMI von -2,21 SDS_{LMS} (1. Quartil: -3,29, 3. Quartil: -1,18) und die 28 Mädchen einen BMI von -2,09 SDS_{LMS} (1. Quartil: -2,09, 3. Quartil: -0,50). IGF-I war bei den 60 PatientInnen am Beginn der rhGH-Therapie bei -1,06 SDS (1. Quartil: -2,33, 3. Quartil: 0,02). Nach einem Jahr Behandlung mit rhGH war IGF-I bei den 58 Kindern bei +1,18 SDS (1. Quartil: 0,23, 3. Quartil: 2,12).

	Alle	Jungen	Mädchen
PatientInnen; n	62	34	28
NH Score; n	5 (4; 5)	5 (4; 5)	5 (4; 5)
11p15 / UPD7 / IGF2 / neg / nd; n	21/6/2/20/13	10/2/2/11/9	11/4/0/9/4
Gestationsalter; SSW	38 (36; 40)	38 (36; 39)	39 (37; 40)
Geburtslänge; SDS	-3.03 (-4.69; -2.34)	-3.08 (-3.95; -2.28)	-3.03 (-4.89; -2.36)
Geburtsgewicht; SDS	-3.35 (-3.81; -2.67)	-3.20 (-3.76; -2.73)	-3.49 (-3.80; -2.59)
Kopfumfang bei Geburt; SDS	-1.34 (-2.17; -0.39) (50)	-1.34 (-2.05; -0.38) (27)	-1.41 (-2.32; 0.43) (23)
familiäre Zielgröße; SDS	-0.15 (-0.40; 0.20)	-0.20 (-0.38; 0.10)	-0.05 (-0.63; 0.53)
Alter bei 1. Vorstellung; J.	3.0 (1.5; 4.0)	2.7 (1.7; 4.1)	3.2 (1.3; 3.7)
Knochenalter bei 1. Vorstellung; J.	2.0 (1.50; 3.0) (30)	2.0 (1.5; 3.0) (15)	2.3 (2.0; 3.3) (15)
Körperhöhe bei 1. Vorstellung; SDS	-3.62 (-4.85; -2.98)	-3.47 (-3.93; -2.94)	-4.12 (-5.21; -3.36)
BMI bei 1. Vorstellung; SDS _{LMS}	-2.87 (-4.03; -1.85) (61)	-2.81 (-4.03; -1.85) (33)	-3.18 (-3.99; -1.41)
Alter bei Beginn der rhGH-Therapie; J.	5.5 (4.4; 7.8) (60)	5.8 (4.6; 8.8) (32)	5.4 (4.1; 6.1)
Knochenalter bei Beginn der rhGH-Therapie; J.	3.5 (2.7; 6.3) (58)	4.8 (2.8; 7.0) (30)	3.0 (2.5; 4.3)
Körperhöhe bei Beginn der rhGH-Therapie; SDS	-3.37 (-4.24; -2.82) (60)	-3.16 (-4.10; -2.79) (32)	-3.58 (-4.34; -2.83) (28)
BMI bei Beginn der rhGH-Therapie; SDS _{LMS}	-2.21 (-3.21; -0.81) (60)	-2.21 (-3.29; -1.18) (32)	-2.09 (-2.92; -0.50) (28)
IGF-1 bei Beginn der rhGH-Therapie; SDS	-1.06 (-2.33; 0.02) (60)	-1.37 (-2.58; -0.68) (32)	-0.45 (-1.72; 0.20) (28)
IGF-1 1 J nach Beginn der rhGH-Therapie; SDS	1.18 (0.23; 2.12) (58)	0.72 (-0.15; 1.84) (31)	1.34 (0.71; 2.49) (27)

Tabelle 1 Charakteristika des Patientenkollektives getrennt nach Geschlecht. Angabe in Median (1. und 3. Quartile). (n) ist bei unvollständiger Datenlage angegeben. Aus Binder, Schweizer et al. 2017.

Abkürzungen: NH-Score (Netchine Harbinson Score); 11p15 (Hypomethylierung des Chromosoms 11p15); UPD (uniparentale Disomie); *IGF2* (Mutation vom Gen *IGF2*, neg. (keine (epi)genetische Mutation); nd (engl. not done, unverständige Datenlage); SSW (Schwangerschaftswoche), SDS (Standard Deviation Score); J. (Jahre); SDS_{LMS} (Standard Deviation Score nach LMS Methode); rhGH (recombinant human Growth Hormone); BW (engl. body weight, Körpergewicht); d (engl. day, Tag); GnRH_a (Gonadotropin-Releasing-Hormone Analoga).

3.2 Alter bei der Adrenarche

3.2.1 Adrenarche

In der von uns untersuchten Kohorte von 62 PatientInnen (34 Jungen) zeigten sich folgende Ergebnisse (siehe Tabelle 1, Abbildung 6a und Abbildung 6b): Die 34 männlichen Patienten erreichten die Adrenarche im Median mit 9,2 Jahre (Min.: 2,3 J., 1. Quartil: 7,6 J., 3. Quartil: 10,9 J., Max.: 13,8 J.) und die 28 weiblichen PatientInnen mit 8,1 Jahre (Min.: 5,3 J., 1. Quartil: 6,6 J., 3. Quartil: 10,1 J., Max.: 13,2 J.).

Adrenarche Alter

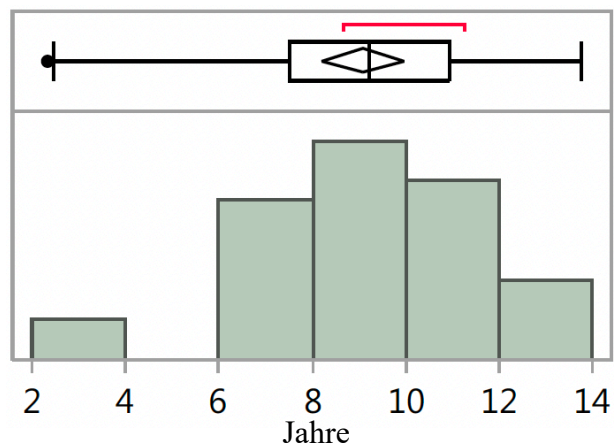


Abb. 6a: Übersicht über das Alter bei der Adrenarche (Jungen), siehe auch Tabelle 2

Adrenarche Alter

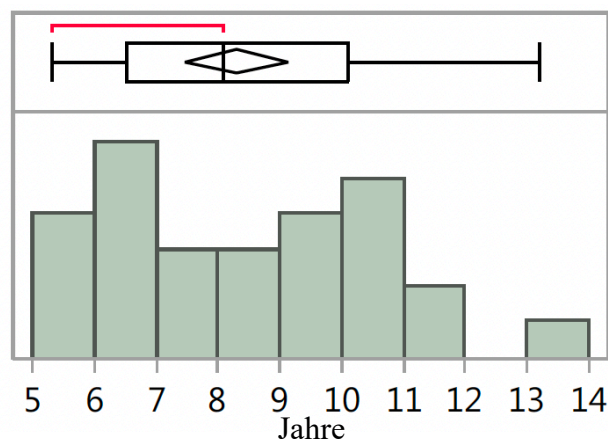


Abb. 6b: Übersicht über das Alter bei der Adrenarche (Mädchen), siehe auch Tabelle 2

3.2.2 Pubarche und prämatüre Adrenarche

Die genaue Bestimmung des Alters bei der Pubarche (Stadium PH 2) war möglich bei 51 PatientInnen. Das Medianalter bei der Pubarche bei den 27 Jungen war 11,7 Jahre (1. Quartil: 10,7 J., 3. Quartil: 12,8 J.) und 9,8 J. bei den 24 Mädchen (1. Quartil: 8,3 J., 3. Quartil: 10,8 J.). Der Medianabstand zwischen Adrenarche und Pubarche war 1,7 Jahren bei Jungen und 2,4 J. bei den Mädchen (36 longitudinale Beobachtungen).

Eine (klinisch definierte) prämatüre Adrenarche (PH2 vor dem 8. Lebensjahr bei Jungen und vor dem 7. Lebensjahr bei Mädchen) wurde bei 4 Jungen und 4 Mädchen dokumentiert, was 13% der PatientInnen entspricht.

3.2.3 Gonadarche

Eine Gonadarche konnte bei 58 Kindern (35 Jungen) bestimmt werden: Im Median sind die männlichen SRS-Patienten mit 11,8 Jahren (Quartile: 6,9 J. -14,2 J.) und weiblichen mit 10,2 Jahre (Quartile: 8,6 J. - 14,5 J.) in die Gonadarche eingetreten. Eine Pubertas praecox fand nur bei einem von 67 PatientInnen statt, wobei die Gonadarche sich bei 9 PatientInnen nicht bestimmen ließ. Eine genaue Altersbestimmung der Gonadarche war bei 9 PatientInnen nicht möglich.

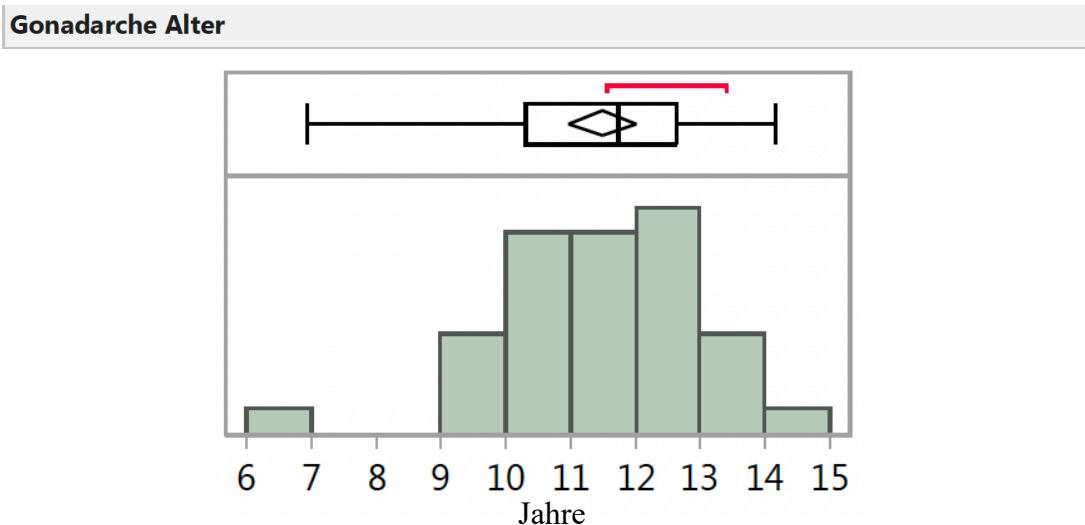


Abb. 7a: Übersicht über die Verteilung des Alters bei der Gonadarche (Jungen), siehe auch Tabelle 2.

Gonadarche Alter

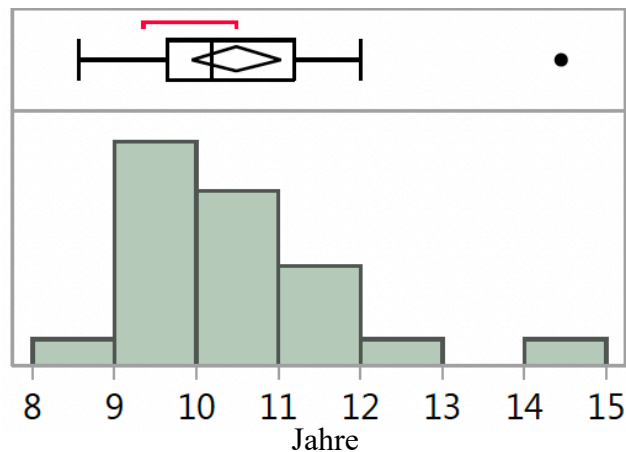


Abb. 7b: Übersicht über die Verteilung des Alters bei der Gonadarche (Mädchen), siehe auch Tabelle 2

Tabelle 2 fasst die wichtigsten Charakteristika und klinischen Parameter unseres Patientenkollektives von der Adrenarche bis zum Erwachsenenalter zusammen.

	Alle	Jungen	Mädchen
PatientInnen; n	62	34	28
Alter bei Adrenarche; J.	8.7 (7.0; 10.5)	9.2 (7.6; 10.9)	8.1 (6.6; 10.1)
Knochenalter bei Adrenarche; J.	8.0 (5.8; 10.0) (53)	8.3 (7.0; 10.0) (26)	6.8 (5.6; 9.5) (27)
Alter bei Pubarche; J.	11.2 (10.5; 12.2) (51)	11.7 (10.7; 12.8) (27)	9.8 (8.3; 10.8) (24)
Alter bei Gonadarche; J.	11.3 (10.0; 12.2) (51)	11.9 (11.3; 12.8) (28)	10.2 (9.7; 11.1) (23)
Knochenalter bei Gonadarche; J.	11.0 (10.0; 12.5) (48)	11.8 (11.0; 12.5) (28)	10.0 (9.5; 10.5) (20)
rhGH-Dosis; $\mu\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{BW}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$	51 (44; 60) (58)	52 (44; 59) (30)	50.0 (44; 60) (28)
Dauer der rhGH-Therapie; J.	7.2 (3.9; 10.2) (52)	7.9 (4.5; 10.2) (26)	6.9 (3.9; 9.7) (26)
GnRHa Therapie: Ja / Nein; n	23 / 39	11/23	12/16
Erwachsenenkörperhöhe; SDS	-2.17 (-2.95; -1.33) (43)	-1.80 (-2.45; -1.09) (24)	-2.37 (-3.25; -2.08) (19)
Erwachsene-BMI; SDS_{LMS}	-0.94 (-2.35; -0.08)	-1.34 (-2.37; -0.37)	-0.39 (-2.21; 0.35) (18)
familiäre Zielgröße; SDS	-0.15 (-0.40; 0.20)	-0.20 (-0.38; 0.10)	-0.05 (-0.63; 0.53)

Tabelle 2 Charakteristika des Patientenkollektives ab dem Alter der Adrenarche getrennt durch Geschlecht. Angabe in Median (1. und 3. Quartile). (n) ist bei unvollständiger Datenlage angegeben. Aus Binder, Schweizer et al. 2017.

Abkürzungen: NH-Score (Netchine Harbinson Score); 11p15 (Hypomethylierung des Chromosoms 11p15); UPD (uniparentale Disomie); *IGF2* (Mutation vom Gen *IGF2*, neg. (keine (epi)genetische Mutation); nd (engl. not done, unverständige Datenlage); SSW (Schwangerschaftswoche), SDS (Standard Deviation Score); J. (Jahre); SDS_{LMS} (Standard Deviation Score nach LMS Methode); rhGH (recombinant human Growth Hormone); BW (engl. body weight, Körpergewicht); d (engl. day, Tag); GnRHa (Gonadotropin-Releasing-Hormone Analoga)

3.3 Prädiktoren vom Adrenarche-Alter

Ein weiterer Fokus unserer Arbeit war die Frage, ob es Prädiktoren für eine prä-mature Adrenarche gibt. Tabelle 3 vergleicht klinische, laborchemische und (epi-)genetische Charakteristika von PatientInnen unserer Kohorte mit und ohne verfrühter Adrenarche (entsprechend der Definition der prä-maturen Adrenarche bei klinischer und laborchemischer Adrenarche vor dem 8. Lebensjahr bei Mädchen und vor dem 9. Lebensjahr bei Jungen, siehe oben).

3.3.1 Prädiktoren des Adrenarchealters bei der Geburt

Ein signifikant niedrigeres Geburtsgewicht hatten männlichen Patienten mit verfrühter Adrenarche im Vergleich zu männlichen Patienten mit normaler Adrenarche ($p < 0,01$). Bei Mädchen zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Geburtsgewicht.

Interessanterweise korreliert das Geburtsgewicht SDS bei Jungen stärker mit dem Alter bei Gonadarche als mit dem Alter bei Adrenarche ($\rho = 0,57$, $P = 0,0003$ gegen $\rho = 0,38$, $P = 0,027$).

Weitere Faktoren wie die Schwangerschaftsdauer, der Geburtslängen-SDS, der Kopfumfang-SDS und der Grad an relativer Makrozephalie bei der Geburt zeigten keine signifikante Korrelation mit dem Alter bei Adrenarche.

3.3.2 Prädiktor des Adrenarchealters in Bezug auf die rhGH-Therapie

Männlichen Patienten mit prä-maturer Adrenarche hatten ein niedriges Alter zu Beginn der rhGH-Therapie ($p < 0,01$). Darüber hinaus korrelierte generell das Alter bei

rhGH-Therapiebeginn bei beiden Geschlechtern mit dem Alter bei Adrenarche sowohl bei Jungen ($\rho=0,66$, $P=0,0006$ siehe Abbildung 8a.), als auch bei Mädchen ($\rho=0,42$, $P=0,036$, siehe Abbildung 8b). Die Dauer der rhGH-Therapie war signifikant höher bei Mädchen mit prämaturer Adrenarche im Vergleich zu denen mit normaler Adrenarche ($p<0,01$, siehe Tabelle 3).

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem Beginn der rhGH-Therapie und dem SRS-Score nachgewiesen werden ($P=0,10$).

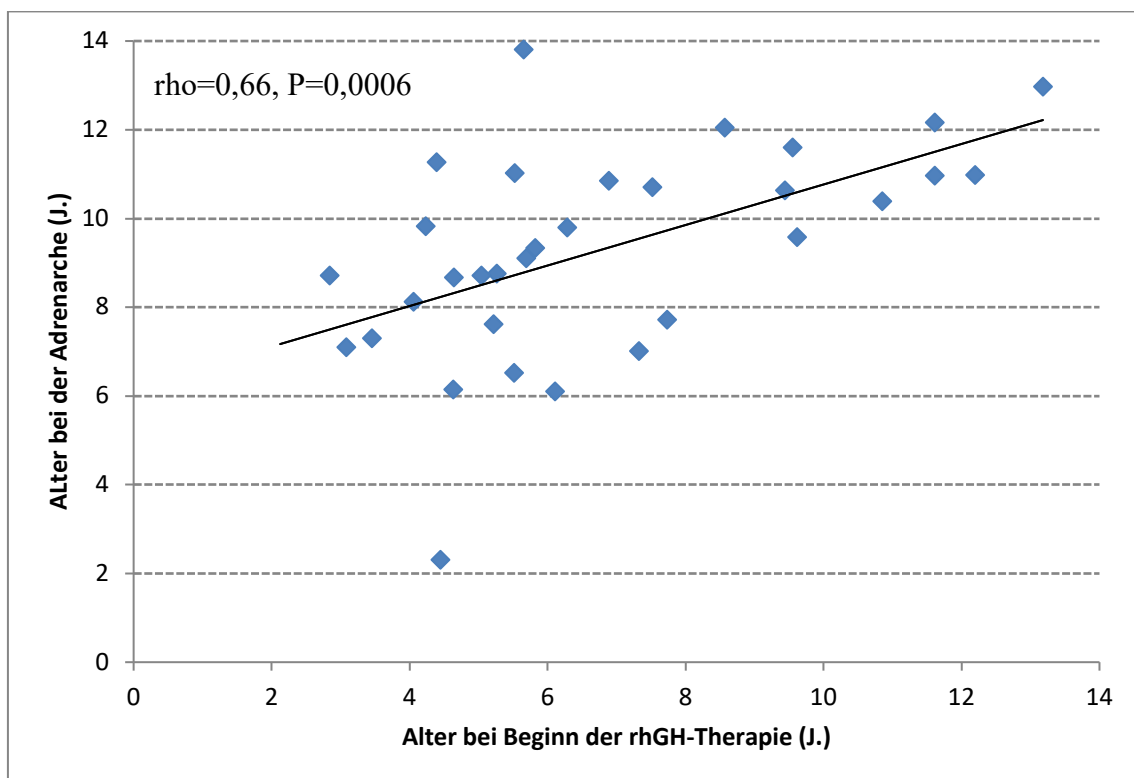


Abb. 8a. Alter bei Beginn der rhGH-Therapie versus Alter bei Adrenarche (Jungen)

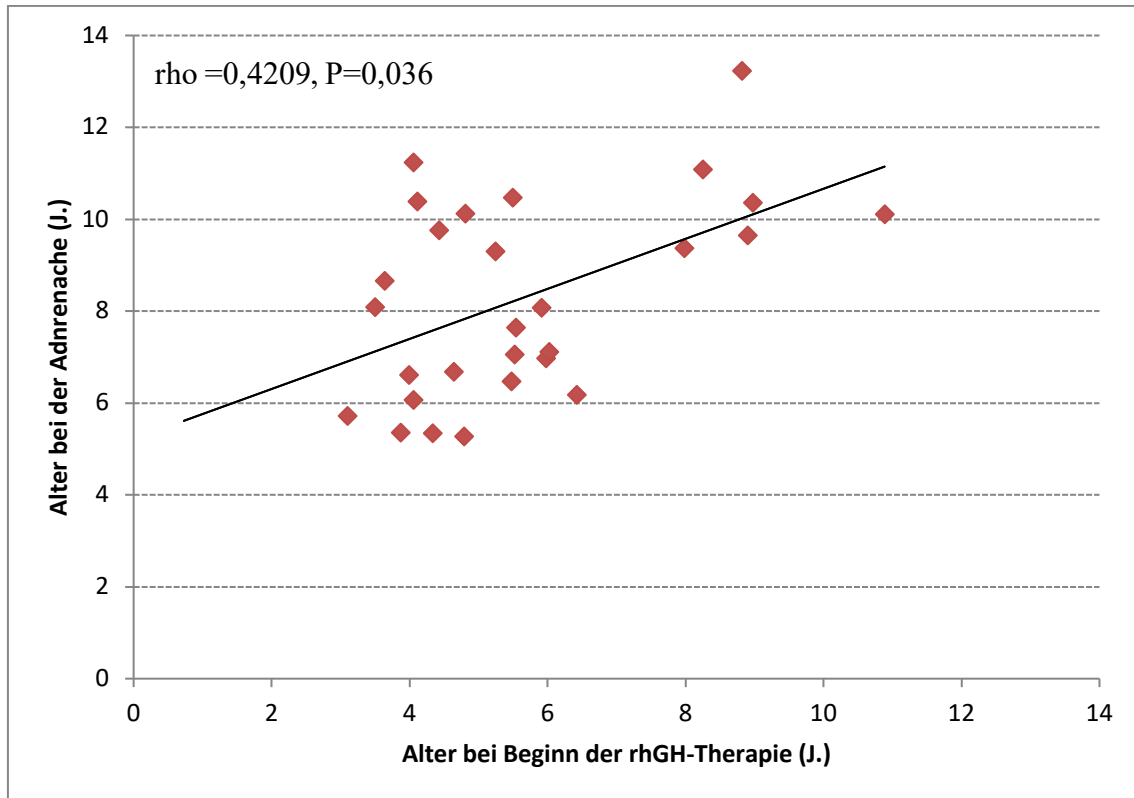


Abb. 8b. Alter bei Beginn der rhGH-Therapie versus Alter bei Adrenarche (Mädchen)

3.3.3 Prädiktoren bei der Adrenarche

Ein signifikant niedrigeres Knochenalter bei der Adrenarche hatten sowohl männlichen als auch weiblichen PatientInnen mit verfrühter Adrenarche im Vergleich zu PatientInnen mit normaler Adrenarche. ($p < 0,001$, siehe Tabelle 3).

3.3.4 Prädiktoren bei der Gonadarche

Bei männlichen Patienten war ein signifikanter Zusammenhang zwischen der prä-maturen Adrenarche und sowohl dem niedrigen Alter bei der Gonadarche ($\rho = 0,687$, $P < 0,001$) als auch der größeren Körperhöhe bei der Gonadarche ($p = 0,018$) zu sehen. Ein vergleichbarer Gruppenunterschied konnte statistisch bei den weiblichen Patientinnen nicht nachgewiesen werden ($p = 0,47$, siehe Tabelle 3).

3.3.5 Prädiktor IGF-1 Serumkonzentration

Die IGF-1 SDS Serumkonzentration wurde beim Alter von 6 Jahren bei PatientInnen und 1 Jahr nach dem rhGH-Behandlungsbeginn analysiert und zeigte keine statistisch signifikante Beziehung zum Adrenarche-Zeitpunkt.

3.3.6 Auxologische und radiologische Prädiktoren der Adrenarche

Eine Beschleunigung der Knochenreifung um knapp ein Jahr binnen 2 Jahren Beobachtungszeit unmittelbar vor der Adrenarche konnte festgestellt werden. So war der Medianwert dieser Beschleunigung 1,39 Jahr pro Kalenderjahr (Min: 0,9 J., 1. Quartil: 1,01 J., 3. Quartil: 1,76 J., Max: 2,77 J.) bei 18 Jungen und 1,52 Jahr pro Kalenderjahr (Min: 0 J., 1. Quartil: 0,67 J., 3. Quartil: 1,83 J., Max: 2,51 J.) bei 24 Mädchen.

Zeitgleich war in den 2 Jahren unmittelbar vor Adrenarche eine mediane Zunahme der Körperhöhe von 0,58 SDS bei Jungen (Min: -0,34 SDS, 1. Quartil: 0,07 SDS, 3. Quartil: 0,86 SDS, Max: +1,84 SDS, N=29) und 0,63 SDS bei Mädchen (Min: -0,11 SDS, 1. Quartil: 0,45 SDS, 3. Quartil: 1,01 SDS, Max: +1,58 SDS, N=28) nachweisbar.

Hingegen waren die Veränderungen des BMI vergleichsweise deutlich milder: die Jungen erhöhten ihren BMI-SDS_{LMS} um einen Medianwert von +0,22 (Min: -1,21, 1. Quartil: -0,18, 3. Quartil: 0,77, Max: +2,56, N=29). Die Medianwert der Mädchen erhöhte sich um +0,16 SDS_{LMS} (Min: -1,9, 1. Quartil: -0,34, 3. Quartil: 0,68, Max, +3,16, N=28).

Die Zeitspanne zwischen dem Alter des rhGH-Behandlungsbeginns und der Adrenarche war oft geringer als 2 Jahre. Daher wurde der Zusammenhang zwischen der Wachstumsgeschwindigkeit und der rhGH-Behandlung für PatientInnen, welche die Adrenarche nach rhGH-Behandlungsbeginn hatten, analysiert: Es zeigte sich, dass die Wachstumsgeschwindigkeit mit dem Intervall zu Beginn der rhGH-Behandlung für beide Geschlechter invers korrelierte (Jungen: $\rho=-0,38$, $P=0,075$ und Mädchen $\rho=-0,50$, $P=0,0094$). In anderen Worten wuchsen die Kinder am schnellsten unmittelbar nach Beginn der rhGH-Therapie und im Verlauf nahm die Wachstumsgeschwindigkeit ab.

Adrenarche	Jungen		Mädchen	
	prämaturo	normal	prämaturo	normal
PatientInnen; n	16	18	13	15
NH Score; n	5 (4;6)	5 (4;5)	5 (4;5)	4 (4;6)
11p15 / UPD7 / IGF2 / neg / nd; n	5/2/0/4/5	5/0/2/7/4	7/2/0/3/1	4/2/0/6/3
Gestationsalter; SSW	38 (37;39)	39 (35; 40)	38 (37; 39)	39 (37; 40)
Geburtslänge; SDS	-3.43 (-4.11; -2.33)	-2.86 (-3.83; -2.33)	-3.11 (-4.66; -2.37)	-2.94 (-4.92; -2.32)
Geburstgewicht; SDS	-3.72 (-4.29; -3.18) ^a	-2.86 (-3.31; -2.56)	-3.52 (-3.72; -2.39)	-3.19 (-3.80; -2.69)
Kopfumfang bei Geburt; SDS	-1.47 (-2.04; -0.94) (14)	-0.55 (-2.04; 0.36) (13)	-1.10 (-1.63; -0.10) (11)	-1.80 (-2.48; -0.91) (12)
familiäre Zielgröße; SDS	-0.05 (-0.20; 0.23)	-0.20 (-0.50; -0.03)	-0.20 (-0.40; 0.20)	0.00 (-0.75; 0.80)
Alter bei 1. Vorstellung; J.	2.3 (1.4; 2.7)	3.8 (2.5; 6.0)	3.5 (1.3; 3.7)	3.0 (1.5; 3.8)
Körperhöhe bei 1. Vorstellung; SDS	-3.42 (-3.86; -2.82)	-3.52 (-4.23; -2.97)	-4.56 (-5.21; -3.77)	-3.54 (-5.04; -2.78)
Alter bei rhGH-Beginn; J.	4.8 (4.2; 5.5) ^a (14)	8.0 (5.7; 10.5)	4.8 (4.1; 5.5)	5.5 (4.3; 8.5)
Knochenalter bei rhGH-Beginn; J	3.5 (2.9; 5.0) (12)	6.2 (2.9; 8.5)	3.0 (2.5; 4.1)	3.0 (2.8; 6.0)
Körperhöhe bei rhGH-Beginn; SDS	-3.02 (-3.93; -2.58) (14)	-3.39 (-4.10; -2.88)	-3.67 (-4.51; -3.31)	-3.24 (-4.13; -2.77)
BMI bei rhGH-Beginn; SDS _{LMS}	-2.68 (-3.51; -0.85) (14)	-2.19 (-2.99; -1.84)	-2.25 (-2.71; -0.51)	-1.93 (-3.32; -0.59)
IGF-1 bei rhGH-Beginn; SDS	-1.28 (-1.73; -0.19) (14)	-1.53 (-2.58; -0.73)	-0.52 (-1.54; -0.36)	-0.25 (-1.94; 0.35)
IGF-1 1 J. nach rhGH-Beginn; SDS	1.36 (0.14; 2.03) (14)	0.43 (-0.24; 1.44) (17)	1.42 (0.72; 2.48)	1.18 (0.83; 2.33)
Alter bei Adrenarche; J.	7.5 (6.4; 8.7) ^a	10.9 (10.0; 11.5)	6.5 (5.7; 7.0) ^a	10.1 (9.3; 10.4)
Knochenalter bei Adrenarche, J.	7.0 (5.3; 7.5) ^a (11)	10.0 (8.5; 10.0) (15)	5.5 (3.8; 5.8) ^a	9.5 (8.6; 10.0) (14)
Körperhöhe bei Adrenarche; SDS	-2.19 (-3.01; -1.46)	-2.45 (-2.98; -1.70)	-2.61 (-3.46; -2.11)	-2.20 (-2.73; -1.63)
Alter bei Pubarche; J.	10.3 (9.4; 11.0) ^a (11)	12.7 (11.7; 13.5) (16)	8.2 (7.6; 8.9) ^a (12)	10.6 (10.2; 11.7) (12)
Alter bei Gonadarche; J.	10.7 (10.0; 11.7) ^a (12)	12.6 (12.0; 13.2) (16)	10.0 (9.7; 10.8) (10)	10.5 (9.8; 11.2) (13)
Knochenalter bei Gonadarche; J.	12.0 (10.9; 12.6) (12)	11.8 (11.4; 12.5) (16)	10.0 (9.5; 10.5) (9)	10.0 (10.0; 10.5) (11)
Körperhöhe bei Gonadarche; SDS	-0.86 (-1.74; -0.20) ^b (12)	-1.97 (-2.51; -1.18) (16)	-1.52 (-2.61; -0.59) (10)	-1.71 (-2.69; -0.95) (13)
rhGH-Dosis; µg·kg BW ⁻¹ ·d ⁻¹	48 (42; 60) (14)	53.0 (46; 57) (16)	50 (44; 61)	52 (45; 59)
Dauer rhGH-Therapie; J.	7.1 (2.9; 9.1) (10)	9.1 (5.9; 10.7) (16)	8.0 (3.9; 10.1) ^a (12)	4.5 (3.9; 8.4) (14)
GnRHa-Therapie: Ja / Nein; n	5/11	6/12	4/9	8/7
Erwachsenenkörperhöhe; SDS	-2.00 (-2.26;-1.48) (8)	-1.51 (-3.11;-1.09) (16)	-2.14 (-2.92;-2.09) (8)	-2.73 (-3.25;-2.16) (11)
Erwachsene- BMI; SDS _{LMS}	-0.48 (-2.23; 0.16) (8)	-1.52 (-2.57;-0.84) (16)	-0.46 (-2.12;-0.01) (7)	-0.31 (-2.10; 0.48) (11)

^ap<0,01 (prämaturo versus normal)

^bp=0,018 (prämaturo versus normal)

Tabelle 3 Charakteristika von PatientInnen mit prämaturoer versus normaler

Adrenarche. Angegeben sind die Medianwerte (1. und 3. Quartile). (n) ist bei unvollständigen Datenlagen angegeben. Bei beiden Geschlechtern. Aus Binder, Schweizer et al. 2017.

Abkürzungen: NH-Score (Netchine Harbinson Score); 11p15 (Hypomethylierung des Chromosoms 11p15); UPD (uniparentale Disomie); *IGF2* (Mutation vom Gen *IGF2*, neg. (keine (epi)genetische Mutation); nd (engl. not done, unverständige Datenlage); SSW (Schwangerschaftswoche), SDS (Standard Deviation Score); J. (Jahre); SDS_{LMS} (Standard Deviation Score nach LMS Methode); rhGH (recombinant human Growth Hormone); BW (engl. body weight, Körpergewicht); d (engl. day, Tag); GnRH_a (Gonadotropin-Releasing-Hormone Analoga)

3.3.7 Korrelation mit NH-CSS und Geburtsgewicht

Interessanterweise zeigte eine Analyse des NH-CSS mit niedrigem Score (Punktzahl 3 oder 4 von 6, insgesamt 27 PatientInnen) versus hohem Score (Punktzahl 5 oder 6 von 6, 35 PatientInnen) keine signifikante Assoziation mit dem Alter bei der Adrenarche ($p=0,236$ bei Mädchen und $p=0,972$ bei Jungen).

Das Geburtsgewicht SDS korreliert moderat mit dem Alter bei Adrenarche bei Jungen ($\rho=0,380$, $P=0,027$) und zeigt keine statistisch signifikante Korrelation bei Mädchen ($\rho=0,105$, $P=0,60$).

3.3.8 Genotypen

Die PatientInnen mit genetisch nachgewiesenem SRS hatten ein niedrigeres Alter bei Adrenarche gegenüber den nur klinisch diagnostizierten PatientInnen:

- Jungen mit 11p15 LOM Genotyp hatten ein Medianalter bei der Adrenarche von 8,4 J. (Min: 6,1 J., 1. Quartil: 6,4 J., 3. Quartil: 10,7 J., Max: 13,8 J., $N=10$) und mit matUPD(7) Genotyp ein Medianalter von 8,4 J. (Min.=1. Quartil: 8,1 J., 3. Quartil=Max.: 8,7 J., $N=2$) gegenüber 9,7 J. (Min.: 2,31 J., 1. Quartil: 8,7 J., 3. Quartil: 11,0 J., Max.: 12,2 J., $N=12$) für die nur klinisch diagnostizierten Jungen.

- Mädchen mit 11p15 LOM hatten ein Medianalter von 6,7 J. (Min: 5,3 J., 1. Quartil: 5,7 J., 3. Quartil: 8,7 J., Max: 10,1 J., $N=11$), mit matUPD(7) von 8,2 J. (Min: 7,1 J., 1. Quartil: 7,1 J., 3. Quartil: 10,1 J., Max: 10,4 J., $N=4$) und Mädchen mit nur klinischer Diagnose von 9,8 J. (Min: 5,28 J., 1. Quartil: 6,7 J., 3. Quartil: 10,8 J., Max: 11,2 J., $N=9$).

In unserer Kohorte von 28 Mädchen zeigte es sich ein früheres Auftreten der Adrenarche bei 11 Mädchen mit genetisch gesicherter 11p15 LOM (Medianalter 6,7 J.) gegenüber klinisch gestelltem SRS bei 9 Patientinnen (Medianalter 9,8 J.). Dieses war statistisch nicht signifikant ($p=0,342$).

3.3.9 Alter bei rhGH-Therapie als stärkster Prädiktor

Um den stärksten Prädiktor der abhängigen Variable „Alter bei der Adrenarche“ festzustellen, wurde eine multivariate Regressionsanalyse (siehe Tabelle 4) von mit rhGH behandelten 28 Mädchen und 32 Jungen durchgeführt. Dabei wurden die im Gruppenvergleich sich statistisch signifikant unterscheidenden Variablen „Alter bei rhGH-Beginn“ und „Geburtsgewicht SDS“, sowie den statistisch zwar im Gruppenvergleich nicht signifikant unterschiedlichen, aber dennoch klinisch relevanten NH-CSS als unabhängigen Parameter verglichen. Der stärkste Prädiktor des Alters der Adrenarche war das Alter zu rhGH-Therapiebeginn ist.

	Prädiktor	Regressionskoeffizient	95% Konfidenzintervall	P
Jungen	Alter bei rhGH Beginn	0,42	0,16 bis 0,67	0,002
	NH-CSS	-0,42	-1,16 bis 0,31	0,248
	Geburtsgewicht	0,89	0,05 bis 1,72	0,038
Mädchen	Alter bei rhGH Beginn	0,55	0,1 bis 1,0	0,020
	NH-CSS	-0,03	-0,99 bis 0,93	0,950
	Geburtsgewicht	0,25	-0,46 bis 0,97	0,472

Tabelle 4 Multiple lineare Regressionsanalyse von 3 unabhängigen Parameter zu Vorhersage des Alter bei der Adrenarche, getrennt nach Geschlecht. Aus Binder, Schweizer et al. 2017.

Abkürzungen: NH-CSS (Netchine-Harbinson Clinical Scoring System); rhGH (recombinant human Growth Hormone)

3.4 Folgen der verfrühten Adrenarche

Eine weitere Forschungsfrage war, welche möglichen Konsequenzen die verfrühte Adrenarche haben kann.

3.4.1 Alter bei Adrenarche und Alter bei Gonadarche

Die Beziehung zwischen Adrenarche und Gonadarche wurde mittels Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizient untersucht. Es zeigte sich eine starke Korrelation zwischen dem Alter bei Adrenarche und dem Alter bei Gonadarche bei den männlichen Patienten (siehe Abbildung 9a; $\rho=0,687$, $P<0,0001$). Vergleichbar statistisch signifikante Ergebnisse konnten bei Mädchen nicht beobachtet werden (siehe Abbildung 9b; $\rho=0,214$, $P=0,326$).

Der einzige Junge mit Pubertas praecox hatte auch die am frühesten aufgetretene Adrenarche im Alter von 2,3 Jahren. Ein weiterer Patient, der die Adrenarche bereits mit 2,4 Jahren erreichte, schied aus der Analyse aus, da keine Verlaufsdaten vorlagen.

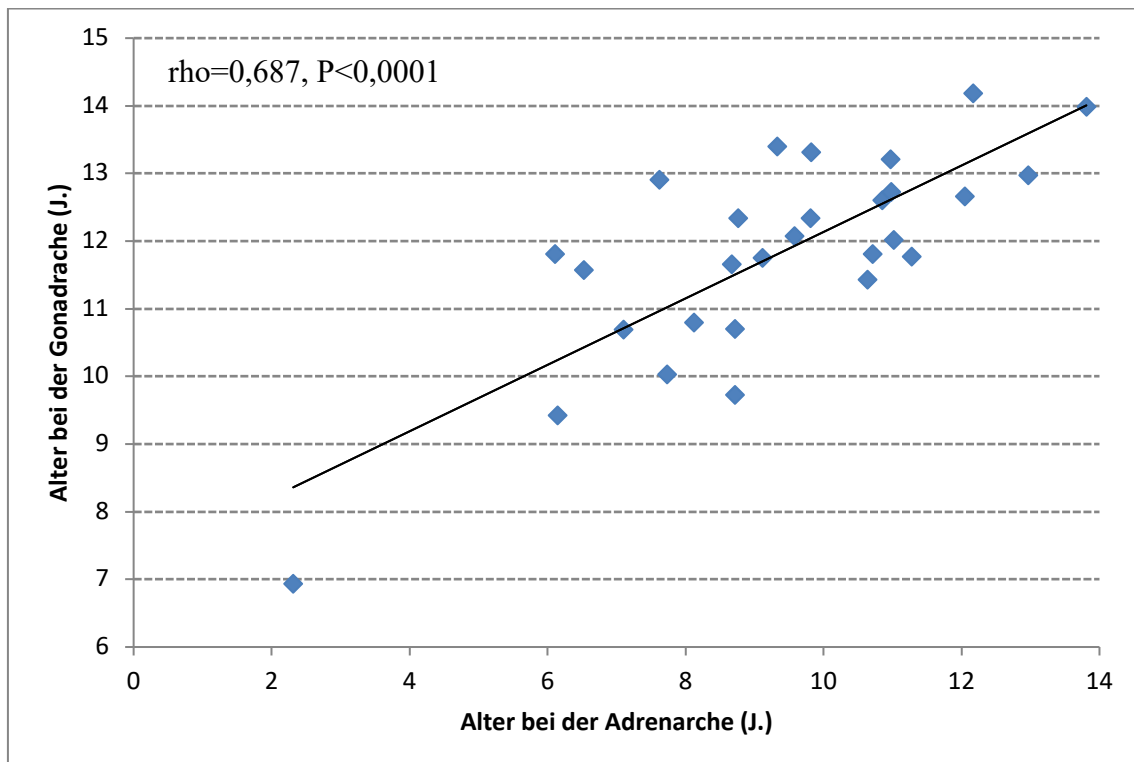


Abb. 9a. Alter bei Adrenarche versus Alter bei Gonadarche (Jungen)

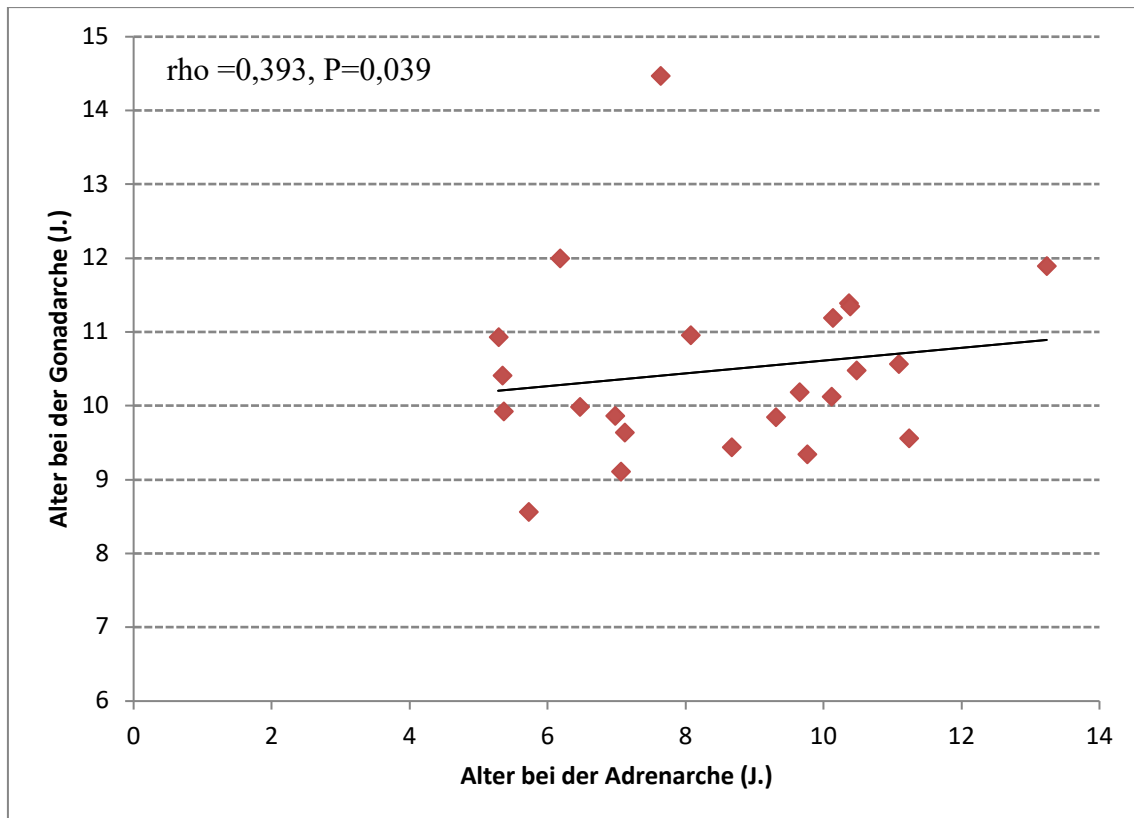


Abb. 9b. Alter bei Adrenarche versus Alter bei Gonadarche (Mädchen)

3.4.2 Alter bei Adrenarche und Wachstum

Eine weitere Fragestellung war, ob das Alter bei der Adrenarche einen Einfluss auf die auxologischen Parameter in den 2 Jahren nach der Adrenarche hat.

Eine Beschleunigung des Knochenalters von knapp einem Jahr binnen 2 Jahren konnte ebenso unmittelbar nach der Adrenarche festgestellt werden. So war der Mittelwert dieser Beschleunigung 1,40 (SD +/- 0,14) bei 16 Jungen und 1,26 (SD +/- 0,12) bei 22 Mädchen zu messen.

Zeitgleich zeigte sich eine Körperhöhenzunahme im Mittelwert von 0,53 SDS (SD +/- 0,44 SDS) bei Jungen (N=36) und 0,54 SDS (SD +/- 0,47 SDS) bei Mädchen (N=30) in den 2 Jahren nach der Adrenarche.

Die Veränderungen des BMI war, ähnlich zum 2-jährigen präadrenarchalen Zeitraum, vergleichsweise deutlich kleiner als für Körperhöhe- und Knochenalterzunahme:

die Jungen erhöhten ihren BMI-SDS_{LMS} um einen Mittelwert von +0,49 SDS_{LMS} (SD +/- 0,62, N=35). Die Medianwert der Mädchen erhöhte sich um +0,39 SDS_{LMS} (SD +/- 0,55, N=30).

Eine Prüfung mittels Spearman'schen Korrelationskoeffizient wurde durchgeführt und zeigte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Alter bei der Adrenarche und den Veränderungen in Knochenalter, Körperhöhe SDS und BMI-SDS_{LMS} im postadrenarchalen Zeitraum von 2 Jahren.

Demgegenüber waren die Veränderungen des bei der Körperhöhe SDS nach der Adrenarche bei den Mädchen stark mit dem Intervall zum rhGH-Beginn invers korreliert ($\rho = -0,73$, $P < 0,001$).

3.4.3 Alter bei Adrenarche und Erwachsenenkörperhöhe

Interessanterweise war keine statistisch relevante Korrelation bei beiden Geschlechtern zwischen dem Alter bei der Adrenarche und

- der Erwachsenenkörperhöhe (Jungen: $\rho = -0,215$, $P = 0,31$ (N=24); Mädchen: $\rho = -0,149$, $P = 0,54$, N=19)
- der „distance to target height“ (Jungen: $\rho = 0,037$, $P = 0,86$, N=24); Mädchen: $\rho = -0,005$, $P = 0,98$, N=19) und
- der Zunahme von Körperhöhe SDS während der rhGH-Behandlung (Jungen: $\rho = 0,069$, $P = 0,75$, N=24; Mädchen: $\rho = -0,268$, $P = 0,27$) festzustellen.

3.4.4 Restwachstum nach Adrenarche

Die mediane absolute Körperhöhenzunahme nach Adrenarche war 36,7 cm (1. Quartile 31,3 cm, 3. Quartil 46,3 cm) für männlichen Patienten (N=23) und 27,7 cm (1. Quartile 21,1 cm, 3. Quartil 40,3 cm) für weiblichen Patientinnen (N=19). Diese Zunahme korrelierte stark invers mit dem Alter bei der Adrenarche (Jungen: $\rho = -0,944$, $P < 0,001$; Mädchen: $\rho = -0,840$, $P < 0,001$). Interessanterweise war das Restwachstum (engl. residual growth) nach der Adrenarche in unserer Kohorte nicht von der GnRHa-Therapie beeinflusst.

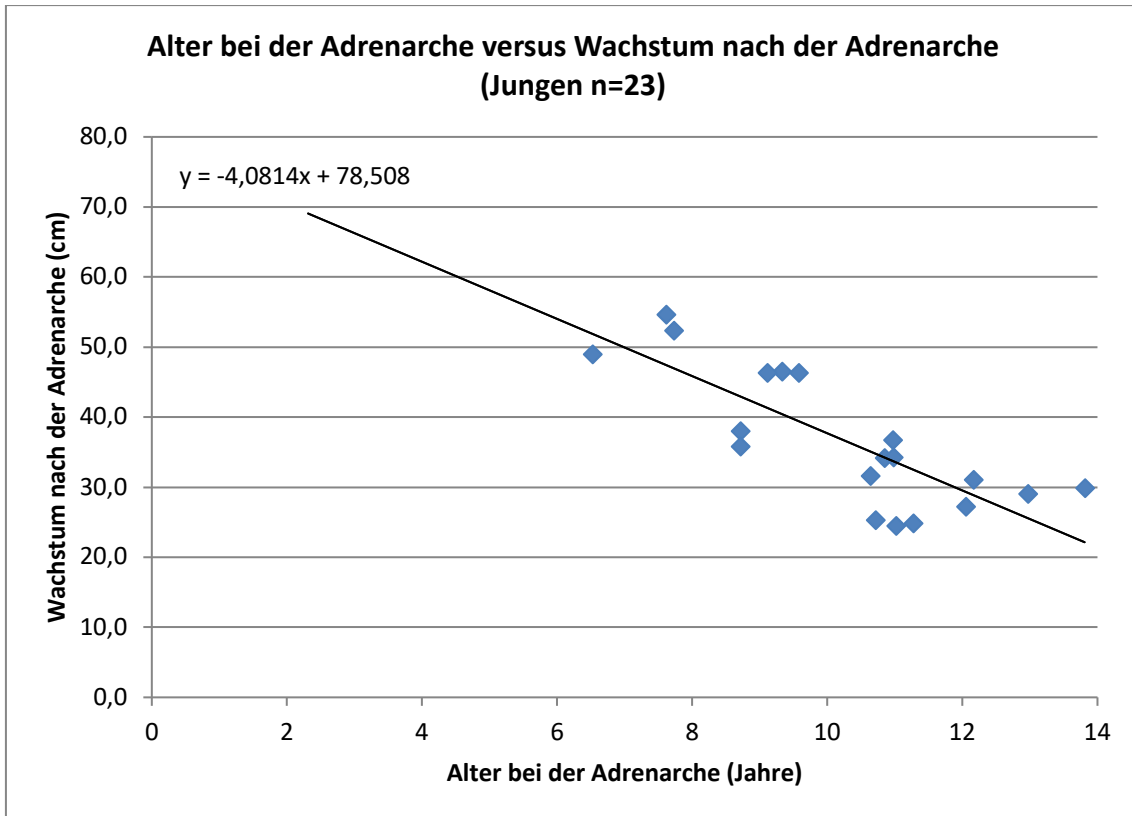


Abb. 10a. Alter bei Adrenarche versus Restwachstum (Jungen). Aus Binder, Schweizer et al. 2017

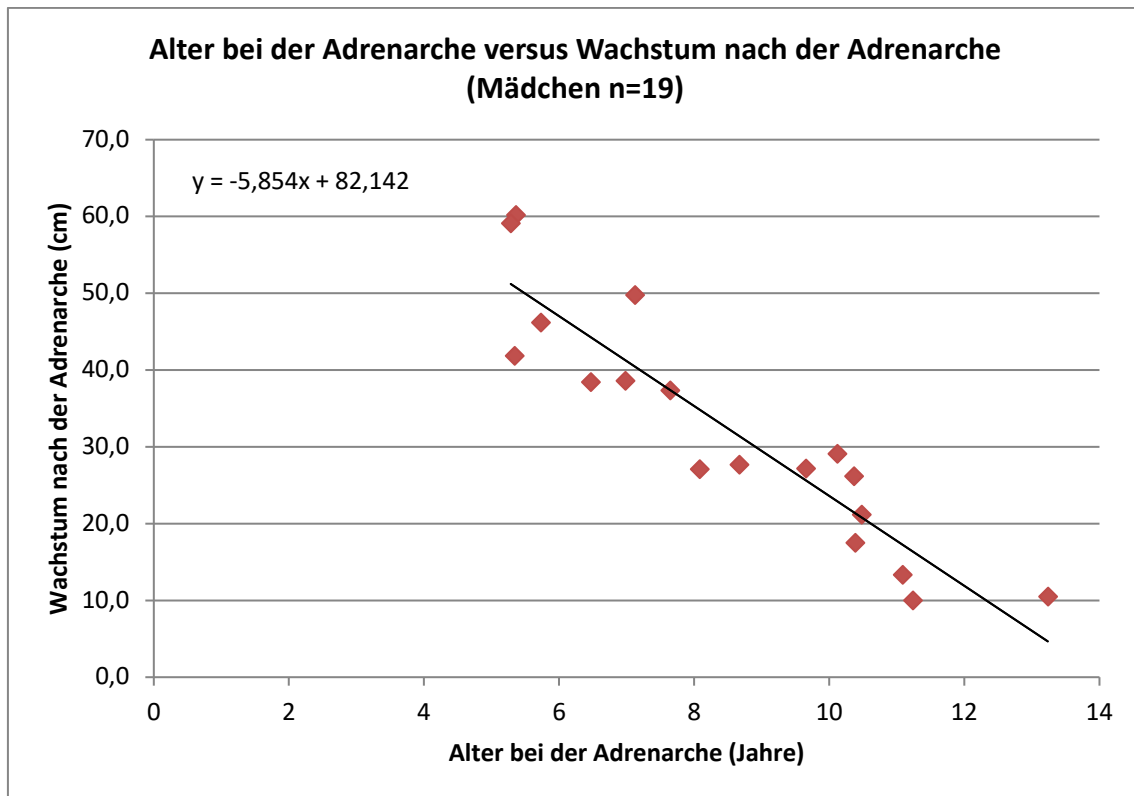


Abb. 10b. Alter bei Adrenarche versus Restwachstum (Mädchen). Aus Binder, Schweizer et al. 2017.

3.4.5 Restwachstum nach Gonadarche

Nach der Gonadarche war das Restwachstum im Median 23,4 cm (1. Quartil 21,3 cm, 3. Quartil 26,5 cm) bei Jungen (N=22) und 19,5 cm (1. Quartil 12,2 cm, 3. Quartil 22,4 cm) bei Mädchen (N=19). Die Korrelation zwischen Restwachstum und Alter bei Gonadarche war nicht signifikant bei männlichen Patienten (Jungen: $\rho=-0,295$, $P=0,182$). Mädchen hingegen zeigten eine signifikante inverse Korrelation zwischen Restwachstum und Alter bei der Gonadarche ($\rho=-0,616$, $P=0,005$).

Die mit GnRHa behandelten Mädchen zeigten ein größeres Restwachstum nach der Gonadarche als diejenigen, die keine Therapie erhielten (Siehe Abbildung 12b).

In Abbildung 11 ist die mediane Körperhöhe SDS zu Beginn der rhGH-Therapie, bei der Adrenarche, bei der Gonadarche und als Erwachsenen dargestellt. Interessanterweise bleibt die Körperhöhe SDS bei der Adrenarche ähnlich, wie bei der Erwachsenenkörperhöhe.

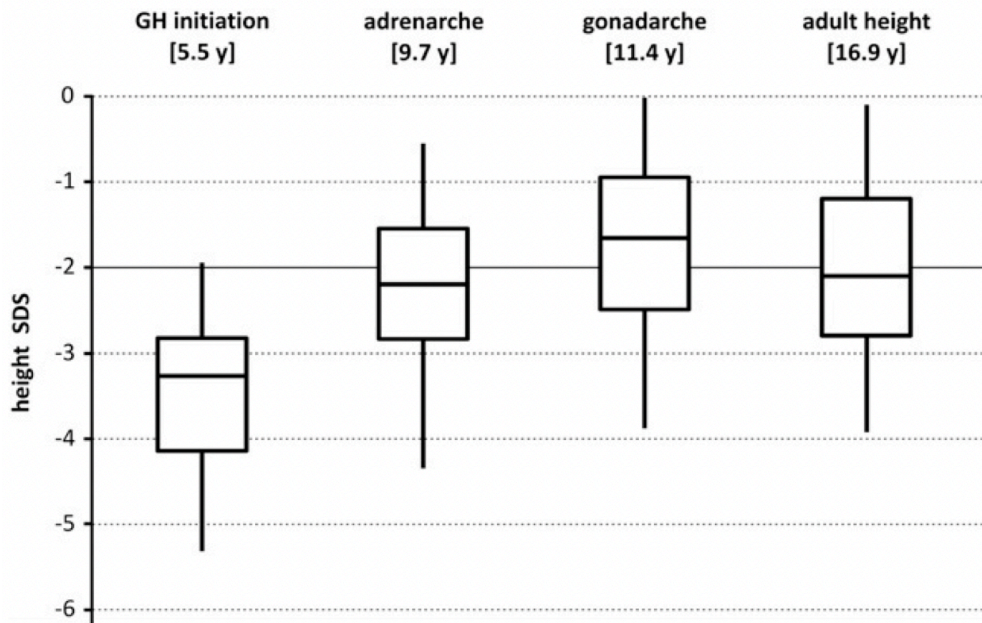


Abb. 11. Darstellung von der Körperhöhe SDS vom Beginn der rhGH-Therapie bis zur Erwachsenenkörperhöhe (41 PatientInnen mit vollständiger Datenlage). Dargestellt als Minimum, 1. Quartil, Medianwert, 3. Quartil, Maximum. Aus Binder, Schweizer et al. 2017

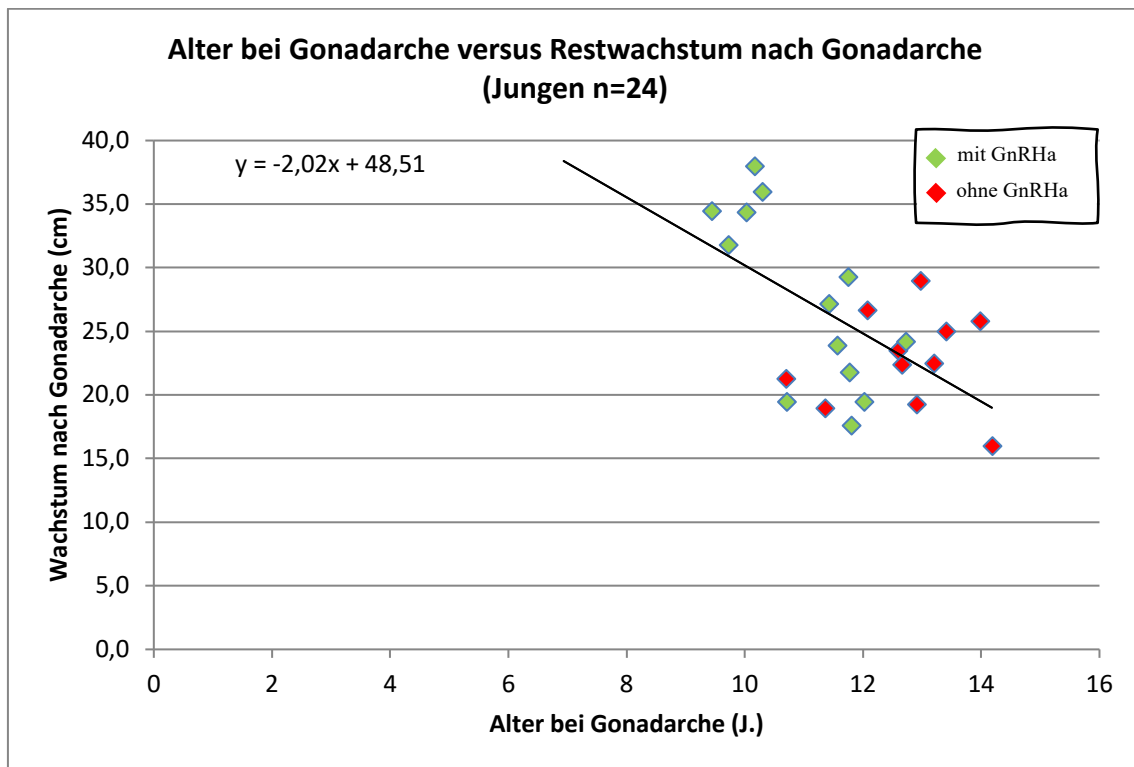


Abb. 12a. Alter bei Gonadarche versus Restwachstum (Jungen) – Unterscheidung mit GnRHa, Aus Binder, Schweizer et al. 2017

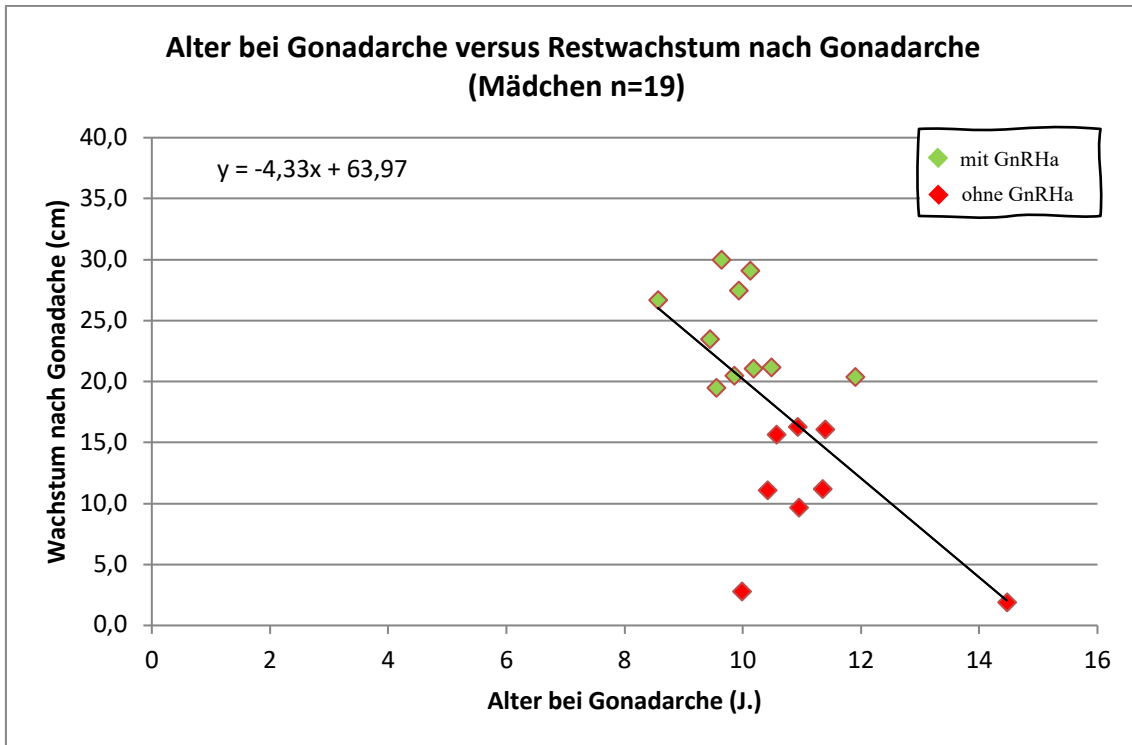


Abb. 12b. Alter bei Gonadarche versus Restwachstum (Mädchen) – Unterscheidung mit GnRHa Aus Binder, Schweizer et al. 2017

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war die genauere Charakterisierung des Alters bei Adrenarche bei PatientInnen mit SRS, sowie die Suche nach eventuellen Vorzeichen und Folgen einer verfrühten Adrenarche anhand der Langzeit-Follow-Up Daten aus unserem Zentrum. Es gelang, relevante longitudinale Daten von einem relativ hohen Anteil der Studienteilnehmer mit SRS zu sammeln und somit die klinischen Langzeit-Daten von 62 PatientInnen (59,6%) auszuwerten. Mittels klinische und laborchemische Erfassung der Adrenarche war eine relativ zuverlässige Identifikation der Adrenarche möglich.

4.1.1 Prämatüre Adrenarche

In unserer Studie erreichten die Jungen die Adrenarche im Median mit 9,2 Jahren (1. Quartil: 7,6 J., 3. Quartil: 10,9 J.) und die Mädchen mit 8,1 Jahren (1. Quartil: 6,6 J., 3. Quartil 10,1 J.). Jungen erreichten die Adrenarche frühestens mit 2,3 Jahren, Mädchen frühestens mit 5,3 Jahren. Da diese Arbeit die erste systematische longitudinale Studie über die Adrenarche bei SRS-PatientInnen ist, ist ein Vergleich zu weiteren Kohorten von SRS-PatientInnen leider nicht möglich. Die Adrenarche ist bei unseren SRS-PatientInnen im Durchschnitt ca. 1 Jahr früher als die in der internationalen Literatur angegebenen Zeitpunkt für gesunden Kinder ([Elmlinger, Kühnel et al. 2002](#), [Žukauskaitė, Lašienė et al. 2005](#), [Guran, Firat et al. 2015](#)). Die Ergebnisse unserer Studie lassen sich gut mit den Daten von Elmlinger und Kollegen vergleichen, da unsere Definition und Bestimmung des Zeitpunktes der Adrenarche (Serum-Konzentration von DHEA-S > 500 ng/mL oder Stadium PH2 als Kriterium 2. Ranges) mit derselben laborchemischen Technik (chemiluminescent Immunoassay) durchgeführt wurde ([Elmlinger, Kühnel et al. 2002](#)).

Laut unseren Ergebnissen zeigen 11,8% der Jungen und 14,3% der Mädchen eine prämatüre Adrenarche (gesamt 13%). Gesunde Kinder zeigen zu weniger als 5% eine verfrühte Adrenarche ([Rosenfield 2021](#)). Es ist also von einer deutlich höheren Prävalenz im Vergleich zu gesunden Kindern auszugehen.

Ein Vergleich mit nicht-syndromalen SGA-Kindern ist leider aufgrund des Mangels an longitudinalen Studien nicht möglich. Mehrere Querschnittstudien zeigen keine Häufung von verfrühter Adrenarche bei Kinder mit SGA: Boonstra und Kollegen zeigte ähnliche DHEA-S-Serumkonzentration bei 185 kleinwüchsigen und SGA-geborenen niederländischen Kinder und der gesunden Kontrollgruppe ([Boonstra, Mulder et al. 2004](#)). Eine chilenische Studie von 173 Kindern mit prämaturer Pubarche (158 Mädchen, 9,8% vom gesamten Kollektiv SGA geboren) zeigte ebenfalls ähnliche DHEA-S Serumkonzentrationen und Prävalenz der prämaturer Adrenarche zwischen den SGA und den AGA (appropriate for gestational age) geborenen Kindern ([Eyzaguirre, Bancalari et al. 2009](#), [Verkauskiene, Petraitiene et al. 2013](#)).

Diesen Ergebnissen widersprechen andere Studien, die auf eine verfrühte Adrenarche bei Kindern mit SGA hinweisen: Ibañez et al. beobachteten bereits 1998 in einer Querschnittstudie eine verfrühte Adrenarche und Pubarche bei Kindern mit SGA ([Ibañez, Potau et al. 1998](#)). Eine retrospektive Studie von 89 australischen Kindern mit prämaturer Pubarche zeigte, dass 35% (N=28 Kinder, 3 Jungen) davon SGA geboren waren ([Neville and Walker 2005](#)). Eine weitere Studie von 53 niederländischen SGA- und AGA-Kinder zeigte zwar keinen klinischen Zeichen einer prämaturen Pubarche, die DHEA-S Serumkonzentration war jedoch höher in der Gruppe der SGA-Kinder ([Veening, van Weissenbruch et al. 2004](#), [Verkauskiene, Petraitiene et al. 2013](#)).

Die offensichtlich heterogenen Ergebnisse von Kindern mit SGA könnten im Hinblick auf unsere Ergebnisse so interpretiert werden, dass Kinder mit SGA eine ätiopathogenetisch extrem heterogene Gruppe mit sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern darstellen, wobei nicht alle Krankheitsbilder mit verfrühter Adrenarche assoziiert sind. Untersucht man, wie in unserer Studie geschehen, selektivere Patientenkollektive, können Häufungen bei einzelnen Krankheitsbildern identifiziert werden. Zur weiteren Untersuchung dieser Hypothese sind weitere Studien notwendig.

4.1.2 Prädiktoren der prämaturen Adrenarche

4.1.2.1 rhGH Therapie

Eine frühere Behandlung mit rhGH zeigte in unserer Studie eine statistisch signifikante Korrelation mit der früher einsetzenden Adrenarche bei beiden Geschlechtern.

Der stärkste Prädiktor aber für das niedrigere Alter bei Adrenarche war das niedrigere Alter bei rhGH-Behandlungsbeginn. Mögliche Störfaktoren sind eine schwerwiegenderen Wachstumsstörungen oder die Schwere des klinischen Phänotyps. Sie könnten zu einer Verzerrung führen, denn sie bewirken ggf. eine frühere Vorstellung beim Pädiater und eine daraus resultierender frühere rhGH-Behandlung. Gegen diese Verzerrung spricht jedoch, dass in unserer Studie keine Korrelation zwischen NH-CSS und früherer Adrenarche vorhanden war, was jedoch auch statistisch durch die geringe Gruppengröße erklärt werden könnte. Zudem ist zu bedenken, dass weitere Faktoren, wie die bessere Kenntnisse der Ärzteschaft über das Silver-Russell-Syndrom und die seit 2003 zugelassene rhGH-Therapie für SRS-PatientInnen zu einer früheren Erstvorstellung und einem niedrigeren Alter bei rhGH-Therapiebeginn geführt haben können.

Bis dato gab es keine vergleichbare Studie über SRS. Im Einklang mit unseren Ergebnisse fanden europäische Kollegen mittels einer randomisierten Studie bei kleinwüchsigen SGA geborenen Kindern eine signifikante DHEA-S-Erhöhung während der 6-monatigen der Behandlung mit rhGH (\dot{a} 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$), die bei den nicht behandelten Kontrollkindern nicht zu sehen war (medianes Alter 7 Jahre) ([Ibáñez, Fucci et al. 2005](#)). Eine andere retrospektive Studie über 181 kleinwüchsigen SGA geborenen Kinder von Boonstra et al ([Boonstra, Mulder et al. 2004](#)) zeigte auch eine signifikante Erhöhung von DHEA-S während der Behandlung mit rhGH (\dot{a} 1 oder 2 $\text{mg}/\text{m}^2 \cdot \text{d}$) im Vergleich zu SGA geborenen Kindern ohne Behandlung. Diese Studie untersuchte Kinder mit einer großen Altersspannbreite zwischen 3 und 9 Jahren, und die verschiedenen Gruppen waren hinsichtlich des Alters heterogen und nicht untereinander angepasst worden. Zudem war die Zahl der mit rhGH behandelten PatientInnen deutlich größer als die PatientInnen, welche keine Behandlung erhalten haben (149 versus 42 Kinder), was auch auf unsere Studie zutrifft. In der Altersgruppe II (Medianalter zwischen 6,9 und 7,5 J.) beobachteten die Autoren eine Tendenz höherer gemessener DHEA-S-Serumkonzentrationen mit höherer rhGH-Dosis. Diese Korrelation war sogar signifikant in der Gruppe III (Medianalter zwischen 8,2 und 9,6 J.). Diese Daten sind vergleichbar mit unseren Ergebnissen und den Ergebnisse der o.g. europäischen randomisierten Studie von Ibáñez et al ([Ibáñez, Fucci et al. 2005](#)). Allerdings war diese Korrelation nach Korrektur mit dem Alter der PatientInnen nicht mehr signifikant.

Die durchschnittliche verabreichte rhGH-Dosis in unserer Studie ist vergleichbar mit der Dosis 60 $\mu\text{kg/d}$ der europäischen randomisierten Studie ([Ibáñez, Fucci et al. 2005](#)) und der niederländischen Studie mit 2 $\text{mg/m}^2/\text{d}$ ([Boonstra, Mulder et al. 2004](#)).

Eine pathophysiologische Hypothese für die erhöhte DHEA-S-Serumkonzentration (und damit früher auftretende Adrenarche) unter rhGH-Therapie beruht auf der synergetischen und stimulierenden Wirkung von IGF-1 auf die enzymatische Aktivität der Steroidhormonsynthese, unter anderem die Produktion von DHEA ([l'Allemand, Penhoat et al. 1996](#), [Kristiansen, Endoh et al. 1997](#)): Das Wachstumshormon steigert die IGF-1-Serumkonzentration ([Boonstra, Mulder et al. 2004](#)). IGF-1 stimuliert daraufhin die IGF-1-Rezeptoren in der Nebennierenrinde, welche während der Kindheit dort exprimiert werden ([Baquedano, Berensztein et al. 2005](#)). Sowohl IGF-Rezeptoren als auch IGF-BP scheinen eine Rolle bei der Regulierung der Steroidhormonsynthese zu spielen ([Fottner, Engelhardt et al. 1998](#)).

4.1.2.2. Niedriges Geburtsgewicht

Im Einklang mit anderen Studien ([Ibáñez, Potau et al. 1998](#), [Ibáñez, Potau et al. 1999](#), [Verkauskiene, Petraitiene et al. 2013](#)) zeigt unsere Studien, dass niedriges Geburtsgewicht der zweite Prädiktor für verfrühte Adrenarche ist. Die Korrelation war jedoch nur bei unseren männlichen Patienten statistisch signifikant ($p=0,038$ bei Jungen, $p=0,472$ bei Mädchen).

In einer Arbeit von Dahlgren et al. über 41 SGA geborene Jungen mit einem durchschnittlichen Alter von 8,8 Jahren wurde eine negative Korrelation zwischen Geburtsgewicht SDS und der Serumkonzentration von DHEA-S in der Gruppe von SGA Jungen zwischen 4,7 und 9,2 Jahren berichtet ([Dahlgren, Boguszewski et al. 1998](#)). Die Korrelation in der älteren Gruppe (mit einem Alter zwischen 9,2 und 16 J.) war bei Jungen nach der Adrenarche nicht mehr zu beobachten.

Auch Zwillings- oder Drillingsstudien haben sich mit dem Thema des intrauterinen Wachstums und dem Zeitpunkt der Adrenarche auseinandergesetzt ([Francois and de Zegher 1997](#), [Schulte, Wölfle et al. 2016](#)). Studien von diskordanten Geburtsgewichten zwischen Zwillingen oder Drillingen deuten auf einen Effekt zwischen intrauteriner Körperlänge und Alter bei Adrenarche hin. De Zegher et al. untersuchten 10 diskordante

Geschwisterpaare nach Zwilling oder Drillingsschwangerschaften ([Francois and de Zegher 1997](#)) und zeigten, dass bei einem medianen Alter von 8,2 Jahren (Spanne zw. 5,8 bis 16 J.) das SGA-Kind eine signifikant erhöhte DHEA-S-Serumkonzentration im Vergleich zu seinem (nicht SGA)-Geschwister aufwies, trotz ähnlichem Gewicht bei der Blutentnahme. Ebenso konnten Schulte und KollegInnen in einer weiteren Publikation über 16 Zwillingspaare, welche infolge eines fetofetalen Transfusionssyndroms mit deutlich unterschiedlichen Geburtsgewichten geboren wurden, zeigen, dass deutlich höhere DHEA-S-Serumkonzentrationen im Alter von 10 Jahren bei dem Zwilling mit dem niedrigeren Geburtsgewicht vorlagen ([Schulte, Wölfle et al. 2016](#)). Ebenso traten die bei der Geburt kleinere Zwillinge früher als ihre Geschwister in die verschiedenen Tanner Stadien und in die Menarche (für die weiblichen Kinder) ein.

4.1.3 Folgen der prämaturnen Adrenarche

4.1.3.1 Knochenmaturation und Wachstumsgeschwindigkeit

Unsere Arbeit zeigt weiterhin, dass die Adrenarche bei SRS zu einer transienten Beschleunigung des Wachstums und Knochenmaturation führt, welche unabhängig vom Alter bei Adrenarche sind. Ein wichtiger statistischer Störfaktor dieser Korrelation ist der Einfluss der rhGH-Behandlung, die meistens weniger als 3 Jahre vor der Adrenarche begonnen wurde. Hier wurde die Wachstumsgeschwindigkeit und Knochenmaturation sowohl von der rhGH, als auch von der Adrenarche verursacht. Dieser statistische und zeitlich nicht zu trennenden kombinierte Effekt verhindert die genaue Bestimmung der Auswirkung der Adrenarche allein auf die Wachstumsgeschwindigkeit.

4.1.3.2 Gonadarche

Einer früheren Adrenarche folgte eine frühere Gonadarche bei unseren männlichen Patienten aber nicht bei unseren Patientinnen. Das in unserer Studie festgestellte Alter bei Gonadarche entspricht den Ergebnissen von Smeets et al., die eine niederländische Gruppe von 62 SRS-Kinder beobachtete ([Smeets, Zandwijken et al. 2016](#)). Die Gonadarche trat im Schnitt im Alter von 11,4 Jahren bei Jungen und von 10,2 Jahren bei Mädchen auf. Hierbei zeigte sich kein Fall von Pubertas praecox. Unsere Daten lassen in

Zusammenschau mit den Daten von Smeets et al. die Aussage zu, dass eine Pubertas praecox bei SRS Kindern viel seltener zu sein scheint, als bisher angenommen.

In unserer Studie gab es nur eine schwache bis gar keine Korrelation zwischen dem Alter bei der Gonadarche und dem Restwachstum nach der Gonadarche. Hierbei ist zu beachten, dass in unserer Studie 37% mit einem GnRHa behandelt wurden. Patientinnen, die eine GnRHa Behandlung für eine durchschnittliche Dauer von 2 Jahren erhielten, zeigten ein signifikant größeres absolutes Restwachstum während der Pubertät (ca. 10 cm mehr) als Patientinnen, die keine pubertätsbremsende Therapie erhielten. Dieses Ergebnis basiert zwar nur auf 19 Patientinnen, wovon 11 mit GnRHa behandelt wurden. Das Ergebnis ist in Einklang mit den Beobachtungen von Smeets et al., die ebenfalls von einem positiven Effekt von zusätzlicher GnRHa-Behandlung bei SRS, insbesondere bei weiblichen Patientinnen berichteten ([Smeets, Zandwijken et al. 2016](#)).

4.1.3.3 Erwachsenenkörperhöhe

Unsere Arbeit zeigt, dass die frühe Adrenarche mit ihrer Knochenmaturation keinen Einfluss auf die Erwachsenenkörperhöhe bei SRS hat, wenn man einen Vergleich mit Kindern mit normalem Alter bei Adrenarche vornimmt. Dieses Ergebnis wird von weiteren longitudinalen Studien über nicht syndromale und nicht SGA geborene Mädchen gestärkt ([Ibañez, Virdis et al. 1992](#), [Mejorado-Molano, Sanz-Calvo et al. 2022](#)). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die frühe Adrenarche lediglich eine Tempo-Variante des Wachstums darstellt, bei der die zeitweilig schnellere Knochenreifung durch die Wachstumsbeschleunigung vollständig kompensiert wird.

Zudem fanden wir ein relativ langes Zeitintervall zwischen Adrenarche und Pubarche, vor allem bei Jungen. Interessanterweise zeigten männliche Patienten mit verfrühter Adrenarche eine größere Körperhöhe bei Gonadarche, aber erreichten schließlich eine ähnlichen Erwachsenenkörperhöhe, wie die männlichen Patienten mit normaler Adrenarche. Es scheint also bei den männlichen SRS-Patienten eine andere zeitliche Verteilung des Körperhöhenwachstums zu geben: die SRS-Jungen mit verfrühter Adrenarche wachsen früher schneller und verlangsamen später das Wachstum wieder, sodass sie auf die gesamten 15 bis 20 Jahre des Wachstums betrachtet schließlich dieselbe Erwachsenenkörperhöhe erreichen, wie SRS-Jungen mit normalen Alter bei Adrenarche. Aus diesen

Erkenntnissen lässt sich keine generelle therapeutische Empfehlung bei SRS zur Hemmung der Gonadarche ableiten. Eine Ausnahme können seltene Fälle von PatientInnen mit sehr stark verfrühter Adrenarche sein, wenn die DHEA-S Serumkonzentration kurz nach der Mini-Pubertät wieder ansteigt.

4.2 Limitationen und Stärke

4.2.1 Limitationen der Kohorte und des Studiendesigns

Unsere Studie hat die typischen Einschränkungen einer retrospektiven Analyse über einen längeren Zeitraum bei PatientInnen mit einer sehr seltenen Erkrankung. Ohnehin schon kleine Patientenzahlen werden durch den Verlust von Follow-Up Daten weiterhin reduziert, sodass Gruppenvergleiche und insbesondere komplizierte statistische Modelle, wie beispielsweise eine Regressionsanalyse mit mehreren Variablen, über eine geringe statistische Power verfügen. In dieser Arbeit wurde deshalb bei den Korrelationsanalysen eine anschauliche Darstellung mit sog. Scatter Plots gewählt und die Ergebnisse wurden als Median mit Interquartilen berichtet.

Zudem stellt die Heterogenität innerhalb der Gruppe von PatientInnen mit Silver-Russell-Syndrom eine weitere Limitation dar (vgl. Kapitel 1.1.2). Leider war unser Patientenkollektiv zu klein, um Gruppen nach Genotypen mit ausreichenden Gruppengrößen bilden zu können.

Die notwendigerweise durchgeführte Behandlung eines relativ großen Anteils unserer PatientInnen mit rhGH und ggf. die zusätzliche GnRHa-Therapie stellen ebenfalls eine mögliche Verzerrung für die Untersuchung dar, welcher nur bedingt statistisch berücksichtigt werden kann.

Die Bestimmung des Knochenalters beruht wie bei vielen anderen Studien und im klinischen Alltag auf in den 1930er Jahren in den USA durchgeführten Röntgen-Aufnahmen. Auch wenn diese Referenz zu einer "europäischen" Bevölkerung adäquat erscheint ([Vignolo, Milani et al. 1992](#), [Paxton, Lamont et al. 2013](#)), ist dies nicht der Fall für weiteren Ethnien ([Koc, Karaoglanoglu et al. 2001](#), [Alshamrani, Messina et al. 2019](#)).

Die klinische Definition der Erkrankung, welche mit einem gewissen Untersucher-Bias einhergeht, ist eine weitere Limitation unserer Studie. Dieser Limitation wurde mithilfe der konsequenten Umsetzung des gut erprobten klinischen Scores (NH-CSS), sowie den laborchemischen Kriterien für die Bestimmung des Zeitpunktes der Adrenarche begegnet.

Des Weiteren hätte unsere Arbeit eine größere Aussagekraft gehabt, wenn wir eine Kontrollgruppe mit SGA geborenen Kindern gehabt hätten.

4.2.2 Stärke unserer Studie

Die Stärke unserer Arbeit besteht in einem langen Beobachtungszeitraum der Patientenkohorte. Ebenfalls weist unsere Studie eine konsequente Uniformität der Datenerhebung und Auswertung aus, welche durch einen erfahrenen Pädiater und der standardisierten laborchemischen Testung mit demselben DHEA-S Test über den gesamten Zeitraum gewährleistet wurde.

Diese Studie ist unserem Wissen nach die erste longitudinale Studie über die Adrenarche bei Silver-Russell-Syndrom. Ebenso erreichte unsere an einem einzigen Zentrum durchgeführte Studie die für die Seltenheit dieser Erkrankung beträchtlichste Zahl von 104 PatientInnen.

Die laborchemische Definition der Adrenarche mittels DHEA-S und der Gonadarche mittels Serum-Testosteron/Serum-Östradiol oder LH-RH-Test stellen sicherlich einen weiteren Vorteil dieser Arbeit dar.

Eine weitere Stärke unserer Studie ist die Relevanz dieses Themas im Hinblick auf die sonst ohne Therapie eingeschränkte Erwachsenenkörperhöhe unserer PatientInnen, welche ein nicht zu unterschätzendes psychosoziales Problem darstellt.

4.3 Ausblick

Das generelle Wissen über die Adrenarche wie auch das zu nicht-syndromalen SGA geborenen Kindern und Kindern mit SRS bleibt lückenhaft. Für weitere notwendige Studien zu diesem Thema wären prospektive Follow-Up Studien mit nicht-syndromalen SGA geborenen Kindern als Kontrollgruppe wünschenswert.

5 Zusammenfassung

Das Silver-Russell-Syndrom (SRS) gehört zu den syndromalen Kleinwuchs-Erkrankungen. Die Genese dieses Syndroms ist in ca. 60% der Fälle durch genetische oder epigenetische Veränderungen verursacht. Damit gehört das Syndrom zu den sog. „imprinting disorders“. Hierbei besteht die Störung in der Wachstumsregulation mit pränatalem Kleinwuchs, Körperasymmetrie und relativer Makrozephalie. Laut klinischen Beobachtungen und wenigen klinischen Studien wurde auch eine Neigung zu prämaturer Adrenarche und damit einhergehender Pubertas praecox beschrieben. Hierzu fehlten jedoch bis dato systemische Studien, welche diese Beobachtungen bestätigen. Diese Arbeit sollte das Alter von Kindern mit SRS bei Adrenarche und Gonadarche definieren als auch mögliche Prädiktoren und Folgen einer prämaturen Adrenarche identifizieren.

Hierfür wurden in unserer retrospektiven Forschungsarbeit Daten von 104 Kindern mit SRS einer longitudinalen Studie ausgewertet, welche über 20 Jahre in der Kinderklinik der Universitätsklinik Tübingen erhoben worden waren. Von den 104 Kindern mit SRS gingen nach Anwendung der Einschluss- und Ausschlusskriterien die folgenden Daten von 62 PatientInnen in die statistischen Analysen ein.

Unsere SRS PatientInnen wiesen im Vergleich zur Normalbevölkerung eine um 1 Jahr frühere Adrenarche auf. Das Alter bei rhGH-Therapiebeginn, aber nicht der Schweregrad der syndromalen Erkrankung korrelierten mit einer verfrühten Adrenarche: rhGH bewirkte wahrscheinlich eine Steigerung der DHEA-Produktion über eine Stimulation der adrenalen IGF-1 Rezeptoren. Die prämatüre Adrenarche hatte keinen negativen Einfluss auf das Ansprechen der rhGH-Therapie und die Erwachsenenkörperhöhe, was im Einklang zu bisherigen Querschnittstudien zu PatientInnen mit Small for gestational age (SGA) geborenen Kindern steht.

Mit dieser longitudinalen Langzeitstudie war es möglich, wichtige Erkenntnisse über die Adrenarche bei Kindern mit SRS zu gewinnen. In weiteren Studien sollte insbesondere die Abgrenzung zu SRS geborenen Kindern weiter erforscht werden.

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Verteilung der Genotypen aller genotypisierten PatientInnen (angegeben sind die in der Literatur angegebenen Prozentwerte)

Abb. 2: Darstellung der 11p15 Region mit ICR1 und ICR2

Abb. 3: Darstellung der hormonellen Regulierung der Gonadarche.

Abb. 4: Übersicht Patientenkollektiv (N= Zahl)

Abb. 5: Übersicht Definition Adrenarche und Gonadarche

Abb. 6a: Übersicht Alter bei Adrenarche (Jungen)

Abb. 6b: Übersicht Alter bei Adrenarche (Mädchen)

Abb. 7a: Übersicht Verteilung Gonadarche (Jungen)

Abb. 7b: Übersicht Verteilung Gonadarche (Mädchen)

Abb. 8a: Alter bei Beginn der rhGH-Therapie versus Alter bei Adrenarche (Jungen)

Abb. 8b: Alter bei Beginn der rhGH-Therapie versus Alter bei Adrenarche (Mädchen)

Abb. 9a: Alter bei Adrenarche versus Alter bei Gonadarche - Jungen (28 Jungen)

Abb. 9b: Alter bei Adrenarche versus Alter bei Gonadarche - Mädchen (23 Mädchen)

Abb. 10a: Alter bei Adrenarche versus Restwachstum - Jungen (24 Jungen)

Abb. 10b: Alter bei Adrenarche versus Restwachstum – Mädchen (19 Mädchen)

Abb. 11: Darstellung von der Körperhöhe SDS vom Beginn der rhGH-Therapie bis zur Erwachsenenkörperhöhe (41 PatientInnen).

Abb. 12a: Alter bei Gonadarche versus Restwachstum (24 Jungen) – Unterscheidung mit GnRHa

Abb. 12b. Alter bei Gonadarche versus Restwachstum (19 Mädchen) – Unterscheidung mit GnRHa

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika des Patientenkollektives getrennt durch Geschlecht und in Medianwert (1. und 3. Quartile)

Tabelle 2: Charakteristika des Patientenkollektives ab dem Alter der Adrenarche getrennt durch Geschlecht. Angabe in Median (1. und 3. Quartile).

Tabelle 3: Charakteristika von PatientInnen mit prämaturer versus normaler Adrenarche. Angegeben sind die Medianwerte (1. und 3. Quartile).

Tabelle 4: Multiple lineare Regressionsanalyse von 3 unabhängigen Parameter zu Vorhersage des Alters bei der Adrenarche, getrennt nach Geschlecht

7 Literaturverzeichnis

- Aguirre, R. S. and E. A. Eugster (2018). "Central precocious puberty: From genetics to treatment." Best Pract Res Clin Endocrinol Metab **32**(4): 343-354.
- Alshamrani, K., F. Messina and A. C. Offiah (2019). "Is the Greulich and Pyle atlas applicable to all ethnicities? A systematic review and meta-analysis." Eur Radiol **29**(6): 2910-2923.
- Anonym (1985). "Problems with growth hormone." Med Lett Drugs Ther **27**(691): 57-58.
- Athanasios Christoforidis, Ilianna Maniadaki and Richard Stanhope (2005). "Managing Children with Russell-Silver Syndrome: More than Just Growth Hormone Treatment?" Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism **18**(7): 651-652.
- Auchus, R. J. and W. E. Rainey (2004). "Adrenarche - physiology, biochemistry and human disease." Clin Endocrinol (Oxf) **60**(3): 288-296.
- Azzi, S., J. Salem, N. Thibaud, S. Chantot-Bastarud, E. Lieber, I. Netchine and M. D. Harbison (2015). "A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypical-genotypical correlations in Silver-Russell syndrome." J Med Genet **52**(7): 446-453.
- Bachmann, S., S. Bechtold, W. Bonfig, S. Putzker, M. Buckl and H. P. Schwarz (2009). "Insulin sensitivity decreases in short children born small for gestational age treated with growth hormone." J Pediatr **154**(4): 509-513.
- Ballesteros, M., K. C. Leung, R. J. Ross, T. P. Iismaa and K. K. Ho (2000). "Distribution and abundance of messenger ribonucleic acid for growth hormone receptor isoforms in human tissues." J Clin Endocrinol Metab **85**(8): 2865-2871.
- Bamba, V. and R. Kanakatti Shankar (2022). "Approach to the Patient: Safety of Growth Hormone Replacement in Children and Adolescents." J Clin Endocrinol Metab **107**(3): 847-861.
- Banerjee, I. and P. Clayton (2007). "The genetic basis for the timing of human puberty." J Neuroendocrinol **19**(11): 831-838.

- Baquedano, M. S., E. Berensztein, N. Saraco, G. V. Dorn, M. T. de Davila, M. A. Rivarola and A. Belgorosky (2005). "Expression of the IGF system in human adrenal tissues from early infancy to late puberty: implications for the development of adrenarche." Pediatr Res **58**(3): 451-458.
- Baumann, T. (2012). Molekulare Charakterisierung von Stoffwechsel- und Transportprozessen in der apokrinen Schweißdrüse für die Bildung von Schweißgeruchsvorstufen Dissertation.
- Begemann, M., S. Spengler, D. Kanber, A. Haake, M. Baudis, I. Leisten, G. Binder, S. Markus, T. Rupprecht, H. Segerer, S. Fricke-Otto, R. Mühlenberg, R. Siebert, K. Buiting and T. Eggermann (2011). "Silver-Russell patients showing a broad range of ICR1 and ICR2 hypomethylation in different tissues." Clin Genet **80**(1): 83-88.
- Binder, G., M. Begemann, T. Eggermann and K. Kannenberg (2011). "Silver-Russell syndrome." Best Pract Res Clin Endocrinol Metab **25**(1): 153-160.
- Binder, G., M. Liebl, J. Woelfle, T. Eggermann, G. Blumenstock and R. Schweizer (2013). "Adult height and epigenotype in children with Silver-Russell syndrome treated with GH." Horm Res Paediatr **80**(3): 193-200.
- Binder, G., R. Schweizer, G. Blumenstock and N. Ferrand (2017). "Adrenarche in Silver-Russell Syndrome: Timing and Consequences." J Clin Endocrinol Metab **102**(11): 4100-4108.
- Binder, G., A. K. Seidel, D. D. Martin, R. Schweizer, C. P. Schwarze, H. A. Wollmann, T. Eggermann and M. B. Ranke (2008). "The endocrine phenotype in silver-russell syndrome is defined by the underlying epigenetic alteration." J Clin Endocrinol Metab **93**(4): 1402-1407.
- Blum, W. F., K. Albertsson-Wikland, S. Rosberg and M. B. Ranke (1993). "Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion." J Clin Endocrinol Metab **76**(6): 1610-1616.
- Boonstra, V. H., P. G. H. Mulder, F. H. de Jong and A. C. S. Hokken-Koelega (2004). "Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels and Pubarche in Short Children Born Small for Gestational Age before and during Growth Hormone Treatment." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism **89**(2): 712-717.

- Butler, M. G. (2020). "Imprinting disorders in humans: a review." Curr Opin Pediatr **32**(6): 719-729.
- Cianfarani, S. (2021). "Safety of Pediatric rhGH Therapy: An Overview and the Need for Long-Term Surveillance." Front Endocrinol (Lausanne) **12**: 811846.
- Cole, T. J. (1988). "Fitting Smoothed Centile Curves to Reference Data." Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society) **151**(3): 385-406.
- Cole, T. J. and P. J. Green (1992). "Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood." Stat Med **11**(10): 1305-1319.
- Collett-Solberg, P. F., G. Ambler, P. F. Backeljauw, M. Bidlingmaier, B. M. K. Biller, M. C. S. Boguszewski, P. T. Cheung, C. S. Y. Choong, L. E. Cohen, P. Cohen, A. Dauber, C. L. Deal, C. Gong, Y. Hasegawa, A. R. Hoffman, P. L. Hofman, R. Horikawa, A. A. L. Jorge, A. Juul, P. Kamenický, V. Khadilkar, J. J. Kopchick, B. Kriström, M. L. A. Lopes, X. Luo, B. S. Miller, M. Misra, I. Netchine, S. Radovick, M. B. Ranke, A. D. Rogol, R. G. Rosenfeld, P. Saenger, J. M. Wit and J. Woelfle (2019). "Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective." Horm Res Paediatr **92**(1): 1-14.
- Conley, A. J., R. M. Bernstein and A. D. Nguyen (2012). "Adrenarche in nonhuman primates: the evidence for it and the need to redefine it." J Endocrinol **214**(2): 121-131.
- Dahlgren, J., M. Boguszewski, S. Rosberg and K. Albertsson-Wikland (1998). "Adrenal steroid hormones in short children born small for gestational age." Clin Endocrinol (Oxf) **49**(3): 353-361.
- Dorn, L. D. and F. M. Biro (2011). "Puberty and Its Measurement: A Decade in Review." Journal of Research on Adolescence **21**(1): 180-195.
- Dörr, H. G., T. Penger, M. Marx, M. Rauh, P. G. Oppelt and T. K. M. Völkl (2019). "Adrenarche and pubarche in girls with turner syndrome during growth-promoting therapy with human growth hormone." BMC Endocr Disord **19**(1): 9.
- Eggermann, T., J. H. Davies, M. Tauber, E. van den Akker, A. Hokken-Koelega, G. Johansson and I. Netchine (2021). "Growth Restriction and Genomic Imprinting-

Overlapping Phenotypes Support the Concept of an Imprinting Network." Genes (Basel) **12**(4).

Elmlinger, M. W., W. Kühnel and M. B. Ranke (2002). "Reference ranges for serum concentrations of lutropin (LH), follitropin (FSH), estradiol (E2), prolactin, progesterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), cortisol and ferritin in neonates, children and young adults." Clin Chem Lab Med **40**(11): 1151-1160.

EMA product-information/omnitrope-epar-product, European Medicines Agency.

Emmanuel, M. and B. R. Bokor (2022). Tanner Stages. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.

Eyzaguirre, F. C., R. Bancalari, R. Youlton, R. Román, R. Silva, H. García and V. Mericq (2009). "[Precocious pubarche: experience in 173 cases]." Rev Med Chil **137**(1): 31-38.

Flück, S. G. u. C. E. (2016). "Adrenarche, noch immer ein physiologisches Mysterium." Pädiatrie **05/2016**.

Fottner, C., D. Engelhardt and M. M. Weber (1998). "Regulation of steroidogenesis by insulin-like growth factors (IGFs) in adult human adrenocortical cells: IGF-I and, more potently, IGF-II preferentially enhance androgen biosynthesis through interaction with the IGF-I receptor and IGF-binding proteins." J Endocrinol **158**(3): 409-417.

Francois, I. and F. de Zegher (1997). "Adrenarche and fetal growth." Pediatr Res **41**(3): 440-442.

Gertner, J. M. (1997). "Growth hormone treatment in children." Trends Endocrinol Metab **8**(3): 92-97.

Giustina, A., G. Mazziotti and E. Canalis (2008). "Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton." Endocr Rev **29**(5): 535-559.

Greaves, R. F., S. A. Wudy, E. Badoer, M. Zacharin, J. J. Hirst, T. Quinn and D. W. Walker (2019). "A tale of two steroids: The importance of the androgens DHEA and DHEAS for early neurodevelopment." J Steroid Biochem Mol Biol **188**: 77-85.

- Grimberg, A., S. A. DiVall, C. Polychronakos, D. B. Allen, L. E. Cohen, J. B. Quintos, W. C. Rossi, C. Feudtner and M. H. Murad (2016). "Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency." Horm Res Paediatr **86**(6): 361-397.
- Guran, T., I. Firat, F. Yildiz, I. Kaplan Bulut, M. Dogru and A. Bereket (2015). "Reference values for serum dehydroepiandrosterone-sulphate in healthy children and adolescents with emphasis on the age of adrenarche and pubarche." Clin Endocrinol (Oxf) **82**(5): 712-718.
- Holly, J. and C. Perks (2006). "The role of insulin-like growth factor binding proteins." Neuroendocrinology **83**(3-4): 154-160.
- Houghton, L. C., G. D. Cooper, G. R. Bentley, M. Booth, O. A. Chowdhury, R. Troisi, R. G. Ziegler, R. N. Hoover and H. A. Katki (2014). "A migrant study of pubertal timing and tempo in British-Bangladeshi girls at varying risk for breast cancer." Breast Cancer Res **16**(6): 469.
- Houghton, L. C., G. D. Cooper, M. Booth, O. A. Chowdhury, R. Troisi, R. G. Ziegler, H. A. Katki, R. N. Hoover and G. R. Bentley (2014). "Childhood environment influences adrenarcheal timing among first-generation Bangladeshi migrant girls to the UK." PLoS One **9**(10): e109200.
- Ibáñez, L., J. Dimartino-Nardi, N. Potau and P. Saenger (2000). "Premature adrenarche-normal variant or forerunner of adult disease?" Endocr Rev **21**(6): 671-696.
- Ibáñez, L., A. Fucci, C. Valls, K. Ong, D. Dunger and F. de Zegher (2005). "Neutrophil count in small-for-gestational age children: contrasting effects of metformin and growth hormone therapy." J Clin Endocrinol Metab **90**(6): 3435-3439.
- Ibáñez, L., R. Jiménez and F. de Zegher (2006). "Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth." Pediatrics **117**(1): 117-121.
- Ibáñez, L., N. Potau, I. Francois and F. de Zegher (1998). "Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth." J Clin Endocrinol Metab **83**(10): 3558-3562.

- Ibañez, L., N. Potau, M. V. Marcos and F. de Zegher (1999). "Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age." J Clin Endocrinol Metab **84**(12): 4739-4741.
- Ibañez, L., N. Potau, R. Virdis, M. Zampolli, C. Terzi, M. Gussinyé, A. Carrascosa and E. Vicens-Calvet (1993). "Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism." J Clin Endocrinol Metab **76**(6): 1599-1603.
- Ibañez, L., R. Virdis, N. Potau, M. Zampolli, L. Ghizzoni, M. A. Albisu, A. Carrascosa, S. Bernasconi and E. Vicens-Calvet (1992). "Natural history of premature pubarche: an auxological study." J Clin Endocrinol Metab **74**(2): 254-257.
- Ishida, M. (2016). "New developments in Silver-Russell syndrome and implications for clinical practice." Epigenomics **8**(4): 563-580.
- Jain, N., T. Tripathi, S. K. Gupta, P. Rai, A. Kanase and S. Kalra (2017). "Serum IGF-1, IGFBP-3 and their ratio: Potential biochemical growth maturity indicators." Prog Orthod **18**(1): 11.
- Johansson, A. G., A. Forslund, L. Hambræus, W. F. Blum and S. Ljunghall (1994). "Growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein is a major determinant of bone mineral density in healthy men." J Bone Miner Res **9**(6): 915-921.
- Jørgensen, J. O., J. Møller, N. Møller, T. Lauritzen and J. S. Christiansen (1990). "Pharmacological aspects of growth hormone replacement therapy: route, frequency and timing of administration." Horm Res **33 Suppl 4**: 77-82.
- Juul, A., P. Dalgaard, W. F. Blum, P. Bang, K. Hall, K. F. Michaelsen, J. Müller and N. E. Skakkebaek (1995). "Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation." J Clin Endocrinol Metab **80**(8): 2534-2542.
- Kanbur, N. O., O. Derman and E. Kinik (2005). "The relationships between pubertal development, IGF-1 axis, and bone formation in healthy adolescents." J Bone Miner Metab **23**(1): 76-83.

- Kemp, S. F. (1996). "Growth hormone therapeutic practice: dosing issues." The Endocrinologist **6**(3): 231-237.
- Koc, A., M. Karaoglanoglu, M. Erdogan, M. Kosecik and Y. Cesur (2001). "Assessment of bone ages: is the Greulich-Pyle method sufficient for Turkish boys?" Pediatr Int **43**(6): 662-665.
- Kristiansen, S. B., A. Endoh, P. R. Casson, J. E. Buster and P. J. Hornsby (1997). "Induction of steroidogenic enzyme genes by insulin and IGF-I in cultured adult human adrenocortical cells." Steroids **62**(2): 258-265.
- Kromeyer-Hauschild, K., M. Wabitsch, D. Kunze, F. Geller, H. C. Geiß, V. Hesse, A. von Hippel, U. Jaeger, D. Johnsen, W. Korte, K. Menner, G. Müller, J. M. Müller, A. Niemann-Pilatus, T. Remer, F. Schaefer, H. U. Wittchen, S. Zabransky, K. Zellner, A. Ziegler and J. Hebebrand (2001). "Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben." Monatsschrift Kinderheilkunde **149**(8): 807-818.
- l'Allemand, D., A. Penhoat, M. C. Lebrethon, R. Ardèvol, V. Baehr, W. Oelkers and J. M. Saez (1996). "Insulin-like growth factors enhance steroidogenic enzyme and corticotropin receptor messenger ribonucleic acid levels and corticotropin steroidogenic responsiveness in cultured human adrenocortical cells." J Clin Endocrinol Metab **81**(11): 3892-3897.
- Le Goff, J. Y., O. Cachin and R. Rappaport (1977). "[Precocious puberty associated with Silver's syndrome]." Arch Fr Pediatr **34**(9): 899-905.
- Leger, J., C. Garel, A. Fjellestad-Paulsen, M. Hassan and P. Czernichow (1998). "Human growth hormone treatment of short-stature children born small for gestational age: effect on muscle and adipose tissue mass during a 3-year treatment period and after 1 year's withdrawal." J Clin Endocrinol Metab **83**(10): 3512-3516.
- Leszinski, G. S., K. Warncke, J. Hoefele and M. Wagner (2018). "A case report and review of the literature indicate that HMGA2 should be added as a disease gene for Silver-Russell syndrome." Gene **663**: 110-114.
- Liu, S., Q. Liu, X. Cheng, Y. Luo and Y. Wen (2016). "Effects and safety of combination therapy with gonadotropin-releasing hormone analogue and growth hormone in girls

- with idiopathic central precocious puberty: a meta-analysis." J Endocrinol Invest **39**(10): 1167-1178.
- Locatelli, V. and V. E. Bianchi (2014). "Effect of GH/IGF-1 on Bone Metabolism and Osteoporosis." Int J Endocrinol **2014**: 235060.
- Lokulo-Sodipe, O., E. Giabicani, Ana P. M. Canton, N. Ferrand, J. Child, E. L. Wakeling, G. Binder, I. Netchine, D. J. G. Mackay, H. M. Inskip, Christopher D. Byrne, I. K. Temple and J. H. Davies (2022). "Height and body mass index in molecularly confirmed Silver–Russell syndrome and the long-term effects of growth hormone treatment." Clinical Endocrinology **97**(3): 284-292.
- Lu, P. Y., W. Gu, X. H. Pang and P. F. Shan (2015). "[A rare case of Silver-Russell syndrome in adult and literature review]." Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban **44**(3): 335-338.
- Marshall, W. A. and J. M. Tanner (1969). "Variations in pattern of pubertal changes in girls." Arch Dis Child **44**(235): 291-303.
- Marshall, W. A. and J. M. Tanner (1970). "Variations in the pattern of pubertal changes in boys." Arch Dis Child **45**(239): 13-23.
- Martín, A. I., T. Priego, Á. Moreno-Ruperez, D. González-Hedström, M. Granado and A. López-Calderón (2021). "IGF-1 and IGFBP-3 in Inflammatory Cachexia." International Journal of Molecular Sciences **22**(17): 9469.
- Martin, D. D., R. Schweizer, C. P. Schwarze, M. W. Elmlinger, M. B. Ranke and G. Binder (2004). "The early dehydroepiandrosterone sulfate rise of adrenarche and the delay of pubarche indicate primary ovarian failure in Turner syndrome." J Clin Endocrinol Metab **89**(3): 1164-1168.
- Martin, D. D., R. Schweizer, C. P. Schwarze, M. W. Elmlinger, M. B. Ranke and G. Binder (2004). "The Early Dehydroepiandrosterone Sulfate Rise of Adrenarche and the Delay of Pubarche Indicate Primary Ovarian Failure in Turner Syndrome." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism **89**(3): 1164-1168.
- Mejorado-Molano, F. J., M. L. Sanz-Calvo, A. Posada-Ayala, N. Caballo-Roig, T. Gavela-Pérez, I. Mahillo-Fernández and L. Soriano-Guillén (2022). "Adult Height in

- Girls With Idiopathic Premature Adrenarche: A Cohort Study and Design of a Predictive Model." Frontiers in Endocrinology **13**.
- Mendle, J., A. M. Beltz, R. Carter and L. D. Dorn (2019). "Understanding Puberty and Its Measurement: Ideas for Research in a New Generation." J Res Adolesc **29**(1): 82-95.
- Mercadante, F., M. Busè, E. Salzano, T. Fragapane, D. Palazzo, M. Malacarne and M. Piccione (2020). "12q14.3 microdeletion involving HMGA2 gene cause a Silver-Russell syndrome-like phenotype: a case report and review of the literature." Ital J Pediatr **46**(1): 108.
- Miller, W. L. (2009). "Androgen synthesis in adrenarche." Rev Endocr Metab Disord **10**(1): 3-17.
- Miller, W. L., R. J. Auchus and D. H. Geller (1997). "The regulation of 17,20 lyase activity." Steroids **62**(1): 133-142.
- Mul, D., W. Oostdijk, J. J. Waelkens and S. L. Drop (2005). "Final height after treatment of early puberty in short adopted girls with gonadotrophin releasing hormone agonist with or without growth hormone." Clin Endocrinol (Oxf) **63**(2): 185-190.
- Mundy, L. K., J. G. Simmons, N. B. Allen, R. M. Viner, J. K. Bayer, T. Olds, J. Williams, C. Olsson, H. Romaniuk, F. Mensah, S. M. Sawyer, L. Degenhardt, R. Alati, M. Wake, F. Jacka and G. C. Patton (2013). "Study protocol: the Childhood to Adolescence Transition Study (CATS)." BMC Pediatr **13**: 160.
- Netchine, I., S. Rossignol, M. N. Dufourg, S. Azzi, A. Rousseau, L. Perin, M. Houang, V. Steunou, B. Esteva, N. Thibaud, M. C. Demay, F. Danton, E. Petriczko, A. M. Bertrand, C. Heinrichs, J. C. Carel, G. A. Loeuille, G. Pinto, M. L. Jacquemont, C. Gicquel, S. Cabrol and Y. Le Bouc (2007). "11p15 imprinting center region 1 loss of methylation is a common and specific cause of typical Russell-Silver syndrome: clinical scoring system and epigenetic-phenotypic correlations." J Clin Endocrinol Metab **92**(8): 3148-3154.
- Neville, K. A. and J. L. Walker (2005). "Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity." Archives of Disease in Childhood **90**(3): 258-261.

- Nieuwenhuis, D., N. Pujol-Gualdo, I. A. C. Arnoldussen and A. J. Kiliaan (2020). "Adipokines: A gear shift in puberty." Obesity Reviews **21**(6): e13005.
- Niklasson, A., A. Ericson, J. G. Fryer, J. Karlberg, C. Lawrence and P. Karlberg (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**(8-9): 756-762.
- Nilsson, O., R. Marino, F. De Luca, M. Phillip and J. Baron (2005). "Endocrine regulation of the growth plate." Horm Res **64**(4): 157-165.
- Nimura, A., N. Katsumata and T. Tanaka (2004). "Serum Levels of Free Insulin-Like Growth Factor (IGF)-I in Normal Children." Clin Pediatr Endocrinol **13**(1): 71-78.
- Novello, L. and P. W. Speiser (2018). "Premature Adrenarche." Pediatr Ann **47**(1): e7-e11.
- Orme, S. M., R. J. Q. McNally, R. A. Cartwright and P. E. Belchetz (1998). "Mortality and Cancer Incidence in Acromegaly: A Retrospective Cohort Study¹." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism **83**(8): 2730-2734.
- Oron, T., Y. Lebenthal, L. de Vries, M. Yackobovitch-Gavan, M. Phillip and L. Lazar (2012). "Interrelationship of extent of precocious adrenarche in appropriate for gestational age girls with clinical outcome." J Pediatr **160**(2): 308-313.
- Ounap, K. (2016). "Silver-Russell Syndrome and Beckwith-Wiedemann Syndrome: Opposite Phenotypes with Heterogeneous Molecular Etiology." Mol Syndromol **7**(3): 110-121.
- Palmert, M. R., D. L. Hayden, M. J. Mansfield, J. F. Crigler, Jr., W. F. Crowley, Jr., D. W. Chandler and P. A. Boepple (2001). "The longitudinal study of adrenal maturation during gonadal suppression: evidence that adrenarche is a gradual process." J Clin Endocrinol Metab **86**(9): 4536-4542.
- Pandey, A. V., S. H. Mellon and W. L. Miller (2003). "Protein phosphatase 2A and phosphoprotein SET regulate androgen production by P450c17." J Biol Chem **278**(5): 2837-2844.

- Paterson, W. F., S. F. Ahmed, L. Bath, M. D. Donaldson, R. Fleming, S. A. Greene, I. Hunter, C. J. Kelnar, A. Mayo, J. S. Schulga, D. Shapiro, P. J. Smail and A. M. Wallace (2010). "Exaggerated adrenarche in a cohort of Scottish children: clinical features and biochemistry." Clin Endocrinol (Oxf) **72**(4): 496-501.
- Paxton, M. L., A. C. Lamont and A. P. Stillwell (2013). "The reliability of the Greulich-Pyle method in bone age determination among Australian children." J Med Imaging Radiat Oncol **57**(1): 21-24.
- Pearlman, R. and T. A. Bewley (1993). "Stability and characterization of human growth hormone." Pharm Biotechnol **5**: 1-58.
- Pere, A., J. Perheentupa, M. Peter and R. Voutilainen (1995). "Follow up of growth and steroids in premature adrenarche." Eur J Pediatr **154**(5): 346-352.
- Pereira, A., A. S. Busch, F. Solares, I. Baier, C. Corvalan and V. Mericq (2021). "Total and Central Adiposity Are Associated With Age at Gonadarche and Incidence of Precocious Gonadarche in Boys." J Clin Endocrinol Metab **106**(5): 1352-1361.
- Prader, A. (1981). "[Normal growth and disorders of growth in children and adolescents (author's transl)]." Klin Wochenschr **59**(17): 977-984.
- Prader, A., R. H. Largo, L. Molinari and C. Issler (1989). "Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development." Helv Paediatr Acta Suppl **52**: 1-125.
- Raben, M. S. (1958). "Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone." J Clin Endocrinol Metab **18**(8): 901-903.
- Raiti, S. (1985). "Human growth hormone and Creutzfeldt-Jakob disease." Ann Intern Med **103**(2): 288-289.
- Ranke, M. B. and J. M. Wit (2018). "Growth hormone - past, present and future." Nat Rev Endocrinol **14**(5): 285-300.
- Rappaport, E. B. (1987). "Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease." Neurology **37**(9): 1520-1522.
- Reinehr, T. and C. L. Roth (2019). "Is there a causal relationship between obesity and puberty?" Lancet Child Adolesc Health **3**(1): 44-54.

- Remer, T., K. R. Boye, M. F. Hartmann and S. A. Wudy (2005). "Urinary markers of adrenarche: reference values in healthy subjects, aged 3-18 years." J Clin Endocrinol Metab **90**(4): 2015-2021.
- Ribeiro, E. H. P., M. D. H. Haduo, C. D. C. Ribeiro and D. A. C. Lamônica (2021). "Silver-Russell syndrome: clinical, neurodevelopmental and communication characteristics: clinical case studies." Codas **34**(1): e20200273.
- Richardson, D. K., C. S. Phibbs, J. E. Gray, M. C. McCormick, K. Workman-Daniels and D. A. Goldmann (1993). "Birth weight and illness severity: independent predictors of neonatal mortality." Pediatrics **91**(5): 969-975.
- Rohrer, T., H.-G. Dörr and S. Zabransky (2018). Vorzeitige Pubertätsentwicklung: Pubertas praecox und Pseudopubertas praecox. Duale Reihe Pädiatrie. L. Gortner and S. Meyer, Georg Thieme Verlag KG.
- Romer, T. E. (1986). "[Is there a causative relation between infectious degenerative encephalopathy and the use of growth hormone?]." Pediatr Pol **61**(11): 740-744.
- Rosenfield, R. L. (2021). "Normal and Premature Adrenarche." Endocr Rev **42**(6): 783-814.
- Russell, A. (1954). "A syndrome of intra-uterine dwarfism recognizable at birth with cranio-facial dysostosis, disproportionately short arms, and other anomalies (5 examples)." Proc R Soc Med **47**(12): 1040-1044.
- Saal, H. M., M. D. Harbison and I. Netchine (1993). Silver-Russell Syndrome. GeneReviews(®). M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon et al. Seattle (WA), University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2020, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
- Saenger, P. and J. Dimartino-Nardi (2001). "Premature adrenarche." J Endocrinol Invest **24**(9): 724-733.
- Saga, K. (2002). "Structure and function of human sweat glands studied with histochemistry and cytochemistry." Prog Histochem Cytochem **37**(4): 323-386.

- Sarotti, M., C. Zilocchi, P. Bianchi, C. Faraci, C. Marenzi, D. Martinelli and R. Escobar (1992). "[The Silver-Russel syndrome]." *Pediatr Med Chir* **14**(2): 227-230.
- Sasaki, K., H. Soejima, K. Higashimoto, H. Yatsuki, H. Ohashi, S. Yakabe, K. Joh, N. Niikawa and T. Mukai (2007). "Japanese and North American/European patients with Beckwith-Wiedemann syndrome have different frequencies of some epigenetic and genetic alterations." *Eur J Hum Genet* **15**(12): 1205-1210.
- Schulte, S., J. Wölfle, F. Schreiner, B. Stoffel-Wagner, M. Peter, P. Bartmann and B. Gohlke (2016). "Birthweight Differences in Monozygotic Twins Influence Pubertal Maturation and Near Final Height." *J Pediatr* **170**: 288-294.e281-282.
- Silver, H. K. (1959). "Congenital asymmetry, short stature, and elevated urinary gonadotropin." *AMA J Dis Child* **97**(6): 768-773.
- Silver, H. K., W. Kiyasu, J. George and W. C. Deamer (1953). "Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature, and elevated urinary gonadotropins." *Pediatrics* **12**(4): 368-376.
- Silverman, S. H., C. Migeon, E. Rosemberg and L. Wilkins (1952). "Precocious growth of sexual hair without other secondary sexual development; premature pubarche, a constitutional variation of adolescence." *Pediatrics* **10**(4): 426-432.
- Sklar, C. A., S. L. Kaplan and M. M. Grumbach (1980). "Evidence for dissociation between adrenarche and gonadarche: studies in patients with idiopathic precocious puberty, gonadal dysgenesis, isolated gonadotropin deficiency, and constitutionally delayed growth and adolescence." *J Clin Endocrinol Metab* **51**(3): 548-556.
- Smeets, C. C., G. R. Zandwijken, J. S. Renes and A. C. Hokken-Koelega (2016). "Long-Term Results of GH Treatment in Silver-Russell Syndrome (SRS): Do They Benefit the Same as Non-SRS Short-SGA?" *J Clin Endocrinol Metab* **101**(5): 2105-2112.
- Souza, F. M. and P. F. Collett-Solberg (2011). "Adverse effects of growth hormone replacement therapy in children." *Arq Bras Endocrinol Metabol* **55**(8): 559-565.
- Spear, L. P. (2000). "The adolescent brain and age-related behavioral manifestations." *Neurosci Biobehav Rev* **24**(4): 417-463.

- Strauss, A. (2017). Syndromale Erkrankungen. Ultraschallpraxis in Geburtshilfe und Gynäkologie. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 391-411.
- Sustarsic, E. G., R. K. Junnila and J. J. Kopchick (2013). "Human metastatic melanoma cell lines express high levels of growth hormone receptor and respond to GH treatment." Biochem Biophys Res Commun **441**(1): 144-150.
- Tanner, J. M. and T. J. Ham (1969). "Low birthweight dwarfism with asymmetry (Silver's syndrome): treatment with human growth hormone." Arch Dis Child **44**(234): 231-243.
- Thomas-Teinturier, C., I. Oliver-Petit, H. Pacquement, B. Fresneau, R. S. Allodji, C. Veres, S. Bolle, D. Berchery, C. Demoor-Goldschmidt, N. Haddy, I. Diallo and F. de Vathaire (2020). "Influence of growth hormone therapy on the occurrence of a second neoplasm in survivors of childhood cancer." Eur J Endocrinol **183**(4): 471-480.
- Toumba, M., A. Albanese, C. Azcona and R. Stanhope (2010). "Effect of long-term growth hormone treatment on final height of children with Russell-Silver syndrome." Horm Res Paediatr **74**(3): 212-217.
- Tucci, V., A. R. Isles, G. Kelsey and A. C. Ferguson-Smith (2019). "Genomic Imprinting and Physiological Processes in Mammals." Cell **176**(5): 952-965.
- Tuvemo, T., B. Jonsson, J. Gustafsson, K. Albertsson-Wikland, A. S. Aronson, A. Häger, S. Ivarson, B. Kriström, C. Marcus, K. O. Nilsson, U. Westgren, O. Westphal, J. Aman and L. A. Proos (2004). "Final height after combined growth hormone and GnRH analogue treatment in adopted girls with early puberty." Acta Paediatr **93**(11): 1456-1462.
- Utriainen, P., R. Voutilainen and J. Jaaskelainen (2009). "Continuum of phenotypes and sympathoadrenal function in premature adrenarche." Eur J Endocrinol **160**(4): 657-665.
- Utriainen, P., R. Voutilainen and J. Jääskeläinen (2009). "Girls with premature adrenarche have accelerated early childhood growth." J Pediatr **154**(6): 882-887.

- Veening, M. A., M. M. van Weissenbruch, J. J. Roord and H. A. de Delemarre-van Waal (2004). "Pubertal development in children born small for gestational age." J Pediatr Endocrinol Metab **17**(11): 1497-1505.
- Verkauskiene, R., I. Petraitiene and K. Albertsson Wikland (2013). "Puberty in children born small for gestational age." Horm Res Paediatr **80**(2): 69-77.
- Vignolo, M., S. Milani, G. Cerbello, P. Coroli, E. Di Battista and G. Aicardi (1992). "FELS, Greulich-Pyle, and Tanner-Whitehouse bone age assessments in a group of Italian children and adolescents." Am J Hum Biol **4**(4): 493-500.
- Voutilainen, R. and J. Jaaskelainen (2015). "Premature adrenarche: etiology, clinical findings, and consequences." J Steroid Biochem Mol Biol **145**: 226-236.
- Wakeling, E. L., F. Brioude, O. Lokulo-Sodipe, S. M. O'Connell, J. Salem, J. Bliiek, A. P. Canton, K. H. Chrzanowska, J. H. Davies, R. P. Dias, B. Dubern, M. Elbracht, E. Giabicani, A. Grimberg, K. Gronskov, A. C. Hokken-Koelega, A. A. Jorge, M. Kagami, A. Linglart, M. Maghnie, K. Mohnike, D. Monk, G. E. Moore, P. G. Murray, T. Ogata, I. O. Petit, S. Russo, E. Said, M. Toumba, Z. Tumer, G. Binder, T. Eggermann, M. D. Harbison, I. K. Temple, D. J. Mackay and I. Netchine (2017). "Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement." Nat Rev Endocrinol **13**(2): 105-124.
- Weibel, L., M. Follenius, K. Spiegel, C. Gronfier and G. Brandenberger (1997). "Growth hormone secretion in night workers." Chronobiol Int **14**(1): 49-60.
- Willemsen, R. H., N. J. Arends, W. M. Bakker-van Waarde, M. Jansen, E. G. van Mil, J. Mulder, R. J. Odink, M. Reeser, C. Rongen-Westerlaken, W. H. Stokvis-Brantsma, J. J. Waelkens and A. C. Hokken-Koelega (2007). "Long-term effects of growth hormone (GH) treatment on body composition and bone mineral density in short children born small-for-gestational-age: six-year follow-up of a randomized controlled GH trial." Clin Endocrinol (Oxf) **67**(4): 485-492.
- Witchel, S. F., B. Pinto, A. C. Burghard and S. E. Oberfield (2020). "Update on adrenarche." Curr Opin Pediatr **32**(4): 574-581.
- Wohlfahrt-Veje, C., J. Tinggaard, A. Juul, J. Toppari, N. E. Skakkebaek and K. M. Main (2021). "Pubarche and Gonadarche Onset and Progression Are Differently

Associated With Birth Weight and Infancy Growth Patterns." J Endocr Soc **5**(8):
bvab108.

Wollmann, H. A., T. Kirchner, H. Enders, M. A. Preece and M. B. Ranke (1995). "Growth
and symptoms in Silver-Russell syndrome: review on the basis of 386 patients." Eur
J Pediatr **154**(12): 958-968.

Zhang, Y. and B. Tycko (1992). "Monoallelic expression of the human H19 gene." Nat
Genet **1**(1): 40-44.

Žukauskaitė, S., D. Lašienė, L. Lašas, B. Urbonaitė and P. Hindmarsh (2005). "Onset of
breast and pubic hair development in 1231 preadolescent Lithuanian schoolgirls."
Archives of Disease in Childhood **90**(9): 932-936.

Zumsteg, U. (2011). "SGA und Kleinwuchs - Indikation für Wachstumshormon."
Paediatrica **Vol. 22, No.1.**

8 Erklärung zum Eigenanteil

Diese Arbeit wurde an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Binder durchgeführt, der auch die Konzeption der Studie festlegte. Nach einer Einarbeitungsphase führte ich unter Supervision von Herrn Prof. Binder die retrospektive Erhebung der Daten aus den Patientenakten der Langzeitstudie selbstständig durch. Dafür wurden die Papierakten von 104 PatientInnen gesichtet und die für die Studie relevanten Daten erhoben, welche in Excel eingetragen und analysiert wurden.

Die statistische Auswertung erfolgte in Kooperation mit Herrn Dr. Gunnar Blumenstock vom Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie (IKEaB) an der Universitätsklinik Tübingen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden von Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Binder als Erstautor und mir als Letztautor in der Form eines Fachartikels mit dem Titel „Adrenarche in Silver-Russell syndrom: timing and consequences“ im Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (DOI 10.1210/jc.2017-00874) im Jahr 2017 publiziert. Darüber hinaus wurden die analysierten Daten unter anderem für 3 weitere Publikationen verwendet (siehe unten). Für eine bessere Übersichtlichkeit der Arbeit wurde darauf verzichtet, den o.g. verfassten Fachartikel im Einzelnen zu zitieren, und es soll stattdessen an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass sich hierbei selbstverständlich zahlreiche Überschneidungen ergeben, da ein großer Teil der hier vorliegenden Arbeit auf derselben Forschungsarbeit gründet, auf welcher auch der veröffentlichte Fachartikel basiert.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig (nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Binder) verfasst zu haben, und keine weiteren als die von mir angegebene Quellen verwendet zu haben.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden im Jahr 2016 auf dem Kongress der European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) in Paris sowie während einer Weiterbildung der European Imprinting Disorders School in Béhoust (Frankreich) vorgestellt.

Tübingen, den 29.09.22

Nawfel Ferrand

9 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

Binder G, Schweizer R, Blumenstock G, Ferrand N. Adrenarche in Silver-Russell Syndrome: Timing and Consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Nov 1;102(11):4100-4108. doi: 10.1210/jc.2017-00874. PMID: 28945864.

Darüber hinaus wurde Teils dieser Arbeit für folgenden Publikationen verwendet:

G. Binder, T. Eggermann, K. Weber, N. Ferrand, R. Schweizer, The diagnostic value of IGF-2 and the IGF/IGFBP-3 system in Silver-Russell syndrome – *Hormon Research in Pediatrics*, Jul. 2017

K. Lokulo-Sodipe et al., Growth outcomes in adolescents and adults with Silver-Russell syndrome and the effects of childhood growth hormone treatment – *Endocrine Abstracts*, Oct. 2018

K. Lokulo-Sodipe et al, Height and body mass index in molecularly-confirmed Silver-Russell syndrome and the long-term effects of growth hormone treatment – *Clinical Endocrinology*, Mar. 2022

10 Danksagung

Ich möchte meiner ganzen Familie, meinen Freunden, insbesondere Christian, Bernie und Lydia für Ihre stets großartige Unterstützung, sowie Herrn Prof. Binder für seine Geduld und wiederholte Hilfe und Flexibilität danken. Ein besonderer Dank geht ebenso an Herrn Dr. Blumenstock für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung der Datenbank.