

**Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
(Department) Tübingen  
Abteilung I  
(Schwerpunkte: Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie/Onkologie)  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. R. Handgretinger  
Sektion Pädiatrische Endokrinologie  
Leiter: Professor Dr. M.B. Ranke**

**Muskel- und Fettverteilung am Unterschenkel bei Kindern  
mit Wachstumshormonmangel im Vergleich zu Kindern mit  
Intrauteriner Wachstumsretardierung und Ullrich-Turner-  
Syndrom**

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

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

**vorgelegt von**

**Coline-Véronique Berndt**

**aus Rottweil**

**2009**

Dekan: Professor Dr. I. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. B. Ranke

2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Balletshofer

Meinen Eltern Rita und Lothar Berndt gewidmet

## **Danksagung**

Für die Überlassung dieses Themas sowie für die Korrektur bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Ranke. Ferner möchte ich mich in besonderem Maße bei Herrn Dr. Schweitzer für die umfassende Betreuung, seine große Hilfsbereitschaft und die Korrektur der Manuskripte bedanken.

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Wachstumshormon (Growth Hormone, GH).....	1
1.2 Rekombinantes Wachstumshormon (rhGH).....	2
1.3 Diagnostik des Wachstumshormonmangels.....	3
1.4 Kleinwuchs .....	3
1.4.1 Wachstumshormonmangel (GHD) .....	3
1.4.2 Idiopathischer Wachstumshormonmangel (iGHD) .....	5
1.4.3 Small for Gestational Age (SGA) .....	5
1.4.4 Ullrich-Turner-Syndrom (UTS) .....	6
1.5 Fragestellung und Studienziele .....	7
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>8</b>
2.1 Patienten.....	8
2.1.1 Alter der Patienten zu Therapiebeginn.....	8
2.1.2 Patientengruppen.....	9
2.1.3 Schwangerschaftsdauer und Geburtsdaten.....	13
2.1.4 Daten der Patientengruppen im Überblick .....	15
2.1.5 Medikation .....	17
2.2. Methoden.....	18
2.2.1 Periphere quantitative Computertomographie (pQCT).....	18
2.2.2 Bestimmung auxologischer Parameter .....	22
2.2.3 Endokrinologische Diagnostik.....	23
2.2.4 Statistische Methoden.....	24
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>27</b>
3.1 Körpergröße .....	27
3.1.1 Therapiebeginn.....	27
3.1.2 Das erste Therapiejahr .....	32
3.1.3 Das zweite Therapiejahr .....	35
3.2 Körpergewicht.....	37
3.2.1 Therapiebeginn .....	37
3.2.2 Das erste Therapiejahr .....	37
3.2.3 Das zweite Therapiejahr .....	40
3.3 BMI .....	42

3.3.1	Therapiebeginn .....	42
3.3.2	Das erste Therapiejahr .....	43
3.3.3	Das zweite Therapiejahr .....	46
<b>3.5</b>	<b>Muskelfläche und Fettfläche .....</b>	<b>49</b>
3.5.1	Therapiebeginn .....	49
3.5.2	Das erste Therapiejahr .....	50
3.5.3	Das zweite Therapiejahr .....	57
<b>3.6</b>	<b>Zusammenfassung der Ergebnisse.....</b>	<b>75</b>
3.6.1	Muskelfläche und Muskelanteil (Unterschenkel) .....	75
3.6.2	Fettfläche und Fettanteil (Unterschenkel) .....	76
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>78</b>
4.1	Methoden .....	78
4.2	Beeinflussende Faktoren .....	80
4.3	Existieren primäre Unterschiede der Körperzusammensetzung bezüglich Muskel- und Fettanteil zwischen den verschiedenen Krankheitsbildern? .....	82
4.4	Veränderung von Muskel- und Fettmasse unter einer Wachstumshormontherapie bzw. -substitution bei Patienten mit iGHD, SGA und UTS .....	83
4.5	Schlussfolgerungen.....	90
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>92</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>93</b>

## **1. Einleitung**

In den vergangenen Jahren beschäftigten sich viele Studien mit der Frage, in wie weit die Größenentwicklung von Kindern mit Kleinwuchs von einer Therapie mit Wachstumshormon profitiert. Angesichts der anabolen und lipolytischen Eigenschaften des Wachstumshormons liegt jedoch nahe, dass es unter einer Wachstumshormontherapie nicht nur zu einer Zunahme des Längenwachstums kommt, sondern auch zu einer Veränderung der Körperzusammensetzung (144), (145), (151), (155).

### **1.1 Wachstumshormon (Growth Hormone, GH)**

Das humane Wachstumshormon (human growth hormone, hGH) besteht aus einem 191 Aminosäuren umfassenden linearen Peptid, das nicht glykosidiert ist und über zwei intramolekulare Disulfidbrücken verfügt, es besitzt ein freies Aminoende und weist ein Mol-Gewicht von 21500D auf (48).

Das auf dem langen Arm des Chromosom 17 kodierte hGH wird in den acidophilen somatotropen Zellen des HVL synthetisiert und gespeichert (49), (50). Leber, Niere und peripheres Gewebe sind für die Elimination verantwortlich (49).

Das Sekretionsmuster des hGH wird über die hypothalamischen Regulationsproteine Somatoliberin (GRF) und Somatostatin (GHRIF) sowie durch weitere Faktoren, wie z.B. inhibierend wirkende IGF- Peptide (Insulin-like-Growth-Factor) und Einflüsse wie Alter, Schlaf, Ernährungszustand, Hunger, Bewegung, Stress und Geschlechtshormone bestimmt (51).

Unter physiologischen Bedingungen erfolgt die hGH-Sekretion pulsatil und in erster Linie nachts mit 3-6 Peaks in Abhängigkeit von den Tiefschlafphasen (41), (99).

Im Plasma liegt hGH zu ungefähr 45% in gebundener Form vor. Es handelt sich um einen Komplex mit einem Bindungsprotein (Growth Hormone Binding Proteine, GHBP) (54), (55).

Am eindrucksvollsten beeinflusst hGH das Wachstum von Muskulatur und Skelettknochen. Im Wesentlichen wird die Wirkung des hGH durch Insulin ähnliche Wachstumsfaktoren (Insulin-like Growth Factors, IGF) vermittelt (58).

Demnach besteht, über eine Stimulation der Prächondrozyten-Proliferation an den epiphysealen Wachstumsfugen, ein indirekter, dosisabhängiger Einfluss auf das Längenwachstum (57). Eine weitere Auswirkung auf den Knochenstoffwechsel stellt die Stimulation der Osteoblastendifferenzierung und -aktivität dar. Ebenfalls IGF-I bedingt ist die Stimulation der Lipolyse in den Fettzellen und der Proteinsynthese in den Muskelzellen.

Eine Zunahme an Muskelmasse unter einer Therapie mit Wachstumshormon ist beim erwachsenen Menschen bereits seit längerem bekannt. Jüngere Studien bestätigten diesen Sachverhalt nun auch an Kindern (156).

## **1.2 Rekombinantes Wachstumshormon (rhGH)**

Im Jahre 1979 gelang erstmals die biosynthetische (gentechnische) Produktion von Wachstumshormon aus dem Bakterium *Escherichia coli*. Möglich war dies durch den Transfer des für hGH kodierenden Gens in das Bakterium mit Hilfe von Plasmiden (63).

An dem pulsatilen zirkadianen Sekretionsmuster des endogenen Wachstumshormons orientierend erfolgt die tägliche subkutane Applikation jeweils abends (67), (68), (69). Dabei liegt die Richtdosis bei 25-50 µg/kg/d, entsprechend einer Dosis von 0,18-0,35 mg/kg/Woche. (7)



### **1.3 Diagnostik des Wachstumshormonmangels**

Neben einer klinisch erkennbaren, kontinuierlichen Zunahme des Längenmaßdefizits zur Altersgruppe stehen verschiedene Maßnahmen der endokrinologischen Diagnostik zur Verfügung.

Die inzwischen routinemäßige Messung der IGF-I- und IGF-BP-3-Serumspiegel beweisen zwar nicht zwingend einen GH-Mangel, erniedrigte Werte sind jedoch als Indikation zur weiteren Abklärung eines möglicherweise vorliegenden GH-Mangels anzusehen (38), (39), (40).

Stimulationstests, wie z.B. Arginin- und Insulintoleranztests, und Testmethoden zur Messung der GH-Spontansekretion dienen als pharmakologisch-dynamische Verfahren zur qualifizierten GH-Bestimmung und stellen somit eine Methode zur Erhärtung der Diagnose GH-Mangel dar (41), (42), (43).

### **1.4 Kleinwuchs**

Kleinwuchs ist definiert als eine Körpergröße, die sich im Vergleich zur ethnisch gleichen Normpopulation unter der 3. Perzentile befindet (1).

Die Ätiologie von Wachstumsstörungen ist vielfältig. Eine maßgebliche Rolle spielt der direkte Mangel an Wachstumshormon.

#### **1.4.1 Wachstumshormonmangel (GHD)**

Anhand von individuellen Wachstumskurven im Vergleich zu Normperzentilen lässt sich erkennen, ob die Wachstumsgeschwindigkeit eines Kindes konstant ist oder die Perzentilen einer entsprechenden Vergleichspopulation schneidet. Eine solche Abweichung von der erwarteten Wachstumsgeschwindigkeit nach dem 2. Lebensjahr wird als Leitsymptom des GHD angesehen. Prader stellte Normwerte für mitteleuropäische Populationen auf, die Normperzentilen von

Tanner und Whitehouse eignen sich für den internationalen Vergleich (2), (3), (4).

Die Inzidenz für den Wachstumshormonmangel liegt bei mindestens 1:3480 (5). Standardisierte pharmakologisch-dynamische Testverfahren dienen als ergänzende Diagnostik des Wachstumshormonmangels. Liegen in mindestens zwei Stimulationstests oder in einem Stimulationstest und in der Spontansekretion GH-Werte unter 10 ng/ml vor, ist ein Wachstumshormonmangel wahrscheinlich. In Betracht sollte auch eine Synthese inkompetenten Wachstumshormons (GH) gezogen werden.

Wachstumshormonmangel kann genetisch bedingt (hereditär) und sporadisch (idiopathisch) auftreten.

Ursachen des GHD (6):

- Genetisch bedingte Formen
  - Isolierter GHD Typ IA, IB (aut.-rez.), Typ II (aut.-dom.), Typ III (x-chrom.)
  - Kombinierte HVL - Insuffizienz
- Idiopathische Formen (idiopathischer GHD, iGHD)
  - Isolierter GHD
  - Kombinierte HVL-Insuffizienz
- Neurosekretorische Dysfunktion (NSD)
- Fehlbildungen und Erkrankungen des ZNS
- Biologisch inkompetentes GH

Studien ergaben, dass bei Patienten mit GHD im Vergleich zu gesunden Probanden eine veränderte Körperzusammensetzung vorliegt. Die Muskelmasse ist bei einem erhöhten Fettanteil vermindert (146), (147).

### **1.4.2 Idiopathischer Wachstumshormonmangel (iGHD)**

Kann die Diagnose Wachstumshormonmangel weder durch eine genetische Ursache noch durch einen vorliegenden organischen Defekt erklärt werden, spricht man von Idiopathischem Wachstumshormonmangel (iGHD). Dabei müssen folgende Kriterien erfüllt werden: normale Serumkonzentration des freien T4, normaler Karyotyp bei Mädchen, Fehlen von Endomysium-Antikörpern, Nichtvorhandensein chronisch-organischer oder psychischer Erkrankungen, Syndromerkrankungen sowie ein Fehlen sicherer Zeichen einer Osteodysplasie einschließlich einer Madelung Deformität. (8)

Ätiologisch liegt in den meisten Fällen eine nicht ausreichende Stimulation durch hypothalamische Releasinghormone, in erster Linie GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone), vor, es handelt sich dann um eine sekundäre HVL-Insuffizienz. Im Gegensatz dazu sind primär hypophysäre Defekte selten (6).

### **1.4.3 Small for Gestational Age (SGA)**

Säuglinge, deren Geburtsgewicht oder Geburtslänge unter der 3. Perzentile liegt, werden als small-for-gestational-age bezeichnet, Kinder mit einem innerhalb der Norm liegenden Geburtsgewicht oder einer normalen Geburtslänge als appropriate-for-gestational-age (AGA). Im Gegensatz zu sehr kleinen Säuglingen, die noch der Gruppe AGA zugeordnet werden, holen Kinder mit der Diagnose SGA ihr Größendefizit auch während der ersten zwei Lebensjahre nur langsam auf. Hiervon erreichen 8-10% nicht ihre Zielgröße (18). Der Begriff SGA fasst eine heterogene Patientengruppe zusammen. Ursachen können sowohl Anomalien des Kindes, Versorgungsprobleme des Fetus durch eine Plazentainsuffizienz oder durch mütterliche Faktoren sein. Bei bis zu 60% der Kinder zeigen sich Veränderungen bezüglich der Wachstumshormonausschüttung und/oder erniedrigte Werte des Insulin-like

growth factor (IGF) (19). Jedoch ergibt die Durchführung eines Stimulationstests normale bis hochnormale Plasma-Wachstumshormonwerte (20).

Kleinwüchsige Kinder mit der Diagnose SGA weisen einen Mangel an Muskelmasse und, wenn auch weniger ausgeprägt, an Fettmasse auf, dabei ist der Fettanteil an der Gesamtkörpermasse im Vergleich zu gesunden Kindern erhöht (144).

#### **1.4.4 Ullrich-Turner-Syndrom (UTS)**

Das Krankheitsbild des Ullrich-Turner-Syndroms wurde von den Kinderärzten Ullrich (1930) (21) und Turner (1938) (22) zum ersten Mal beschrieben. Minderwuchs, gonadale Dysgenese sowie Dysmorphien des äußeren Erscheinungsbildes und Fehlbildungen an inneren Organen gehören zu den klinischen Merkmalen. Verantwortlich dafür ist eine Aberration der weiblichen Geschlechtschromosomen numerischer oder struktureller Art. In ca. 50% der Fälle liegt eine Monosomie vor, d.h. ein X-Chromosom fehlt, der Karyotyp lautet 45,X (6). Zum klinisch-pathologischen Befundkomplex führen auch folgende Aberrationen: (23)

- Mosaik: (45,X/46,XX), (45,X/47,XXX), (45,X/46,XX/47,XXX), (45,X/46,X,i (Xq)), (45,X/46,Xr (X))
- Strukturelle Aberrationen: (46,X,i (Xq)), (46,X,i (Xp)), (46,X,del (Xq)), (46,X,del (Xp))

Das UTS zählt zu den häufigsten Chromosomenanomalien bei Mädchen (1:2500 Mädchengeburt) (1). Das klinisch am meisten hervorstechende Merkmal ist der Kleinwuchs neben Dysmorphiesymptomen wie tiefe Nackenhaargrenze, Ohrdysmorphien, Schildthorax, Lymphödem bei Neugeborenen und jungen Säuglingen, Cubitus valgus, Pterygium colli, Naevi pigmentosi oder die Madelung Deformität. Verschiedene Studien zeigten auf,

dass unbehandelte Mädchen mit UTS in der Regel eine mittlere Größe zwischen 140 cm und 145 cm erreichen (26), (27), (28), (29), (30).

Als Ursache des Kleinwuchses bei Mädchen mit UTS wird eine partielle periphere Resistenz gegenüber Faktoren, die Wachstum stimulieren und regulieren, diskutiert (33), (34). Von ätiologischer Bedeutung ist ferner das Fehlen eines SHOX-Gens (short stature homeobox-containing gene) (35).

Es wird beschrieben, dass Mädchen mit UTS sowohl eine geringere Muskelmasse als auch eine erhöhte Fettmasse im Vergleich zu gesunden Probanden haben (155).

## **1.5 Fragestellung und Studienziele**

- Wie ist die Körperzusammensetzung bezüglich Muskel- und Fettanteil vor einer Wachstumshormontherapie in den drei untersuchten Patientengruppen?
- Wie entwickelt sich das Verhältnis Muskel- zu Fettmasse unter einer Wachstumshormontherapie?
- Gibt es Unterschiede der Veränderungen der Körperzusammensetzung unter einer Wachstumshormontherapie in den drei Patientengruppen?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Patienten**

Die Patienten wurden im Rahmen einer großen, andauernden Studie in der Universitäts-Kinderklinik Tübingen untersucht. Gegenstand dieser Arbeit ist eine Längsschnittstudie. Dabei wurde der longitudinale Verlauf von insgesamt 128 Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten beschrieben. Von diesen 128 Patienten wurden 103 über einen Gesamtzeitraum von 12 Monaten und 48 über einen Gesamtzeitraum von 24 Monaten beobachtet.

Zu den Einschlusskriterien zählten die Diagnose Kleinwuchs (Körpergröße kleiner als 3. Perzentile) und die Diagnose GHD, SGA oder UTS. Dabei musste bei Patienten mit GHD ein Wachstumshormonpeak von unter 8 ng/ml, ein normales Geburtsgewicht und eine normale Geburtslänge sowie eine Wachstumsgeschwindigkeit von  $< 0$  SDS vorliegen, bei Patienten mit SGA ein Wachstumshormonpeak von über 8 ng/ml, ein Geburtsgewicht und eine Geburtslänge von unter 2 SD sowie eine Wachstumsgeschwindigkeit von  $< 0$  SDS, bei Patienten mit UTS musste eine dementsprechende chromosomale Abberation vorliegen.

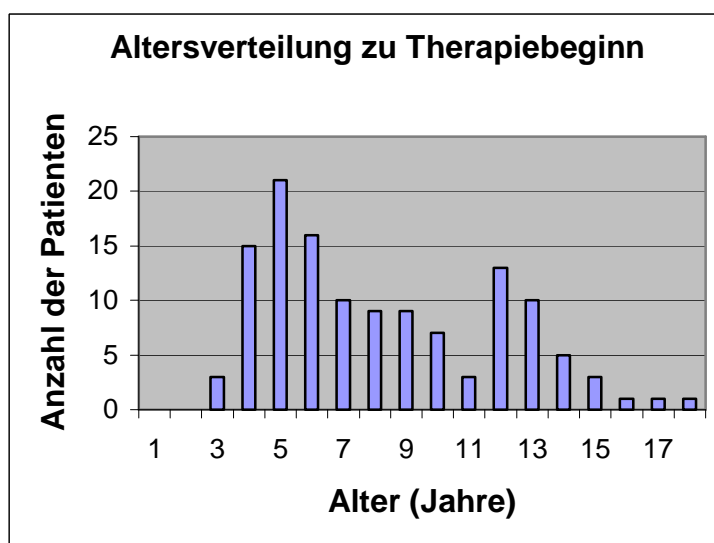
Für die Erfassung der Daten stellten sich die Patienten zu Therapiebeginn und im Abstand von 6, 12 und 24 Monaten nach Beginn einer Therapie mit rekombinantem Wachstumshormon (rhGH) an der Universitäts-Kinderklinik Tübingen, Sektion Pädiatrische Endokrinologie vor.

#### **2.1.1 Alter der Patienten zu Therapiebeginn**

Zu Beginn der Wachstumshormonsubstitution waren die Patienten im Durchschnitt 8,5 Jahre alt. Das Alter der iGHD-Patienten liegt bei Therapiebeginn zwischen 3,3 und 17,5 Jahren, das der SGA-Patienten zwischen 3,5 und 13,2 Jahren und die Patientinnen mit UTS sind zu diesem

Zeitpunkt zwischen 5,1 und 13,2 Jahren alt. In dem Zeitraum von Mai 1999 bis Juli 2002 liegen die jeweils ersten Verabreichungen der Hormoninjektionen des rekombinanten Wachstumshormons (rGH), der Zeitpunkt dieser ersten Hormogabe wird als Therapiebeginn definiert.

Folgendes Schaubild zeigt die Altersverteilung zum Zeitpunkt des Therapiebeginns auf.



**Abb. 1:** Altersverteilung zu Beginn der Therapie

### 2.1.2 Patientengruppen

Als Kriterium für die Einteilung der Patienten in drei Gruppen diene die jeweilige Diagnose. Die Patienten mit idiopathischem Wachstumshormonmangel (iGHD) sind der Gruppe 1, die Patienten mit SGA der Gruppe 2 und die Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom (UTS) der Gruppe 3 zugeordnet.

Der Umfang des Patientenkollektivs nach 6-,12- und 24-monatiger Behandlung ist nicht exakt identisch, da nicht von allen Patienten Messungen über 12 und

24 Monaten vorliegen. In der Patientengruppe mit iGHD reduziert sich die Patientenanzahl von 70 Patienten nach 6 Monaten auf 58 Patienten nach 12 Monaten und auf 28 nach 24 Monaten.

Von den 37 SGA-Patienten liegen Messdaten nach 6 Monaten vor, nach 12 Monaten von 32 Patienten und nach 24 Monaten von 12 Patienten.

Von den UTS-Patientinnen wurden nach 6 Monaten von 17, nach 12 Monaten von 13 und nach 24 Monaten von 9 Mädchen Messungen vorgenommen.

Tab.1 bietet eine Übersicht der Patientenaufteilung in die drei Gruppen in Bezug auf die Therapiedauer und die jeweilige Geschlechtsverteilung.

**Tab. 1:** Anteil der Jungen und Mädchen innerhalb der drei Patientengruppen und Gesamtzahl der Patienten in Abhängigkeit von der Therapiedauer

Anzahl Patienten	iGHD		SGA		UTS
	männlich	weiblich	männlich	weiblich	weiblich
Therapiedauer					
6 Monate	52	18	21	16	17
12 Monate	46	12	19	13	13
24 Monate	25	3	8	4	8

### 2.1.2.1 iGHD

Für alle 70 Patienten dieser Gruppe wurde die Diagnose idiopathischer Wachstumshormonmangel (iGHD) gestellt, dennoch weisen einige Patienten Zusatzdiagnosen auf:

Eine Hypoplasie der Adenohypophyse zeigt sich im MRT bei 9 Patienten; darunter weist ein Patient zusätzlich eine ektopische Neurohypophyse sowie einen TSH-Mangel auf. Bei einem Patienten handelt es sich um ein hypotrophes Frühgeborenes der 29. SSW mit Zustand nach perinataler Asphyxie, Zustand



nach Herniotomie und Orchidopexie sowie einem Strabismus convergens. 6 Patienten weisen eine latente bzw. manifeste Hypothyreose auf. Als weitere Hypophysenhormonausfälle wurden diagnostiziert: ACTH-Mangel, partiellen Gonadotropinmangel, Panhypopituitarismus, hypothalamo-hypophysäre Ausfälle. Bei einem Patienten ist eine Meningitis durch *Hämophilus influenzae* Ursache des Wachstumshormonmangels.

Ausgeprägte Hypophysenfehlbildungen bestehen bei weiteren zwei Patienten. Die Diagnose eines Patienten lautet Porencephalie mit psychomotorischer Retardierung und Krampfleiden. Eine Chromosomenanomalie mit dem Genotyp 46,XX fish del (pterp. 15.32) findet sich bei einer Patientin. Ferner zeigt sich bei einem Kind ein Prader-Willi-Syndrom und eine Sprachentwicklungsverzögerung. Zu den Diagnosen eines anderen Patienten zählen Juvenile Rheumatoide Arthritis, Iridocyclitis mit Synechien und Cataracta complicata, Pars-Plana Vitrektomie mit Linsenimplantation. Ein Patient leidet an einer Mukoviszidose mit exokriner Pankreasinsuffizienz. Ein unklares Dismorphis Syndrom mit Wachstumshormonmangel besteht bei einem weiteren Kind. Kongenitale dyserythropoetische Anämie mit Minderwuchs und Wachstumshormonmangel ist vermutlich im Rahmen einer Hämosiderose der Hypophyse bei einem anderen Patienten anzunehmen. Desweiteren wurden folgende Zusatzdiagnosen gestellt: Morbus Crohn, Meningomyelozele, Dystrophinabhängige Muskeldystrophie, Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom (ADS), Pendelhoden beidseits, Cubitus varus nach Fraktur.

#### **2.1.2.2 SGA**

Bei 11 der insgesamt 39 Patienten wurde das Silver-Russel-Syndrom diagnostiziert. Zusätzlich wurde bei Patient eine Hemihypotrophie links festgestellt.

Verdacht auf Dubowitz-Syndrom bestand bei einer Patientin mit Mikrozephalie und ASD Typ 2. Weitere Nebendiagnosen waren: Hypothyreose, Prader-Willi-Syndrom und Adipositas per magna, Hypochondroplasie und familiärer

Kleinwuchs. Unter diesen Patienten befindet sich ein ehemals hypotrophes Frühgeborenes der 30. Schwangerschaftswoche (GG1023g, Länge 37 cm) mit Zustand nach komplizierter Perinatalzeit (Beatmung, Sepsis, Cholestase) und Zustand nach penoscrotaler Hypospadie (OP 11/1997). Ferner ein ehemaliges Frühgeborenes mit Zustand nach intrakranieller Blutung Grad II beidseits, Hydrozephalus internus, Ventrikulo-peritonealer Shunt (5/92), Atemnotsyndrom Grad III und zerebralen Krampfanfällen.

Bei einem Kind handelt es sich um ein ehemaliges, retardiertes Zwilling-Frühgeborenes der 31+3. Schwangerschaftswoche mit Zustand nach Hyperbilirubinämie, Hypospadias penoskrotalis mit bifidem Skrotum, unklarer Hypoglykämien und Cholestase in der frühen Säuglingszeit sowie Verdacht auf passagere Nebennierenrindeninsuffizienz.

Eine Patientin fiel durch dysmorphe Stigmata auf. Noonan-Syndrom und Intrauterine Wachstumsretardierung lautete die Diagnose bei einem anderen Patienten. Ein weiterer Patient litt an einer Subarachnoidalblutung und an neonatalen Krampfanfällen. Ein Patient wurde aufgrund einer supra-avalvulären Aortenisthmusstenose operiert.

Ein Noonan-Syndrom wurde bei 4 Kindern diagnostiziert, darunter ein Kind mit Pulmonalstenose (Korrektur 07/94), Sick-Sinus-Syndrom mit VVI-Schrittmacher und kombiniertem Pulmonalvitium.

Insgesamt handelt es sich bei 21 Kindern um ehemalige Frühgeborene, darunter sind drei Zwillinge.

Weitere Zusatzdiagnosen aus der Hauptgruppe mit der Diagnose SGA lauten: Transfusionshepatitis C, Neurodermatitis, Mikrozephalie, Leri-Weil-Syndrom, Hypoplasie der Adenohypophyse, intrakranielle Blutungen Grad II beidseits und Hydrozephalus, Adipositas, Adrenogenitales Syndrom, familiärer Kleinwuchs, Leri-Weil-Syndrom (Dyschondrosteose), Eisenmangel, Sick-Sinus-Syndrom.

### 2.1.2.3 UTS

Es handelt sich in dieser Gruppe um 17 Patientinnen, die nur über ein weibliches Geschlechtschromosom oder über ein genetisches Mosaik aus Zellen mit einem und Zellen mit zwei X-Chromosomen verfügen. Die Karyotypen sind wie folgt verteilt (n= Anzahl):

- 45,X0; (n=10)
- 46,XX/45,X0; (n=3)
- 45,X0/46,X,i(Xq10); (n=1)
- 46,X,del(X); (n=2)
- 45,Xo/47,XXX; (n=1)

Daneben besteht bei einer Patientin eine gemischte Gonadendysgenese. Bei einer weiteren Patientin wurde eine Ballondilatation einer hochgradigen Aortenisthmusstenose durchgeführt, zusätzlich besteht eine Nierendysplasie bzw. -agenese links. Bekannte weitere Zusatzdiagnosen sind ein persistierendes Foramen ovale bei zwei Patientinnen, eine Trommelfellperforation und Dyskalkulie, Tonsillenhyperplasie und Mukotympanon.

## 2.1.3 Schwangerschaftsdauer und Geburtsdaten

### 2.1.3.1 Gestationsalter

Die Mehrzahl der Patienten wurde in der 40. Schwangerschaftswoche geboren (n=51, 33%). Überschritten wurde dieses Gestationsalter von 33 Kindern, die in der 41., 42. und 43. Woche zur Welt kamen. 14 Patienten wurden in der 39. Woche, 17 in der 38. Woche und 9 Patienten in der 37.

Schwangerschaftswoche entbunden. Insgesamt 29 Patienten waren Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 28 und 36 SSW.

### **2.1.3.2 Geburtsmodus**

Von 102 Kindern, die spontan vaginal entbunden wurden, kamen drei mit Hilfe einer Saugglocke (Vakuum) und vier mit einer Zange (Forceps) zur Welt. Zu weiteren Besonderheiten zählten die um den Hals gewickelte Nabelschnur eines Kindes, ein vorzeitiger Blasensprung und in einem Fall Bradykardien beim Kind unter dem Geburtsvorgang.

Eine Sektio wurde bei 37 Patienten durchgeführt. Ausschlaggebend dafür war in zwei Fällen ein Missverhältnis von Geburtskanaldurchmesser zur Kopfgröße des Kindes, in weiteren Fällen Geburtsstillstand, Beckenendlage, Plazentainsuffizienz oder Plazentalösung. Zwei Gebärende entwickelten eine EPH-Gestose, wobei es sich bei einer Frau um eine Zwillingsschwangerschaft handelte. Drei Kinder wurden aufgrund pathologischer Kardiotokogramme per Sektio entbunden.

### **2.1.3.3 Geburtsgröße und Geburtsgewicht**

Werden in den folgenden Tabellen Geburtsgröße und Geburtsgewicht aufgeführt, handelt es sich jeweils um die Standard-Deviation-Scores (SDS) dieser Parameter. Berechnet wurden diese anhand von Normwerten, die von Niklasson et al. aufgestellt wurden (159).

In der ersten Patientengruppe (GHD) liegen die Werte der Geburtsgröße zwischen 32 cm und 57 cm, der Mittelwert liegt bei 50 cm.

Die Werte der zweiten Gruppe betragen zwischen 32 cm und 49 cm, der Mittelwert beträgt hier 41,7 cm. Bei den Patientinnen der dritten Gruppe sieht

die Verteilung folgendermaßen aus: kleinster Wert ist 44 cm, größter Wert ist 52 cm, Mittelwert ist 48,3 cm.

Die Gewichtsmaße liegen in Gruppe 1 zwischen 1140 g und 4500 g, der Mittelwert bei 3284,6 g. In Gruppe 2 beträgt der kleinste Wert 720 g, der größte 3310 g und der Mittelwert 1753,8 g. In der dritten Patientengruppe liegt das Geburtsgewicht zwischen 2100 g und 3450 g, der Mittelwert bei 2747,5 g.

## 2.1.4 Daten der Patientengruppen im Überblick

### Gruppe 1: iGHD

**Tab. 2:** Daten der über mindestens 6 Monate therapierten Patienten

Gruppe 1 iGHD n= 71	Einheit	Mittelwert	Standard- abweich.	Median	Kleinster Wert	Größter Wert
Alter zu TB	(Jahre)	8,94	4,1	8,08	3,3	17,49
Größe zu TB	(SDS)	-2,86	0,71	-2,77	-4,6	-1,49
Geburtsgröße	(SDS)	-0,14	1,97	0,16	-9,48	3,32
Geburtsgewicht	(SDS)	-0,32	1,13	-0,32	-3,42	2,86
Gestationsalter	(Wochen)	39,52	2,2	40	28	42
Zielgröße	(cm)	171,9	8,01	172,5	148,65	188
Zielgröße n.Pr.	(SDS)	-0,51	0,83	-0,74	-2,7	1,45
Größe–Zielgröße	(SDS)	-2,35	-0,15	-2,03	-1,9	0,04
Dosis GH	(µ/kg/d)	28,16	3,96	28,10	17,98	34,74
GH peak	(µg/l)	4,70	2,32	5,1	0,7	8,2
IGF-I zu TB	(SDS)	-3,13	1,83	-2,94	-9,04	0,88

## Gruppe 2: SGA

**Tab. 3:** Daten der über mindestens 6 Monate therapierten Patienten

<b>Gruppe 2 SGA n= 40</b>	<b>Einheit</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standard- abweich.</b>	<b>Median</b>	<b>Kleinster Wert</b>	<b>Größter Wert</b>
<b>Alter zu TB</b>	<b>(Jahre)</b>	7,07	2,52	6,77	3,53	13,17
<b>Größe zu TB</b>	<b>(SDS)</b>	-3,38	0,72	-3,20	-5,34	-2,24
<b>Geburtsgröße</b>	<b>(SDS)</b>	-2,99	1,76	-2,65	-9,94	-0,29
<b>Geburtsgewicht</b>	<b>(SDS)</b>	-2,84	1,36	-2,68	-7,66	-0,52
<b>Gestationsalter</b>	<b>(Wochen)</b>	36,41	3,60	37,0	28,0	42,0
<b>Zielgröße</b>	<b>(cm)</b>	169,26	8,65	170	150,45	184,9
<b>Zielgröße n.Pr.</b>	<b>(SDS)</b>	-0,45	0,90	-0,52	-2,40	1,85
<b>Größe–Zielgröße</b>	<b>(SDS)</b>	-2,93	-0,18	-2,68	-2,94	-4,09
<b>Dosis GH</b>	<b>((<math>\mu</math>/kg/d)</b>	52,72	11,16	57,93	27,49	68,38
<b>GH peak</b>	<b>(<math>\mu</math>g/l)</b>	11,36	3,73	10,95	5,7	19,8
<b>IGF-I zu TB</b>	<b>(SDS)</b>	-1,43	1,73	-1,43	-6,07	3,19

### Gruppe 3: UTS

**Tab. 4:** Daten der über mindestens 6 Monate therapierten Patienten

Gruppe 3 UTS n= 17	Einheit	Mittelwert	Standard- abweich.	Median	Kleinster Wert	Größter Wert
Alter zu TB	(Jahre)	9,42	2,87	9,41	5,06	13,63
Größe zu TB	(SDS)	-3,00	0,86	-3,09	-4,38	-1,61
Geburtsgröße	(SDS)	-0,46	1,04	-0,46	-2,35	1,45
Geburtsgewicht	(SDS)	-0,88	0,79	-0,95	-2,08	0,79
Gestationsalter	(Wochen)	39,07	1,22	39,0	37,0	41,0
Zielgröße	(cm)	163,7	4,22	164,6	155	168,5
Zielgröße n.Pr.	(SDS)	-0,15	0,71	0	-1,63	0,66
Größe–Zielgröße	(SDS)	-2,85	0,15	-3,09	-2,75	-2,27
Dosis GH	( $\mu$ /kg/d)	44,29	4,65	46,59	31,33	48,39
GH peak	( $\mu$ g/l)	11,2	5,8	11,2	7,1	15,3
IGF-I zu TB	(SDS)	-1,31	0,82	-1,31	-2,96	-0,08

#### 2.1.5 Medikation

Vom Beginn der Therapie an erhielten alle Patienten regelmäßig über ein bzw. zwei oder drei Jahre rekombinantes synthetisches Wachstumshormon. Die Applikation erfolgte subkutan (s.c.). Es handelte sich um folgende Hormonpräparate verschiedener Hersteller: Genotropin®, Humatrope®, Norditropin®, Saizen® und Somatonorm®. Patienten mit der Diagnose iGHD erhielten eine Substitutionstherapie, dabei betrug die mittlere Dosis pro Tag 28,16  $\mu$ /kg/d. Fast doppelt so hoch lag die mittlere Tagesdosis bei den Patienten der Diagnosegruppen SGA (52,72  $\mu$ /kg/d) und UTS (44,29  $\mu$ /kg/d).

Alle Patienten erhielten sieben Injektionen pro Woche (sieben Tage), injiziert wurde abends.

Desweiteren wurden bei einigen Patienten eine zusätzliche Hormontherapie durchgeführt. 16 Patienten der Gruppe 1, zwei Patienten der Gruppe 2 und eine Patientin der Gruppe 3 nahmen Thyroxin (T4) ein. Hydrocortison erhielten 6 Patienten der Gruppe 1, in der gleichen Patientengruppe nahmen zwei Patienten Testosteron ein.

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Periphere quantitative Computertomographie (pQCT)**

Die periphere quantitative Computertomographie ( pQCT ) stellt ein Verfahren dar, das sowohl die Messung der Knochendichte als auch die der Muskelquerschnittsfläche ermöglicht (92), (93). Das Gerät ist als schmale, kurze Röhre auf die Vermessung der Extremitäten konzipiert.

Es handelt sich um ein vollautomatisches Messgerät, das mit einer speziell entwickelten Röntgenröhre mit sehr kleinem Fokus arbeitet.

Die Spannung dieser Röntgenröhre wurde konstant bei ca. 58 kV gehalten, der Anodenstrom auf ca. 220  $\mu$ A. Die Absorption niederenergetischer Anteile des Röntgenspektrums erfolgte durch eine spezielle Filterung, folglich wird eine schmalbandige Röntgenlinie bei 37 keV mit einer Halbwertsbreite von ca. 22 keV emittiert. Es ergibt sich für einen CT-Scan eine Dosisleistung von weniger als 10  $\mu$ Sv während einer Messzeit von 1,5 Minuten.

Die Bildgebung des pQCT basiert auf dem Verfahren der gefilterten Rückprojektion, d.h. der Berechnung von Querschnittsbildern durch die Addition möglichst vieler Absorptionsprofile aus verschiedenen Winkelstellungen. Auf das distale Bein des Patienten trifft also ein schmaler von der Röntgenröhre und einem speziellen Blendensystem erzeugter Fächerstrahl und wird in Abhängigkeit von den vorhandenen Strukturen verschieden stark absorbiert.



Das Röntgen-Detektoren-System dreht sich anschließend um eine definierte Gradzahl weiter und durchstrahlt das Bein erneut mit einem Fächerstrahl. Dieser Vorgang ermöglicht eine Berechnung von Querschnittsbildern.

In 1/cm angegebene Schwächungskoeffizienten, die jeweils einem Bildpunkt entsprechen, lassen sich durch die Kalibrierung mit Phantomen bekannter Hydroxyapatitkonzentrationen in Dichtewerte ( $\text{mg}/\text{cm}^3$ ) umrechnen (94). Ähnlich einem Röntgenbild, entsteht ein Rasterbild mit hellen knochendichten Anteilen und dunklen Weichteilanteilen. Eine spezifische Grautonabstufung ermöglicht eine weitere Differenzierung zwischen Muskel- und Fettgewebe.

Im Bereich der Osteoporosediagnostik ist die pQCT bereits eine etablierte Methode zur Bestimmung der Knochendichte bzw. der Knochenmasse (95).

#### **2.2.1.1 Messvorgang**

Das verwendete pQCT (XCT 2000, Firma Stratec Medizintechnik GmbH, Pforzheim, Deutschland) misst mit einer Voxelsize von 0,4 bis 0,5 mm (von der Größe des Unterschenkels abhängig) bei einer Schichtdicke von 0,1mm mit  $<14$  mRem pro Scan (94).

Die Strahlenexposition der Gonaden während der Messung ist durch die Ausblendung des Nutzstrahls und aufgrund der verwendeten Materialien vernachlässigbar (94).

Alle Messungen erfolgten an der Unterschenkelseite, die der nicht-dominanten Hand entspricht. Zunächst wird mit einem Maßband bei rechtwinklig gebeugtem Bein die Strecke zwischen Malleolus lateralis und lateralem Kniegelenkspalt bestimmt. Der Computer errechnet dann die optimalen Messbedingungen aus Länge und Durchmesser des Unterschenkels. Im CT-Ring liegt der Unterschenkel senkrecht zur Messebene und ist mit Mull- oder elastischen Binden fixiert, um eventuelle Bewegungsartefakte zu vermeiden.

Sind soweit alle Vorbereitungen getroffen, wird der CT-Ring per Knopfdruck parallel zur Beinachse bewegt und am distalen Ende der Tibia positioniert. Als

Hilfe dient dabei ein Kontrolllichtstrahl, der etwa 1 cm distal des Malleolus lateralis zu sehen sein sollte.

Um die eigentliche CT-Messung durchführen zu können, muss zunächst eine anatomische Referenzlinie festgelegt werden: Anhand eines Übersichtsbildes des Fußgelenkes (Scoutview-Scan), das die distalen Enden von Tibia und Fibula sowie die Trochlea des Talus zeigt, wird eine Linie durch die Mitte der Wachstumsfuge, bei ausgewachsenen Jugendlichen bzw. Erwachsenen durch die kortikale Gelenkfläche der distalen Tibia gezogen.

Der endgültige Messpunkt befindet sich dann 55% der gemessenen Unterschenkelänge proximal der Wachstumsfuge (94). Im Regelfall befindet sich an diesem Punkt der größte Durchmesser des Unterschenkels.

#### **2.2.1.2 Berechnung der Muskel- und Fettfläche**

Verschiedene Farbcodes stellen deutliche Dichteunterschiede zwischen den Gewebetypen dar. Dies ermöglicht eine genaue Differenzierung zwischen Knochen (Tibia und Fibula), Muskel- sowie Fettgewebe. Muskelgewebe stellt sich im Gegensatz zum Fettgewebe in dunklerem Grau dar, die Cortikalis des Knochens erscheint fast weiß, die Spongiosa ist durch einen farbigen Bereich gekennzeichnet.

Während des Messvorganges ist darauf zu achten, dass die Schwellenwerte richtig gewählt sind und nicht Fehlberechnungen in einer zu großen oder auch zu kleinen Fläche resultieren (92).

Die errechneten Flächenwerte werden in mm (Dicke), mm<sup>2</sup> (Fläche) und mg/cm<sup>3</sup> (Dichte) angegeben. Dabei wird die Fettfläche aus dem Gesamtquerschnitt abzüglich der errechneten Muskel- und Knochenfläche bestimmt. Die Bestimmung der Muskelfläche erfolgt anhand der Fläche aus Muskel und Knochen abzüglich der Knochenfläche.

*Muskelfläche = (Muskelfläche plus Knochenfläche) – Knochenfläche*

*Fettfläche = Gesamtquerschnitt – (Muskelfläche plus Knochenfläche)*

### **Quotient aus Muskel- und Fettfläche**

Die Bestimmung des Quotienten aus Muskel- und Fettfläche dient der Veranschaulichung der Entwicklung dieser zwei Flächenmasse im Verhältnis zueinander.

### **Quotient aus Muskelfläche und Körpergröße**

Der Quotient aus Muskelfläche und Körpergröße soll verdeutlichen, wie sich das Verhältnis von Muskelfläche zu einem Körpergrößenzuwachs verhält. Bei Zunahme des Quotienten kann man von einem stärkeren Muskelwachstum im Verhältnis zu einer Körpergrößenzunahme ausgehen.

### **2.2.1.3 Präzision und Genauigkeit**

Im Gegensatz zur herkömmlichen CT bestimmt das pQCT-Verfahren die absolute Dichte jedes Volumenelementes (Voxels) sehr genau (157).

Präzision definiert sich über die Fähigkeit eines Gerätes und dessen Bediener, bei Wiederholungsmessungen annähernd identische Messwerte zu liefern.

Genauigkeit beschreibt inwieweit der Messwert den tatsächlichen Wert angibt.

In erster Linie lassen sich Ungenauigkeiten bei den CT-Messungen auf den partiellen Volumeneffekt zurückführen. Da die Messung aus vielen quadratischen Bildpunkten (Pixel) mit genau definierten Seitenlängen (Voxelsize) besteht, kann es vorkommen, dass ein Bildpunkt nicht exakt auf einer Gewebeart, sondern auf zwei Gewebearten zu liegen kommt. Dieser Bildpunkt wird allerdings nur einer Gewebeart zugeordnet, folglich führt dieser Effekt zu einer Ungenauigkeit. Allerdings wirkt sich dieser Messfehler eher bei sehr kleinen Flächen, wie beispielsweise der Corticalisfläche, aus (106).

## **2.2.2 Bestimmung auxologischer Parameter**

### **2.2.2.1 Messung der Größe**

Die Messung der Körpergröße erfolgte mit dem Ulmer Stadiometer nach Prof. Heinze im Stehen. Nach dreimaliger Messung auf einen Millimeter genau, wurde der Mittelwert gebildet. Die Größe ist in cm angegeben. Als Normwerte dienen die Werte nach Prader et al. (1988) und Ranke et al. (1983).

### **2.2.2.2 Berechnung der Zielgröße**

Der Vererbungsmodus des Wachstums ist polygenetisch. Neben zahlreichen Faktoren, wie ethnischer Zugehörigkeit, spielt in erster Linie die Größe der Eltern für die erreichbare Endgröße des Kindes eine Rolle. Die theoretische Körpergröße im Erwachsenenalter kann aus der mittleren Elterngröße (MEG) wie folgt errechnet werden (96).

Zielgröße (Jungen) = (Größe [cm] Mutter + Größe [cm] Vater) / 2 + 6,5 cm

Zielgröße (Mädchen) = (Größe [cm] Mutter + Größe [cm] Vater) / 2 - 6,5 cm

### **2.2.2.3 Bestimmung des Körpergewichts**

Das Gewicht der Patienten wurde mit einer digitalen Waage gemessen, diese weist eine vom Hersteller vorgegebene exakte Eichung auf. Die bis auf die Unterwäsche entkleideten Patienten müssen während der Messung völlig still stehen. Das Gewicht wird in kg auf 100 g genau angegeben.

#### **2.2.2.4 Body Mass Index (BMI)**

Der Body Mass Index berücksichtigt die Relation des Körpergewichtes zur Körpergröße, man kann ihn als Maß für die Fettmasse heranziehen. Der BMI ergibt sich aus dem Quotient aus Körpergewicht in kg und des Quadrats der Körpergröße in Meter:

$$\text{BMI} = \text{Größe} / \text{Länge}^2 \text{ [kg/m}^2\text{]}$$

#### **2.2.3 Endokrinologische Diagnostik**

##### **Stimulations- und Spontansekretionstests**

Die GH-Konzentration wird mittels seriell gewonnener Blutproben über einen Zeitraum von 24 h bestimmt.

Bei der Interpretation des gemessenen GH-Plasmaspiegels muss das Alter des Patienten berücksichtigt werden. Bei präpubertären Kindern gelten als Normwerte 2-7 Peaks und eine mittlere GH-Sekretion von >5 ng/ml. In zeitlichem Zusammenhang mit der ersten Tiefschlafphase (Schlafstadium 4 im EEG) liegt das GH-Maximum nach 30-60 min nach dem Einschlafen (43), (41), (99), (100).

Pharmakologisch-dynamische Testverfahren bedienen sich der Wirkung verschiedener, eine akute GH-Ausschüttung provozierender Substanzen. Dazu zählen Insulin, Arginin, L-Dopa, Clonidin, Glukagon und Propanol, die in einer supraphysiologischen Dosis intravenös verabreicht werden.

Allerdings ist die Aussagekraft dieser Testverfahren bezüglich einer diagnostischen Aussage, ob es sich um ein gesundes Kind mit physiologisch unterdurchschnittlicher GH-Ausschüttung oder um ein Kind mit GH-Mangel handelt, limitiert (102).

Aus diesem Grund sollten zur Sicherung der Diagnose zwei verschiedene dynamische Testanordnungen durchgeführt werden (103), (102), (104).

Bei den Patienten dieser Studie wurden je Patient zwei Stimulationstests mit den jeweiligen Substanzen Arginin und Insulin durchgeführt.

#### **2.2.4 Statistische Methoden**

Mithilfe des Computerprogramms Microsoft Excel 5.0, 1997 erfolgte über Tabellenkalkulation die statistische Auswertung sowie die graphische Darstellung dieser Studie. Angegeben werden jeweils der Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Median, Maximalwert (Max) und Minimalwert (Min).

##### **2.2.4.1 Testverfahren**

Unter der Annahme, dass es sich um eine Normalverteilung handelt, diene der Student-t-Test als Testverfahren.

Die Funktion des t-Tests ermöglicht es, unverbundene Stichproben mit Unabhängigkeit der Merkmalsträger dahingehend zu untersuchen, mit welcher Wahrscheinlichkeit sich diese nicht unterscheiden. Beschrieben wird dieser Sachverhalt durch die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$ .

Die Testgröße  $t$  lautet:

$$t = d / s$$

= Betrag der durchschnittlichen Wertepaar Differenz / mittlerer Fehler der durchschnittlichen Wertepaar Differenz

#### **2.2.4.2 Signifikanz**

Liefert der t-Test eine Irrtumswahrscheinlichkeit, die nicht größer ist als  $p = 0,05$  ( $p = 0,05-0,01$ ) spricht man von einem signifikanten Unterschied. Bei  $p = 0,01-0,001$  von sehr signifikant, bei  $p < 0,001$  von hoch signifikant.

#### **2.2.4.3 Standard Deviation Score (SDS)**

Durch den SDS kann die altersunabhängige Lage eines Wertes zum Mittelwert als Vielfaches der Standardabweichung  $s$  angegeben werden. Zusätzlich kann über den SDS eine Aussage gemacht werden, wie der Wert des Patienten zu den Normalwertperzentilen liegt. Er errechnet sich nach folgender Formel:

$$\text{SDS} = (a - m) / SD$$

Dabei entspricht die Variable  $a$  dem gemessenen Wert,  $m$  ist der altersentsprechende Normalwert. Und  $SD$  die Standardabweichung bezogen auf die jeweilige Altersklasse.

#### **2.2.4.4 Median**

Desweiteren lässt sich der Median beschreiben. Dieser liegt in der Mitte aller beobachteten Werte. Im Gegensatz zum arithmetischen Mittelwert  $\bar{x}$  ist er gegen Ausreißer unempfindlich.

#### **2.2.4.5 Signifikanz**

Die Funktion t-Test ermöglicht es, unverbundene Stichproben mit Unabhängigkeit der Merkmalsträger dahingehend zu untersuchen, mit welcher Wahrscheinlichkeit sich diese nicht unterscheiden.

(Hilfefunktionen in Microsoft Excel 5.0)

„Signifikant“ bedeutet hierbei, dass das betreffende Ergebnis nicht nur durch Zufall erklärbar ist. Eine Ausnahme stellt allerdings die Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  für den Fehler 1. Art dar. Ein Fehler 1. Art lautet folgendermaßen: die Nullhypothese  $H_0$  trifft zu, wird aber verworfen. Trotzdem lautet das Ergebnis „signifikant“.

Ansonsten gilt: Liefert der t-Test eine Irrtumswahrscheinlichkeit, die nicht größer ist als  $p=0,01$  spricht man von einem signifikanten Unterschied. Bei  $p=0,01 - 0,001$  von sehr signifikant, bei  $p<0,001$  von hoch signifikant.

#### **2.2.4.6 Perzentilen**

Die kumulative Häufigkeitsfunktion  $F(x)$ , eine empirische Verteilungsfunktion, gibt an, welcher x-Wert von einem bestimmten Prozentsatz aller betrachteten Werte unterschritten oder erreicht wird. Somit gibt z.B. die 20. Perzentile an, dass 20% aller Werte kleiner oder gleich diesem Wert sind und 80% Prozent der Werte größer.

In der Kinderheilkunde spielen Perzentiltabellen, v.a. die der Körpergröße, des Körpergewichts und des Kopfumfangs, eine große Rolle, um Wachstumsstörungen zu diagnostizieren.



### **3. Ergebnisse**

Nachfolgend wird zunächst die Entwicklung der Parameter Körpergröße, Körpergewicht und BMI dargestellt, dann wird ausführlich auf die Veränderungen von Muskel- sowie Fettanteil innerhalb der jeweiligen Patientengruppen im Verlauf der Wachstumshormonsubstitution bzw. -therapie eingegangen.

Die Messungen erfolgten zu den Zeitpunkten Therapiebeginn, nach 6, 12 und 24 Monaten unter einer Wachstumshormontherapie.

In den Abbildungen sind die einzelnen Messwerte sowie die Perzentilen der Referenzwerte dargestellt, die Tabellen liefern die zugehörigen statistischen Korrelate wie Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum der jeweiligen SDS-Werte.

Das Patientenkollektiv, auf welches sich die folgenden errechneten und in den Tabellen dargestellten Daten beziehen, umfasst alle kontinuierlich über 12 bzw. über 24 Monate therapierten Patienten jeder Patientengruppe. 103 Patienten (iGHD = 58, SGA = 32, UTS = 13) wurden über 12 Monate beobachtet, davon 48 (IGHD = 28, SGA = 12, UTS = 8) über 24 Monate.

#### **3.1 Körpergröße**

##### **3.1.1 Therapiebeginn**

Die Abbildungen 2 bis 4 veranschaulichen die Verteilung der Körpergröße der jeweiligen Patientengruppe vor Beginn einer Therapie mit Wachstumshormon. In den Tabellen 5 bis 7 sind Parameter wie Mittelwert und Median der Körpergröße (SDS) dargestellt.

## **Vergleich der Patientengruppen**

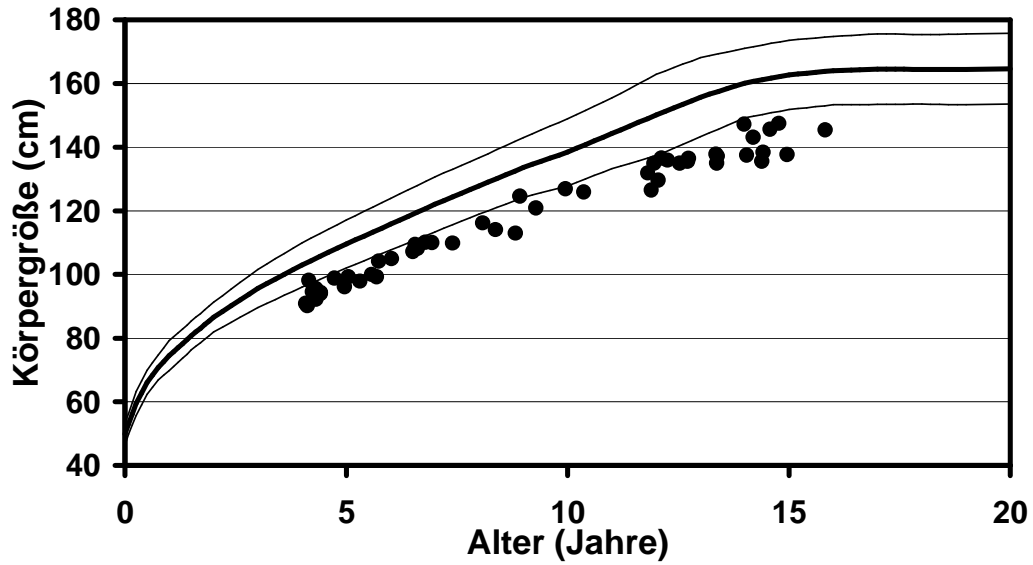
Patienten mit iGHD sind vor Beginn einer Wachstumshormonsubstitution gering signifikant größer als Patienten mit SGA ( $p = <0,002$ ). Der Größenunterschied zu den Patientinnen mit UTS ist nicht signifikant ( $p = 0,283$ ).

Patienten mit SGA sind gering signifikant kleiner als die Patienten mit iGHD ( $p = 0,002$ ), aber nicht signifikant kleiner als die Patientinnen mit UTS ( $p = 0,374$ ).

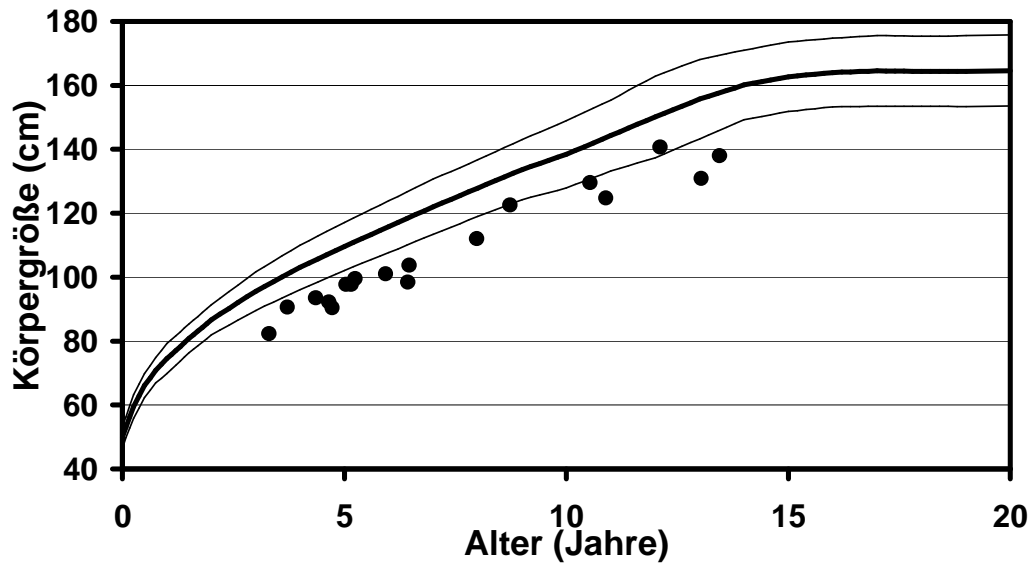
Der Größenvergleich der Patientinnen mit UTS mit den Patientengruppen iGHD und SGA zu Therapiebeginn ergab keine signifikanten Unterschiede.

**Abb. 2:** Körpergröße der Patienten mit **IGHD** vor einer Substitution mit hGH unter Orientierung an den Normperzentilen nach Prader (1989)

— 3. Perzentile, — 50. Perzentile, — 97. Perzentile  
 • Körpergröße

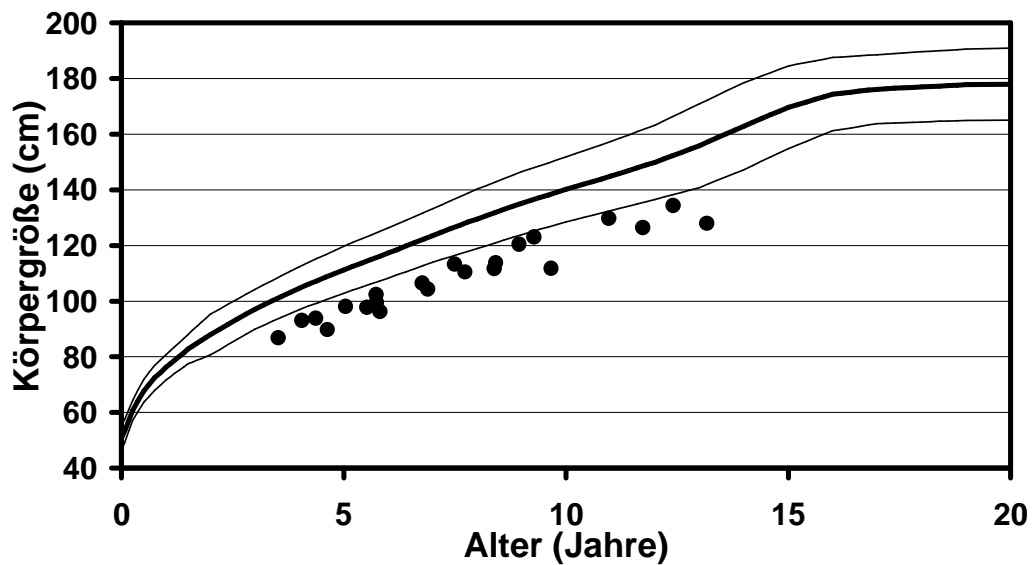


**Abb. 2a:** Körpergröße zu Therapiebeginn, männlich, (n= 52)

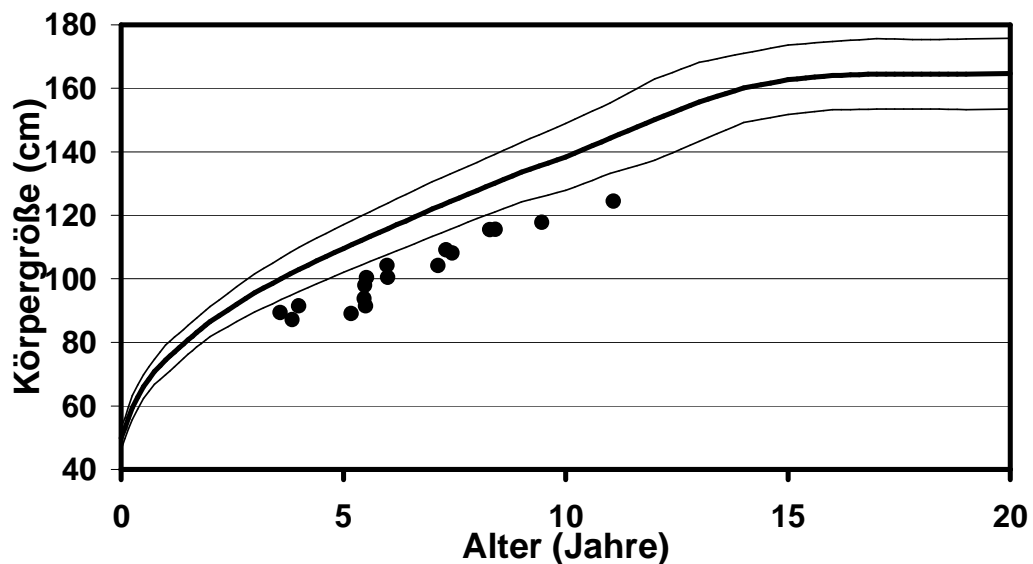


**Abb. 2b:** Körpergröße zu Therapiebeginn, weiblich (n=18)

**Abb. 3:** Körpergröße der Patienten mit **SGA** vor einer Therapie mit hGH unter Orientierung an den Normperzentilen nach Prader (1989)  
 — 3. Perzentile, — 50. Perzentile, — 97. Perzentile  
 • Körpergröße



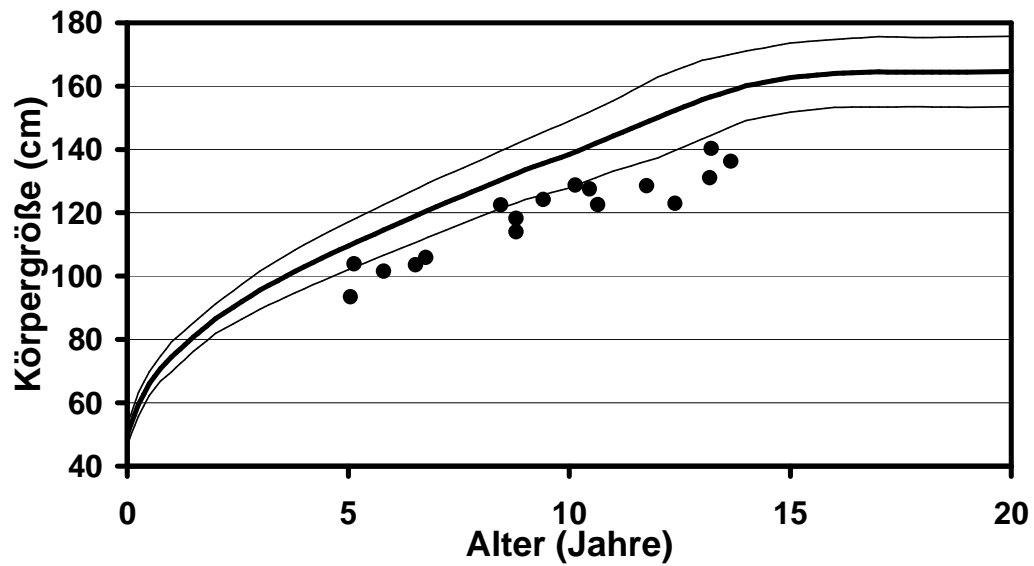
**Abb. 3a:** Körpergröße zu Therapiebeginn, männlich, (n=23)



**Abb. 3b:** Körpergröße zu Therapiebeginn, weiblich (n= 17)

**Abb. 4:** Körpergröße der Patientinnen mit **UTS** vor einer Therapie mit hGH unter Orientierung an den Normperzentilen nach Prader (1989)

— 3. Perzentile, — 50. Perzentile, — 97. Perzentile  
 • Körpergröße



**Abb. 4:** Körpergröße zu Therapiebeginn, weiblich (n=17)

### **3.1.2 Das erste Therapiejahr**

#### **Patienten mit iGHD**

Tabelle 5 beschreibt die Entwicklung der Körpergröße dieser Patientengruppe innerhalb des ersten Therapiejahres. Es lässt sich errechnen, dass der Körpergrößenzuwachs innerhalb der ersten 6 Monate unter Therapie mit hGH hoch signifikant ist ( $\Delta$ SDS (MW) = 0,51,  $p = <0,0001$ ). Innerhalb des letzten halben Jahres beträgt der Größenzuwachs für diese Patientengruppe:  $\Delta$ SDS (MW) = 0,24. Die Zunahme der Körpergröße (SDS) unter einer Wachstumshormontherapie ist im gesamten ersten Jahr hoch signifikant ( $p = <0,0001$ ).

#### **Patienten mit SGA**

Tabelle 6 kann entnommen werden, dass sowohl die Zunahme der Größe (SDS) nach 6 Monaten als auch nach 12 Monaten hoch signifikant ist.

#### **Patientinnen mit UTS**

Die Signifikanz des Vergleichs der Körpergröße (SDS) unter einer Wachstumshormontherapie zum Ausgangswert liegt nach 6 und nach 12 Monaten bei  $p = <0,001$  (Tab. 7).

**Tab. 5: Körpergröße (SDS) der Patienten mit iGHD innerhalb der ersten 12 Monaten unter hGH-Substitution (n=58 zum Zeitpunkt 0, 6 und 12)**

Größe (SDS)	Therapiedauer (Monate)			Delta SDS		
	0	6	12	6-0	12-6	12-0
<b>Mittelwert</b>	-2,86	-2,44	-2,12	0,51	0,24	0,74
<b>SD</b>	0,71	0,69	0,79	0,42	0,47	0,49
<b>Median</b>	-2,68	-2,37	-2,01	0,44	0,28	0,69
<b>Minimum</b>	-4,60	-4,13	-4,08	0,08	-1,65	-0,22
<b>Maximum</b>	-1,49	-1,18	0,00	2,41	1,94	2,53
<b>p Beginn</b>		<0,0001	<0,0001			

**Tab. 6: Körpergröße (SDS) der Patienten mit SGA innerhalb der ersten 12 Monate einer Wachstumshormontherapie (n=32 zum Zeitpunkt 0, 6 und 12)**

Größe (SDS)	Therapiedauer (Monate)			Delta SDS		
	0	6	12	6-0	12-6	12-0
<b>Mittelwert</b>	-3,37	-2,89	-2,51	0,66	0,20	0,86
<b>SD</b>	0,73	0,76	0,80	0,58	0,63	0,41
<b>Median</b>	-3,25	-2,72	-2,34	0,52	0,33	0,84
<b>Minimum</b>	-5,34	-4,81	-4,56	0,04	-2,18	-0,17
<b>Maximum</b>	-2,24	-1,64	-1,02	2,82	0,81	1,79
<b>p Beginn</b>		<0,0001	<0,0001			

**Tab. 7: Körpergröße (SDS) der Patientinnen mit UTS innerhalb der ersten 12 Monate einer Wachstumshormontherapie (n=13 zum Zeitpunkt 0, 6 und 12)**

Größe (SDS)	Therapiedauer (Monate)			Delta SDS		
	0	6	12	6-0	12-6	12-0
<b>Mittelwert</b>	-3,13	-2,71	-2,52	0,43	0,19	0,62
<b>SD</b>	0,82	0,78	0,92	0,25	0,25	0,32
<b>Median</b>	-3,24	-2,73	-2,34	0,48	0,20	0,69
<b>Minimum</b>	-4,38	-4,04	-4,28	-0,08	-0,55	0,10
<b>Maximum</b>	-1,61	-1,16	-0,96	0,73	0,43	1,15
<b>p Beginn</b>		<0,001	<0,001			



### 3.1.3 Das zweite Therapiejahr

In den Tabellen 8, 9 und 10 werden die Ergebnisse innerhalb der einzelnen Patientengruppen über einen Therapiezeitraum von 24 Monaten dargestellt.

**Tab. 8: Körpergröße (SDS) der Patienten mit iGHD über einen Zeitraum von 24 Monaten unter hGH-Substitution (n=28 zum Zeitpunkt 0, 6, 12 und 24)**

Größe (SDS)	Therapiedauer (Monate)				Delta SDS			
	0	6	12	24	6-0	12-6	24-12	24-0
<b>Mittelwert</b>	-2,92	-2,47	-2,07	-1,67	0,63	0,23	0,39	1,25
<b>SD</b>	0,68	0,66	0,78	0,71	0,55	0,63	0,56	0,78
<b>Median</b>	-2,66	-2,30	-2,00	-1,60	0,45	0,30	0,41	1,21
<b>Minimum</b>	-4,60	-4,00	-3,50	-3,33	-0,08	-1,65	-1,50	-0,13
<b>Maximum</b>	-1,72	-1,18	0,00	-0,40	2,41	1,94	1,41	2,92
<b>p Beginn</b>	<0,0001	<0,0001	<0,001					

**Tab. 9: Körpergröße (SDS) der Patienten mit SGA über einen Zeitraum von 24 Monaten unter einer hGH-Therapie (n=12 zum Zeitpunkt 0, 6, 12 und 24)**

Größe (SDS)	Therapiedauer (Monate)				Delta SDS			
	0	6	12	24	6-0	12-6	24-12	24-0
<b>Mittelwert</b>	-3,49	-3,15	-2,75	-2,41	0,61	0,46	0,34	1,09
<b>SD</b>	0,81	0,76	0,79	0,80	0,59	1,30	0,30	0,52
<b>Median</b>	-3,40	-3,05	-2,73	-2,34	0,48	0,17	0,41	1,08
<b>Minimum</b>	-5,13	-4,67	-4,45	-4,18	0,09	-2,17	-0,29	0,08
<b>Maximum</b>	-2,38	-4,03	-1,63	-1,02	2,42	3,10	0,73	1,98
<b>p Beginn</b>	<0,0001	<0,0001	<0,001					

**Tab. 10: Körpergröße (SDS) der Patientinnen mit UTS über einen Zeitraum von 24 Monaten unter einer hGH-Therapie (n=8 zum Zeitpunkt 0, 6, 12 und 24)**

Größe (SDS)	Therapiedauer (Monate)				Delta SDS			
	0	6	12	24	6-0	12-6	24-12	24-0
<b>Mittelwert</b>	-3,11	-2,68	-2,40	-2,15	0,43	0,28	0,25	0,97
<b>SD</b>	0,84	0,90	0,92	0,76	0,25	0,10	0,25	0,39
<b>Median</b>	-3,24	-2,75	-2,45	-2,08	0,48	0,26	0,27	1,08
<b>Minimum</b>	-4,09	-4,04	-3,86	-3,30	-0,08	0,18	-0,29	0,37
<b>Maximum</b>	-1,61	-1,61	-0,96	-1,11	0,73	0,43	0,55	1,58
<b>p Beginn</b>		0,0072	<0,001	<0,001				

## **3.2 Körpergewicht**

### **3.2.1 Therapiebeginn**

Die Tabellen 11 bis 13 zeigen Parameter, wie Mittelwert und Median des Körpergewichtes (SDS) zu Beginn einer Therapie mit Wachstumshormon.

#### **Vergleich der Patientengruppen**

Der Vergleich zu den Ausgangswerten der Patientengruppen SGA und UTS ergibt, dass die Patienten mit iGHD geringfügig signifikant schwerer sind als die Patienten mit SGA ( $p = >0,001$ ), der Vergleich mit den Patientinnen mit UTS fällt nicht signifikant aus ( $p = 0,011$ ).

Bei Therapiebeginn sind die Patienten mit SGA signifikant leichter als die Patientinnen mit UTS ( $p = <0,0001$ ).

Die Patienten mit UTS und iGHD unterscheiden sich bezüglich des Körpergewichtes zu Beginn einer Wachstumshormontherapie nicht signifikant ( $p = 0,011$ ). Die Patientinnen mit UTS weisen ein eindeutig höheres Körpergewicht auf als Patienten mit SGA ( $p = <0,0001$ ).

### **3.2.2 Das erste Therapiejahr**

#### **Patienten mit iGHD**

Der Vergleich des Körpergewichtes (SDS) zum Ausgangswert ist nach 6 und nach 12 Monaten hoch signifikant ( $<0,0001$ ). (Tab.11)

## Patienten mit SGA

Tabelle 12 kann entnommen werden, dass der Vergleich zum Ausgangswert keinen signifikanten Zuwachs ( $p = 0,113$ ) des Gewichtes (SDS) im ersten Therapiehjahr ergibt, im zweiten Therapiehjahr hingegen ist der Vergleich signifikant ( $p = <0,001$ ).

## Patientinnen mit UTS

Wie Tabelle 13 zeigt, ist nach 6 sowie nach 12 Monaten einer Wachstumshormontherapie die Zunahme des Körpergewichtes (SDS) in dieser Patientengruppe nicht signifikant.

**Tab. 11: Körpergewicht (SDS) der Patienten mit iGHD innerhalb der ersten 12 Monate unter einer Wachstumshormonsubstitution (n=58 zum Zeitpunkt 0, 6 und 12)**

Gewicht (SDS)	Therapiedauer (Monate)			Delta SDS		
	0	6	12	6-0	12-6	12-0
<b>Mittelwert</b>	-2,25	-1,96	-1,70	-0,36	0,05	0,41
<b>SD</b>	1,07	1,03	0,98	0,47	1,50	1,48
<b>Median</b>	-2,36	-2,04	-1,89	0,28	0,20	0,52
<b>Minimum</b>	-4,10	-3,61	-3,47	-0,31	-1,54	-0,36
<b>Maximum</b>	0,27	0,75	1,11	2,16	1,16	2,12
<b>P Beginn</b>		0,0001	<0,0001			

**Tab. 12: Körpergewicht (SDS) der Patienten mit SGA innerhalb der ersten 12 Monate unter einer Wachstumshormontherapie (n=32 zum Zeitpunkt 0, 6 und 12)**

Gewicht (SDS)	Therapiedauer (Monate)			Delta SDS		
	0	6	12	6-0	12-6	12-0
<b>Mittelwert</b>	-3,36	-3,22	-2,55	0,34	0,47	0,81
<b>SD</b>	1,49	1,50	1,35	0,89	0,88	0,94
<b>Median</b>	-2,96	-2,92	-2,35	0,37	0,39	0,71
<b>Minimum</b>	-7,44	-6,87	-7,16	-2,37	-2,17	-0,90
<b>Maximum</b>	-1,36	-0,41	-0,46	2,69	3,10	4,13
<b>p Beginn</b>		0,113	<0,001			

**Tab. 13: Körpergewicht (SDS) der Patientinnen mit UTS innerhalb der ersten 12 Monate unter einer Wachstumshormontherapie (n=13 zum Zeitpunkt 0, 6 und 12)**

Gewicht (SDS)	Therapiedauer (Monate)			Delta SDS		
	0	6	12	6-0	12-6	12-0
<b>Mittelwert</b>	-1,52	-1,45	-1,27	0,07	0,18	0,25
<b>SD</b>	0,81	0,91	0,91	0,46	0,22	0,56
<b>Median</b>	-1,39	-1,33	-1,13	0,07	0,20	0,18
<b>Minimum</b>	-2,92	-2,80	-2,83	-0,71	-0,17	-0,81
<b>Maximum</b>	-0,08	-0,003	0,12	1,10	0,56	1,66
<b>p Beginn</b>		0,583	0,135			

### 3.2.3 Das zweite Therapiejahr

In den folgenden Tabellen (14, 15, 16) werden die Ergebnisse innerhalb der einzelnen Patientengruppen über einen Therapiezeitraum von 24 Monaten dargestellt.

**Tab. 14: Körpergewicht (SDS) der Patienten mit iGHD über einen Zeitraum von 24 Monaten unter hGH-Substitution (n=28 zum Zeitpunkt 0, 6, 12 und 24)**

Gewicht (SDS)	Therapiedauer (Monate)				Delta SDS			
	0	6	12	24	6-0	12-6	24-12	24-0
<b>Mittelwert</b>	-2,34	-2,06	-1,68	-1,10	0,43	0,23	0,58	1,24
<b>SD</b>	1,07	1,04	0,99	1,19	0,59	0,55	0,58	0,93
<b>Median</b>	-2,34	-2,02	-1,86	-1,31	0,25	0,26	0,48	1,10
<b>Minimum</b>	-4,10	-3,61	-3,47	-3,27	-0,22	-1,54	-0,25	0,02
<b>Maximum</b>	-0,05	0,43	1,11	2,16	2,16	1,16	2,65	3,78
<b>p Beginn</b>	>0,001 < 0,0001 <0,0001							

**Tab. 15: Körpergewicht (SDS) der Patienten mit SGA über einen Zeitraum von 24 Monaten unter einer hGH-Therapie (n=12 zum Zeitpunkt 0, 6, 12 und 24)**

Gewicht (SDS)	Therapiedauer (Monate)				Delta SDS			
	0	6	12	24	6-0	12-6	24-12	24-0
<b>Mittelwert</b>	-4,15	-3,93	-3,14	-2,71	0,55	0,46	0,40	1,41
<b>SD</b>	1,83	1,72	1,60	1,62	0,84	1,30	0,85	0,97
<b>Median</b>	-4,09	-4,44	-2,65	-2,43	0,52	0,17	0,38	0,09
<b>Minimum</b>	-7,44	-6,87	-7,16	-5,57	-0,74	-2,17	-1,39	-0,14
<b>Maximum</b>	-1,50	-1,31	-1,40	-0,12	2,69	3,10	1,71	2,80
<b>p Beginn</b>		0,049	0,018	<0,001				

**Tab. 16: Körpergewicht (SDS) der Patientinnen mit UTS über einen Zeitraum von 24 Monaten unter einer hGH-Therapie (n=8 zum Zeitpunkt 0, 6, 12 und 24)**

Gewicht (SDS)	Therapiedauer (Monate)				Delta SDS			
	0	6	12	24	6-0	12-6	24-12	24-0
<b>Mittelwert</b>	-1,73	-1,60	-1,44	-1,11	0,13	0,16	0,33	0,62
<b>SD</b>	0,56	0,85	0,94	1,15	0,53	0,22	0,27	0,91
<b>Median</b>	-1,81	-1,44	-1,39	-1,00	0,11	0,18	0,41	0,60
<b>Minimum</b>	-2,57	-2,80	-2,83	-3,10	-0,71	-0,10	-0,27	-1,08
<b>Maximum</b>	-0,95	-0,65	-0,12	0,44	1,10	0,56	0,56	2,22
<b>p Beginn</b>		<0,001	0,278	0,097				

### **3.3 BMI**

#### **3.3.1 Therapiebeginn**

##### **Patienten mit iGHD**

Der Body Mass Index (BMI) aller männlicher und weiblicher Studienteilnehmer dieser Patientengruppe ist breit über die 3-, 50- und 97%-Linien verteilt. 4 (7,5%) der 53 Patienten befinden sich deutlich oberhalb der 97%-Perzentile.

Zu Therapiebeginn liegt der Mittelwert bei: MW BMI (SDS)=  $-0,53 \pm 1,15$  SD (n. Pr.), der Median bei: Median (SDS) =  $-0,77$  (Tab.17).

##### **Patienten mit SGA**

Bei 26 (81,25%) von 32 den Patienten mit der Diagnose SGA befindet sich der BMI überwiegend zwischen der 50%- und der 3%-Perzentile, 6 (18,75%) der Patienten liegen unterhalb der 3%-Perzentile.

Tabelle 18 zeigt die BMI (SDS)-Werte. Der Mittelwert lautet: MW BMI (SDS) =  $-1,56 \pm 1,68$  SD, der Median: Median (SDS) =  $-1,50$ .

##### **Patientinnen mit UTS**

Die 17 zu Therapiebeginn in die Messungen aufgenommenen UTS-Patientinnen liegen mit ihrem BMI relativ gleichmäßig entlang der 50%-Perzentile verteilt.

Der Mittelwert beträgt zu diesem Zeitpunkt MW BMI (SDS) =  $0,11 \pm 0,70$  SD.



## **Vergleich der Patientengruppen**

Ein signifikanter Unterschied des BMI (SDS) Ausgangswertes der Patienten mit iGHD existiert gegenüber den Patienten mit SGA ( $p = <0,001$ ), nicht jedoch gegenüber den Patientinnen mit UTS ( $p = 0,015$ ).

Vor Beginn einer Wachstumshormontherapie weisen Patienten mit SGA einen deutlich geringeren BMI auf als Patienten mit der Diagnose UTS ( $p = <0,001$ ) oder iGHD ( $p = <0,001$ ).

Patientinnen mit UTS weisen zu Therapiebeginn einen signifikant höheren BMI auf als die Patienten mit SGA ( $p = <0,001$ ), der Vergleich mit Patienten mit iGHD ist nicht signifikant ( $p = 0,015$ ).

### **3.3.2 Das erste Therapiejahr**

#### **Patienten mit iGHD**

Nach einem Jahr der Therapie mit hGH kann eine leichte Verschiebung der BMI-Werte der Patienten mit iGHD in den Bereich zwischen der 50%- und der 5%-Perzentile erkannt werden.

Während der gesamten ersten 12 Monaten einer Therapie kann in dieser Patientengruppe eine Abnahme des BMI von  $\Delta\text{SDS (BMI)} = -0,08$  aufgezeigt werden. Diese Abnahme lässt sich v.a. in den ersten Hälfte des Jahres feststellen, hier beträgt  $\Delta\text{SDS (BMI)} = -0,12$ . Die Abnahme des BMI (SDS) im ersten wie auch im zweiten Therapiehalbjahr ist nicht als signifikant anzusehen (Tabelle 17).

## **Patienten mit SGA**

Bei den zu diesem Zeitpunkt untersuchten Patienten mit SGA befinden sich die errechneten BMI-Werte weiterhin in erster Linie zwischen der 50%- und der 3%-Perzentile.

Bezüglich des Verlaufs errechnet sich eine mittlere Zunahme des BMI der Patienten mit SGA um den Betrag  $\Delta\text{SDS (BMI)} = 0,20$  im ersten Therapiejahr, dabei entfällt eine Zunahme von  $\Delta\text{SDS (BMI)} = 0,24$  auf den Behandlungszeitraum der zweiten 6 Monate, innerhalb der ersten 6 Monate kam es zu einer Abnahme des BMI um  $\Delta\text{SDS (BMI)} = -0,04$ . Die Veränderungen bezüglich des BMI (SDS) weisen in den ersten 12 Monaten einer Wachstumshormontherapie keine Signifikanz auf (Tab.18).

## **Patientinnen mit UTS**

Von 13 Patientinnen liegen 8 (61,6%) mit ihrem BMI zwischen der 50%-Perzentile und der 97%-Perzentile. Weitere 5 (38,5%) finden sich zwischen der 50%-Perzentile und der Linie der unteren 3%.

Der mittlere SDS der BMI-Messungen stellt eine Abnahme des BMI in den ersten 6 Monaten von  $\Delta\text{SDS (BMI)} = -0,33$  dar. Während der folgenden 6 Monate kam es zu einer weiteren geringen Abnahme von  $\Delta\text{SDS (BMI)} = 0,04$ . Insgesamt folglich eine mittlere Abnahme des BMI von  $\Delta\text{SDS (BMI)} = -0,28$ . Der Vergleich zu den Ausgangswerten des BMI vor Beginn einer Therapie ist nicht signifikant (Tabelle 19).

**Tab. 17: Body Mass Index (SDS) der Patienten miti iGHD innerhalb der ersten 12 Monaten unter hGH-Substitution (n=58 zum Zeitpunkt 0, 6 und 12)**

BMI (SDS)	Therapiedauer (Monate)			Delta SDS		
	0	6	12	6-0	12-6	12-0
<b>Mittelwert</b>	-0,53	-0,68	-0,62	-0,12	0,05	-0,08
<b>SD</b>	1,15	1,10	1,11	0,44	0,47	0,50
<b>Median</b>	-0,77	-0,92	-0,73	-0,12	0,04	-0,08
<b>Minimum</b>	-2,85	-2,83	-3,16	-1,32	-1,40	-1,15
<b>Maximum</b>	2,01	2,05	2,10	0,84	1,75	1,36
<b>p Beginn</b>		0,011	0,322			

**Tab. 18: Body Mass Index (SDS) der Patienten mit SGA innerhalb der ersten 12 Monate unter einer Wachstumshormontherapie (n=32 zum Zeitpunkt 0, 6 und 12)**

BMI (SDS)	Therapiedauer (Monate)			Delta SDS		
	0	6	12	6-0	12-6	12-0
<b>Mittelwert</b>	-1,56	-1,70	-1,36	-0,04	0,24	0,20
<b>SD</b>	1,50	1,42	1,32	0,68	0,65	0,64
<b>Median</b>	-1,50	-1,67	-1,28	-0,06	0,29	0,14
<b>Minimum</b>	-5,17	-4,38	-4,67	-1,51	-1,43	-0,78
<b>Maximum</b>	0,96	0,96	1,40	1,73	2,12	2,84
<b>p Beginn</b>		0,369	0,087			

**Tab. 19: Body Mass Index (SDS) der Patientinnen mit UTS innerhalb der ersten 12 Monate unter einer Wachstumshormontherapie (n=13 zum Zeitpunkt 0, 6 und 12)**

BMI (SDS)	Therapiedauer (Monate)			Delta SDS		
	0	6	12	6-0	12-6	12-0
<b>Mittelwert</b>	0,11	-0,22	-0,18	-0,33	0,04	-0,28
<b>SD</b>	0,70	0,86	0,91	0,48	0,29	0,58
<b>Median</b>	0,11	-0,48	-0,09	-0,36	0,03	-0,33
<b>Minimum</b>	-1,22	-1,21	-1,52	-1,06	-0,43	-1,36
<b>Maximum</b>	1,34	1,05	1,06	0,63	0,55	0,83
<b>p Beginn</b>		0,032	0,101			

### 3.3.3 Das zweite Therapiejahr

#### Patienten mit iGHD

Nachdem im ersten Therapiejahr eine Abnahme des BMI verzeichnet wurde, liegt im zweiten Therapiejahr eine mittlere Zunahme von  $\Delta\text{SDS (BMI)} = 0,14$  vor. Der Vergleich des BMI-SDS nach 6, 12 und 24 Monaten einer Wachstumshormonsubstitution mit den Ausgangswerten ist nicht signifikant. Desweiteren kann man Tabelle 20 die errechneten Werte der Patienten entnehmen, denen über einen Zeitraum von 24 Monaten Wachstumshormon substituiert wurde.

## Patienten mit SGA

Im zweiten Therapiejahr nimmt der mittlere BMI (SDS)-Wert wieder leicht ab, nachdem er im ersten Therapiejahr gestiegen ist, er beträgt innerhalb der letzten 12 Monate:  $\Delta$ SDS (BMI) = 0,23. Jedoch ist die Entwicklung des BMI (SDS) von Therapiebeginn an nicht als signifikant zu beschreiben (Tab. 21).

## Patientinnen mit UTS

Über einen Zeitraum von zwei Jahren hat der BMI in dieser Patientengruppe stetig abgenommen, im letzten Jahr beträgt der mittlere SDS:  $\Delta$ SDS (BMI) = 0,21, über den gesamten Zeitraum der 24 Behandlungsmonate betrachtet:  $\Delta$ SDS (BMI) = -0,14. Im Behandlungszeitraum des ersten halben Jahres ist eine signifikante Abnahme des BMI (SDS) zu beobachten ( $p = <0,001$ ), die weitere Entwicklung ist nicht signifikant zum Ausgangswert (Tab.22).

**Tab. 20: Body Mass Index (SDS) der Patienten mit iGHD über einen Zeitraum von 24 Monaten unter hGH-Substitution (n=28 zum Zeitpunkt 0, 6, 12 und 24)**

BMI (SDS)	Therapiedauer (Monate)				Delta SDS			
	0	6	12	24	6-0	12-6	24-12	24-0
<b>Mittelwert</b>	-0,44	-0,63	-0,47	-0,33	-0,15	0,11	0,14	0,10
<b>SD</b>	1,16	1,11	1,08	1,28	0,53	0,53	0,63	0,81
<b>Median</b>	-0,48	-0,78	-0,67	-0,73	-0,09	0,09	0,08	-0,04
<b>Minimum</b>	-2,64	-2,32	-2,22	-2,17	-1,32	-1,11	-1,20	-1,08
<b>Maximum</b>	-2,01	1,60	2,04	2,56	0,84	1,75	2,48	3,02
<b>p Beginn</b>		0,054	0,758	0,506				

**Tab. 21:** Body Mass Index (SDS) der Patienten mit **SGA** über einen Zeitraum von **24 Monaten** unter einer hGH-Therapie (n=12 zum Zeitpunkt 0, 6, 12 und 24)

BMI (SDS)	Therapiedauer (Monate)				Delta SDS			
	0	6	12	24	6-0	12-6	24-12	24-0
<b>Mittelwert</b>	-2,15	-2,14	-1,81	-1,59	0,19	0,15	0,23	0,57
<b>SD</b>	1,76	1,57	1,45	1,64	0,70	0,91	0,88	0,63
<b>Median</b>	-1,81	-1,82	-1,33	-1,31	-0,08	0,13	0,33	0,65
<b>Minimum</b>	-5,17	-4,38	-4,67	-3,81	-0,49	-1,43	-1,63	-0,50
<b>Maximum</b>	0,12	-0,01	-0,15	1,06	1,73	2,12	1,87	1,49
<b>p Beginn</b>		0,758	0,212	0,010				

**Tab. 22:** Body Mass Index (SDS) der Patientinnen mit **UTS** über einen Zeitraum von **24 Monaten** unter einer hGH-Therapie (n=8 zum Zeitpunkt 0, 6, 12 und 24)

BMI (SDS)	Therapiedauer (Monate)				Delta SDS			
	0	6	12	24	6-0	12-6	24-12	24-0
<b>Mittelwert</b>	-0,11	-0,39	-0,45	-0,24	-0,28	-0,06	0,21	-0,14
<b>SD</b>	0,61	0,90	1,03	1,15	0,60	0,22	0,33	0,78
<b>Median</b>	-0,13	-0,72	-0,72	-0,37	-0,32	-0,01	0,20	-0,05
<b>Minimum</b>	-1,22	-1,21	-1,52	-1,82	-1,06	-0,43	-0,34	-1,70
<b>Maximum</b>	0,84	1,05	1,06	1,26	0,63	0,20	0,73	1,03
<b>p Beginn</b>		<0,001	0,198	0,632				

### **3.5 Muskelfläche und Fettfläche**

Die Tabellen 23 bis 25 stellen die gemessenen und berechneten Parameter bezüglich der Gesamtquerschnittsfläche am Unterschenkel, Muskelfläche und -anteil, Fettfläche und -anteil sowie die Quotienten aus Muskel-/ Fettfläche und Muskelfläche/Körpergröße zu Therapiebeginn, nach 6 und nach 12 Monaten dar.

#### **3.5.1 Therapiebeginn**

##### **Patienten mit iGHD**

Zu Beginn einer WH-Therapie wurde eine Gesamtquerschnittsfläche von 4703 mm<sup>2</sup> (Mittelwert) gemessenen, dabei beträgt die gemessene mittlere Muskelfläche MW (Muskelfläche) =2887 mm<sup>2</sup>, der Muskelanteil liegt damit bei 60,6%.

Die absolute Fettfläche beträgt anfangs: MW (Fettfläche) =1486 mm<sup>2</sup>, der Fettanteil 32,5% (Tab.23).

##### **Patienten mit SGA**

Bei einer bei Therapiebeginn gemessenen mittleren Gesamtquerschnittsfläche am Unterschenkel von MW (Gesamtfläche) =3642 mm<sup>2</sup> beträgt die Muskelfläche MW (Muskelfläche) =2207 mm<sup>2</sup>, dies entspricht einem prozentualen Muskelanteil von 60,2%.

Bei einer Fettquerschnittsfläche von MW (Fettfläche) =1159 mm<sup>2</sup>, liegt zu Therapiebeginn ein Fettanteil von 32,3% vor (Tab.24).

## **Patientinnen mit UTS**

Die UTS-Patientinnen weisen zu Therapiebeginn eine gemessene Gesamtquerschnittsfläche von MW (Gesamtfläche) = 5033 mm<sup>2</sup> auf. Die Muskelfläche beträgt dabei MW (Muskelfläche) = 3033 mm<sup>2</sup>, dies entspricht einem prozentualen Muskelanteil von 59,9%.

Die Fettfläche liegt bei MW (Fettfläche) = 1674 mm<sup>2</sup>, der Fettanteil ergibt 33,6% (Tab.25).

## **Vergleich der Patientengruppen**

Die Muskelfläche der Patienten mit iGHD ist zu Therapiebeginn im Vergleich zu den Patienten mit SGA mit einem signifikanten Unterschied größer ( $p = 0,006$ ), jedoch liegt kein Unterschied des prozentualen Muskelanteils vor ( $p = 0,862$ ). Patienten mit iGHD und SGA weisen bezüglich der Muskelfläche keinen signifikanten Unterschied zu den Patientinnen mit UTS auf.

Bei Patienten mit iGHD ist eine signifikant größere Fettfläche am Unterschenkel gegenüber den SGA-Patienten erkennbar ( $p = 0,006$ ), nicht aber gegenüber den UTS-Patientinnen ( $p = 0,110$ ).

Die Fettfläche bei den Patienten mit SGA ist signifikant kleiner als der in den Gruppen iGHD ( $p = 0,006$ ) und UTS ( $p = 0,003$ ). Der prozentuale Fettanteil unterscheidet sich nicht signifikant unter den drei Gruppen (Tab.29 und 30).

### **3.5.2 Das erste Therapiejahr**

#### **Patienten mit iGHD**

Die Gesamtquerschnittsfläche am Unterschenkel nimmt in dieser Patientengruppe im Laufe eines Therapiejahres auf (MW) 5277 mm<sup>2</sup> zu. Die



Zunahme der Muskelfläche auf MW (Muskelfläche) =3552 mm<sup>2</sup> ist im ersten und im zweiten Therapiehalbjahr hoch signifikant ( $p < 0,001$ ). Der Mittelwert des Anteils der Muskelquerschnittsfläche beträgt nach einjähriger Therapie: MW (Muskelanteil) =0,67,5%, dieser Wert liegt um 6,9% über dem zum Zeitpunkt 0. Die Fettfläche nimmt im ersten Halbjahr signifikant auf 1345 mm<sup>2</sup> ab, im zweiten Halbjahr kommt es zu einer erneuten geringen Zunahme der Fettfläche. Der Anteil der Fettquerschnittsfläche am Gesamtquerschnitt ist nach einem Jahr um den Anteil 7,1% niedriger: MW (Fettanteil) =25,4%.

Berechnet man den Quotienten der Muskelfläche zur Fettfläche ergibt sich der Mittelwert: MW (Muskelfläche/Fettfläche) =2,98. Dieser Wert liegt deutlich über dem Anfangswert zum Zeitpunkt 0.

In Bezug auf die aktuelle Körpergröße ergibt sich nach einer Therapiedauer von 12 Monaten der im Vergleich zu Therapiebeginn signifikant höhere Quotient: MW (Muskelfläche/Körpergröße) =27,5 mm<sup>2</sup>/cm (Tab.23).

### **Patienten mit SGA**

Nach einem Therapiejahr errechnet sich der Wert für die Gesamtfläche von: MW (Gesamtfläche) =3715 mm<sup>2</sup>. Die Muskelfläche ist im zweiten Therapiehalbjahr signifikant ( $p = 0,002$ ) auf den Wert MW (Muskelfläche) =2531mm<sup>2</sup> gestiegen. Der Muskelanteil wird mit MW (Muskelanteil) =68,2% angegeben. Eine signifikante Zunahme des Muskelanteils findet nur im ersten Therapiehalbjahr statt ( $p < 0,001$ ).

Für die Fettfläche ergibt sich nach einem Therapiejahr eine Fläche von MW (Fettfläche) =900,0 mm<sup>2</sup>. Für den Anteil der Fettmasse am Unterschenkel ergibt sich eine Prozentverteilung von MW (Fettanteil) =24,1%.

Eine signifikante Entwicklung des Fettanteils, wie auch der absoluten Fettquerschnittsfläche am Unterschenkel zeigt sich nur in den ersten 6 Monaten unter einer Wachstumshormontherapie.

Der Quotient aus Muskel- zu Fettfläche ändert sich über die Therapiedauer folgendermaßen: ein Mittelwert von MW (Muskelfläche/Fettfläche) =3,12 ergibt

sich nach 6 Monaten einer Therapie, nach 12 Monaten ein Mittelwert von MW (Muskelfläche/Fettfläche) =3,98. Der Anstieg dieses Quotienten ist innerhalb der ersten 6 Therapiemonate hoch signifikant ( $p < 0,001$ ).

In direktem Bezug zur Körpergröße errechnet sich nach 12 Monaten der Quotient: MW (Muskelfläche/Körpergröße) =21,6 mm<sup>2</sup>/cm, der sich im Verlauf des ersten Therapiejahres nicht signifikant ändert (Tab.24).

### **Patientinnen mit UTS**

Nach 12 Monaten wird eine Gesamtquerschnittsfläche von MW 5569 mm<sup>2</sup> gemessen. Die Muskelfläche hat auf einen Wert von MW (Muskelfläche) =3731 mm<sup>2</sup> zugenommen, dabei ist nur innerhalb der ersten 6 Monate von einer signifikanteren Entwicklung auszugehen ( $p < 0,001$ ). Der gemessene prozentuale Muskelanteil hat sich seit Therapiebeginn wie folgt entwickelt: MW (Muskelanteil) =66,0% bei der Messung nach 6 Monaten, nach 12 Monaten ergibt sich ein Wert von: MW (Muskelanteil) =66,6%. Dabei weist diese Entwicklung im Vergleich zum Therapiebeginn nach 6 Monaten eine hohe Signifikanz auf ( $p = 0,004$ ), nicht jedoch in den zweiten 6 Monaten einer Therapie ( $p = 0,702$ ).

Die Fettfläche nimmt innerhalb eines Therapiejahres nicht signifikant auf 1482 mm<sup>2</sup> (MW) ab. Der mittlere Fettanteil kann zum Zeitpunkt der Messungen nach 12 Monaten mit MW (Fettanteil) =26,4% angegeben werden. Der Rückgang des Fettanteils ist nur im ersten Therapiehalbjahr signifikant ( $p = 0,003$ ).

Der Quotient aus Muskelfläche und Fettfläche nimmt zu: MW (Muskelfläche/Fettfläche) =2,76 nach 12 Monaten.

Setzt man die Muskelfläche in ein Verhältnis zu der Körpergröße so ergibt sich nach 12 Monaten ein Mittelwert von MW (Muskelfläche/Körpergröße) =29,4 mm<sup>2</sup>/cm. Dieser Quotient nimmt analog zu den oben aufgeführten Ergebnissen nur im ersten Therapiehalbjahr signifikant zu ( $p < 0,001$ ) (Tab.25).

## **Vergleich der Patientengruppen**

iGHD Patienten weisen nach einer Therapiedauer von 12 Monaten im Vergleich zu den Patienten der Diagnosegruppe SGA eine signifikant höhere Muskelfläche und auch Fettfläche auf ( $p < 0,001$ ). Ein Vergleich mit den UTS-Patientinnen ist nicht signifikant.

Die Patienten mit SGA zeigen nach einer 12-monatigen Wachstumshormontherapie eine signifikant kleinere Muskelquerschnittsfläche, sowie Fettquerschnittsfläche auf als die Patienten mit iGHD und UTS.

Im Vergleich der prozentualen Fett- und Muskelverteilung unter den Patientengruppen fällt kein signifikanter Unterschied auf (Tab.29, 30).

**Tab. 23:** Patienten mit **iGHD** im Verlauf über **ein Jahr mit Wachstumshormonsubstitution**

p\*= Signifikanz des Unterschieds zwischen den Messungen bei Therapiebeginn und nach 6 Monaten

p\*\*= Signifikanz des Unterschieds zwischen den Messungen nach 6 Monaten und nach 12 Monaten

Verlauf iGHD (n=58) Parameter	Therapiebeginn					6 Monate Therapie					12 Monate Therapie					p*	p**
	MW	SD	Med.	Min	Max	MW	SD	Med.	Min	Max	MW	SD	Med.	Min	Max		
<b>Gesamtfläche [mm<sup>2</sup>]</b>	<b>4703</b>	1556	<b>4118</b>	2779	8756	<b>4973</b>	1664	<b>4394</b>	2806	9080	<b>5277</b>	1746	<b>4706</b>	2833	9405	<0,001	<0,001
<b>Muskelfläche [mm<sup>2</sup>]</b>	<b>2887</b>	1133	<b>2530</b>	1336	6128	<b>3279</b>	1183	<b>2828</b>	1758	6632	<b>3552</b>	1222	<b>3160</b>	1871	7112	<0,001	<0,001
<b>Muskelanteil %</b>	<b>60,6</b>	7,03	<b>61,1</b>	44,5	76,9	<b>65,9</b>	6,54	<b>65,4</b>	52,9	78,7	<b>67,5</b>	7,26	<b>68,3</b>	42,2	81,8	<0,001	0,039
<b>Fettfläche [mm<sup>2</sup>]</b>	<b>1486</b>	492,2	<b>1361</b>	840,0	2896	<b>1345</b>	571,7	<b>1171</b>	502,7	3116	<b>1351</b>	633,0	<b>1148</b>	561,0	2879	<0,001	0,779
<b>Fettanteil %</b>	<b>32,5</b>	7,40	<b>32,2</b>	14,9	49,7	<b>27,2</b>	6,96	<b>28,0</b>	13,5	41,6	<b>25,4</b>	7,49	<b>24,2</b>	10,9	49,3	<0,001	0,036
<b>Muskel-/Fettfläche</b>	<b>2,03</b>	0,78	<b>1,89</b>	0,89	5,15	<b>2,69</b>	1,09	<b>2,36</b>	1,27	5,85	<b>2,98</b>	1,23	<b>2,84</b>	0,86	7,48	<0,001	0,026
<b>Muskelfläche/Größe [mm<sup>2</sup>/cm]</b>	<b>23,8</b>	5,86	<b>22,6</b>	14,8	39,4	<b>26,1</b>	5,98	<b>24,6</b>	18,3	46,8	<b>27,5</b>	5,94	<b>26,4</b>	14,4	43,5	<0,001	0,007

**Tab. 24:** Patienten mit **SGA** im Verlauf über **ein Jahr mit Wachstumshormontherapie**

p\*= Signifikanz des Unterschieds zwischen den Messungen bei Therapiebeginn und nach 6 Monaten

p\*\*= Signifikanz des Unterschieds zwischen den Messungen nach 6 Monaten und nach 12 Monaten

Verlauf SGA (n=32) Parameter	Therapiebeginn					6 Monate Therapie					12 Monate Therapie					p*	p**
	MW	SD	Median	Min	Max	MW	SD	Median	Min	Max	MW	SD	Median	Min	Max		
<b>Gesamtfläche[mm<sup>2</sup>]</b>	<b>3642</b>	1552	<b>3136</b>	1852	9551	<b>3376</b>	888,2	<b>3319</b>	2087	5600	<b>3715</b>	1126	<b>3504</b>	2107	6577	0,453	<0,001
<b>Muskelfläche [mm<sup>2</sup>]</b>	<b>2207</b>	1047	<b>1990</b>	1000	6394	<b>2249</b>	624,5	<b>2209</b>	1236	3515	<b>2531</b>	833,0	<b>2471</b>	1177	4735	0,447	0,002
<b>Muskelanteil %</b>	<b>60,2</b>	9,34	<b>61,2</b>	40,2	79,2	<b>66,7</b>	8,66	<b>66,8</b>	50,5	82,6	<b>68,2</b>	9,62	<b>70,7</b>	49,2	88,4	<0,001	0,240
<b>Fettfläche [mm<sup>2</sup>]</b>	<b>1159</b>	538,9	<b>1034</b>	201,7	2430	<b>875,6</b>	425,2	<b>794,2</b>	292,5	2036	<b>900,0</b>	478,0	<b>798,0</b>	149,0	1905	0,002	0,737
<b>Fettanteil %</b>	<b>32,3</b>	10,2	<b>31,3</b>	8,28	54,34	<b>25,7</b>	9,01	<b>24,8</b>	10,2	43,6	<b>24,1</b>	10,1	<b>22,4</b>	3,90	45,3	<0,001	0,180
<b>Muskel-/Fettfläche</b>	<b>2,25</b>	1,56	<b>1,96</b>	0,74	9,56	<b>3,12</b>	1,72	<b>2,67</b>	1,16	8,08	<b>3,8</b>	3,90	<b>3,18</b>	1,08	22,7	<0,001	0,176
<b>Muskelfläche/Größe [mm<sup>2</sup>/cm]</b>	<b>20,5</b>	8,90	<b>18,2</b>	10,7	56,4	<b>20,2</b>	4,33	<b>19,5</b>	12,3	29,2	<b>21,6</b>	5,72	<b>20,1</b>	11,0	35,5	0,996	0,081

**Tab. 25:** Patientinnen mit **UTS** im Verlauf über **ein Jahr mit Wachstumshormontherapie**

p\*= Signifikanz des Unterschieds zwischen den Messungen bei Therapiebeginn und nach 6 Monaten

p\*\*= Signifikanz des Unterschieds zwischen den Messungen nach 6 Monaten und nach 12 Monaten

Verlauf UTS (n=13) Parameter	Therapiebeginn					6 Monate Therapie					12 Monate Therapie					p*	p**
	MW	SD	Median	Min	Max	MW	SD	Median	Min	Max	MW	SD	Median	Min	Max		
<b>Gesamtfläche [mm<sup>2</sup>]</b>	<b>5033</b>	1322	<b>5072</b>	2969	7492	<b>5317</b>	1438	<b>5180</b>	2796	7852	<b>5569</b>	1525	<b>5693</b>	3113	8777	0,010	0,044
<b>Muskelfläche [mm<sup>2</sup>]</b>	<b>3033</b>	892,9	<b>3295</b>	1792	4722	<b>3477</b>	878,8	<b>3826</b>	1982	4664	<b>3731</b>	1126	<b>3908</b>	2167	6165	<0,001	0,056
<b>Muskelanteil %</b>	<b>59,9</b>	4,37	<b>59,9</b>	53,5	67,1	<b>66,0</b>	7,44	<b>67,5</b>	52,7	81,1	<b>66,6</b>	7,15	<b>69,6</b>	50,0	75,8	0,004	0,702
<b>Fettfläche [mm<sup>2</sup>]</b>	<b>1674</b>	453,5	<b>1524</b>	1014	2550	<b>1491</b>	663,0	<b>1501</b>	625,8	2613	<b>1482</b>	580,0	<b>1409</b>	677,0	2634	0,087	0,934
<b>Fettanteil %</b>	<b>33,6</b>	4,55	<b>34,1</b>	26,9	40,5	<b>27,4</b>	7,773	<b>26,7</b>	12,3	41,5	<b>26,4</b>	7,67	<b>23,5</b>	15,7	44,4	0,003	0,546
<b>Muskel-/Fettfläche</b>	<b>1,83</b>	5,26	<b>1,77</b>	1,32	2,50	<b>2,74</b>	1,38	<b>2,53</b>	1,27	6,58	<b>2,76</b>	1,17	<b>2,99</b>	1,12	4,84	0,020	0,941
<b>Muskelfläche/Größe [mm<sup>2</sup>/cm]</b>	<b>25,7</b>	0,39	<b>26,8</b>	18,3	34,4	<b>28,6</b>	5,42	<b>29,8</b>	20,1	36,0	<b>29,4</b>	6,41	<b>29,6</b>	19,8	41,7	<0,001	0,362

### 3.5.3 Das zweite Therapiejahr

Die Tabellen 26 bis 28 stellen die gemessenen und berechneten Parameter bezüglich der Gesamtquerschnittsfläche am Unterschenkel, Muskelfläche- und anteil, Fettfläche- und anteil sowie die Quotienten aus Muskel/- Fettfläche und Muskelfläche/Körpergröße zu Therapiebeginn nach 12 und nach 24 Monaten dar.

#### Patienten mit iGHD

Nach einer Wachstumshormonsubstitution von 24 Monaten liegt die Gesamtquerschnittsfläche des Unterschenkels bei MW (Gesamtfläche) =5768 mm<sup>2</sup>. Davon wurde eine Muskelfläche von MW (Muskelfläche) =3791 mm<sup>2</sup> gemessen, eine hoch signifikante Zunahme im Vergleich zum Vorjahr. Der mittlere Muskelanteil beträgt MW (Muskelanteil) =66,7%, das sind 8 Prozentpunkte mehr als zu Therapiebeginn in der Gruppe der über 24 Monate substituierten Patienten.

Die gemessene absolute Fettquerschnittsfläche innerhalb des zweiten Therapiejahres nimmt auf MW (Fettfläche) =1559 mm<sup>2</sup> zu. Die Werte bezüglich des Fettanteils am Unterschenkel ergeben einen Mittelwert von MW (Fettanteil) =26,1%. Dies entspricht einer Abnahme von 8 Prozentpunkten gegenüber der ersten Messung. Die Entwicklung des Fettanteils und der Fettfläche im zweiten Jahr weist keine Signifikanz auf.

Der Quotient aus Muskelfläche und Fettfläche vergrößert sich im zweiten Therapiejahr nicht signifikant auf: MW (Muskelfläche/Fettfläche) = 2,82.

Den Quotienten aus Muskelfläche und Körpergröße betreffend stellt sich nach 24 Monaten ein um 5,1 Punkte höherer Wert dar als vor den Messungen, MW (Muskelfläche/Körpergröße) = 27,9 mm<sup>2</sup>/cm.

## **Patienten mit SGA**

In dieser Patientengruppe wird die Gesamtquerschnittsfläche nach einer Therapiedauer von 24 Monaten mit MW (Gesamtfläche) =4338 mm<sup>2</sup> angegeben. Die Muskelfläche hat im zweiten Therapiejahr signifikant ( $p < 0,001$ ) auf MW (Muskelfläche) =2917 mm<sup>2</sup> zugenommen. Dabei bleibt der Muskelanteil am Unterschenkel mit MW (Muskelanteil) =69,4% nahezu unverändert im Vergleich zum Vorjahr.

Es ist im zweiten Therapiejahr eine Zunahme der Fettfläche auf MW (Fettfläche) =1103 mm<sup>2</sup> zu beschreiben. Der durch Fettmasse gegebene Anteil beträgt zu diesem Messzeitpunkt: MW (Fettanteil) =23,0%.

Der Quotient aus Muskelfläche und Fettfläche sinkt innerhalb des zweiten Jahres auf MW (Muskelfläche/Fettfläche) =4,99.

Im Gegensatz dazu steigt der Quotient aus Muskelfläche und Körpergröße signifikant auf einen Wert von MW (Muskelfläche/Körpergröße) = 23,4 mm<sup>2</sup>/cm an.

## **Patienten mit UTS**

Patientinnen mit UTS haben nach zwei Jahren eine mittlere Gesamtquerschnittsfläche von MW (Gesamtfläche) =5569 mm<sup>2</sup>. Die Muskelfläche im zweiten Therapiejahr zeigt mit einem Anstieg auf MW (Muskelfläche) =3570 mm<sup>2</sup> eine signifikant positive Entwicklung ( $p < 0,001$ ). Im Mittelwert liegt der Muskelanteil bei MW (Muskelanteil) =64,8%.

Die Entwicklung der Fettfläche im zweiten Therapiejahr ist nicht signifikant mit einer Zunahme auf MW (Fettfläche) =1570 mm<sup>2</sup>. Der mittlere Fettanteil liegt bei MW (Fettanteil) =28,2%.

Bestimmt man den Quotienten aus Muskel- und Fettfläche, so erhält man einen um 1,07 Punkte höheren Wert als bei der Messung zu Therapiebeginn: MW (Muskelfläche/Fettfläche) =2,73.



Der Quotient aus Muskelfläche und Körpergröße liegt nach 24 Monaten um den Wert 5,6 über dem anfangs gemessenen Wert: MW  
(Muskelfläche/Körpergröße) = 28,41 mm<sup>2</sup>/cm.

### **Vergleich der Patientengruppen**

Nach 24 Monaten ist bei Patienten mit iGHD eine signifikant größere Muskelfläche messbar als bei Patienten mit SGA ( $p = 0,006$ ). Im Bezug auf Muskelanteil, Fettfläche und -anteil sowie im Vergleich zu den Patientinnen mit UTS sind keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

Stellt man einen Vergleich der Muskel- und Fettparameter der Patienten mit UTS zu den Patienten mit SGA und iGHD an, so erkennt man keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen zum Zeitpunkt nach 24 Monaten (Tab. 29 und 30).

**Tab. 26:** Patienten mit **iGHD** im Verlauf über **zwei Jahre mit Wachstumshormonsubstitution**

p = Signifikanz des Unterschieds zwischen den Messungen nach 12 Monaten und nach 24 Monaten

Verlauf iGHD (n=28) Parameter	Therapiebeginn					12 Monate Therapie					24 Monate Therapie					p
	MW	SD	Median	Min	Max	MW	SD	Median	Min	Max	MW	SD	Median	Min	Max	
<b>Gesamtfläche [mm<sup>2</sup>]</b>	<b>4598</b>	1608	<b>3780</b>	2801	8329	<b>5174</b>	1839	<b>4536</b>	3230	8898	<b>5768</b>	2062	<b>5025</b>	3418	10461	<0,001
<b>Muskelfläche [mm<sup>2</sup>]</b>	<b>2734</b>	1130	<b>2423</b>	1336	5319	<b>3378</b>	1141	<b>3142</b>	1871	5644	<b>3791</b>	1167	<b>3557</b>	2129	6618	<0,001
<b>Muskelanteil %</b>	<b>58,6</b>	7,91	<b>58,7</b>	44,5	72,5	<b>65,9</b>	7,06	<b>66,8</b>	42,2	75,1	<b>66,7</b>	6,88	<b>65,9</b>	47,9	78,2	0,506
<b>Fettfläche [mm<sup>2</sup>]</b>	<b>1536</b>	558,7	<b>1335</b>	846,9	2896	<b>1425</b>	712,0	<b>1138</b>	577,0	2879	<b>1559</b>	917,6	<b>1229</b>	662,1	4552	1,123
<b>Fettanteil %</b>	<b>34,3</b>	8,28	<b>33,0</b>	19,0	49,7	<b>27,0</b>	7,33	<b>25,7</b>	17,3	49,3	<b>26,1</b>	7,13	<b>26,3</b>	14,8	44,9	0,456
<b>Muskel-/Fettfläche</b>	<b>1,88</b>	0,75	<b>1,80</b>	0,89	3,79	<b>2,67</b>	0,89	<b>2,60</b>	0,86	4,35	<b>2,82</b>	1,03	<b>2,48</b>	1,07	5,28	0,338
<b>Muskelfläche/Größe [mm<sup>2</sup>/cm]</b>	<b>22,8</b>	6,04	<b>21,7</b>	14,8	37,4	<b>26,5</b>	5,50	<b>25,9</b>	14,4	38,7	<b>27,9</b>	5,68	<b>28,2</b>	18,8	43,1	0,013

**Tab. 27:** Patienten mit **SGA** im Verlauf über **zwei Jahre mit Wachstumshormontherapie**

p = Signifikanz des Unterschieds zwischen den Messungen nach 12 Monaten und nach 24 Monaten

Verlauf SGA (n=12) Parameter	Therapiebeginn					12 Monate Therapie					24 Monate Therapie					p
	MW	SD	Median	Min	Max	MW	SD	Median	Min	Max	MW	SD	Median	Min	Max	
<b>Gesamtfläche [mm<sup>2</sup>]</b>	<b>3836</b>	2081	<b>3136</b>	1852	9551	<b>3581</b>	1058	<b>3465</b>	2107	5613	<b>4338</b>	1338	<b>4065</b>	2457	7000	<0,001
<b>Muskelfläche [mm<sup>2</sup>]</b>	<b>2320</b>	1422	<b>1991</b>	1133	6394	<b>2463</b>	721,4	<b>2265</b>	1580	3457	<b>2917</b>	687,0	<b>2754</b>	1904	4010	<0,001
<b>Muskelanteil %</b>	<b>59,7</b>	7,70	<b>59,7</b>	49,5	72,3	<b>69,5</b>	10,4	<b>71,2</b>	51,4	88,4	<b>69,4</b>	11,7	<b>72,9</b>	44,2	85,4	0,974
<b>Fettfläche [mm<sup>2</sup>]</b>	<b>1201</b>	569,1	<b>1016</b>	560,3	2269	<b>835,2</b>	556,7	<b>633,1</b>	149,3	1747	<b>1103</b>	859,0	<b>721,0</b>	110,0	2767	0,035
<b>Fettanteil %</b>	<b>32,4</b>	8,45	<b>31,9</b>	21,2	45,7	<b>22,4</b>	11,2	<b>20,0</b>	39,0	42,1	<b>23,0</b>	12,9	<b>19,3</b>	4,00	50,6	0,757
<b>Muskel-/Fettfläche</b>	<b>2,03</b>	0,80	<b>1,85</b>	1,08	3,40	<b>5,10</b>	5,85	<b>3,58</b>	1,22	22,7	<b>4,99</b>	5,44	<b>3,78</b>	0,87	21,3	0,956
<b>Muskelfläche/Größe [mm<sup>2</sup>/cm]</b>	<b>21,1</b>	11,8	<b>18,0</b>	12,1	56,4	<b>20,9</b>	4,87	<b>20,0</b>	15,3	29,7	<b>23,4</b>	4,08	<b>22,0</b>	17,2	29,8	<0,001

**Tab. 28:** Patientinnen mit **UTS** im Verlauf über **zwei Jahre mit Wachstumshormontherapie**

p = Signifikanz des Unterschieds zwischen den Messungen nach 12 Monaten und nach 24 Monaten

Verlauf UTS (n=9) Parameter	Therapiebeginn					12 Monate Therapie					24 Monate Therapie					p
	MW	SD	Median	Min	Max	MW	SD	Median	Min	Max	MW	SD	Median	Min	Max	
<b>Gesamtfläche [mm<sup>2</sup>]</b>	<b>4437</b>	1184	<b>4302</b>	2969	6572	<b>4754</b>	1053	<b>5132</b>	3113	5939	<b>5569</b>	1250	<b>5949</b>	3488	6957	<0,001
<b>Muskelfläche [mm<sup>2</sup>]</b>	<b>2561</b>	703,6	<b>2436</b>	1792	3665	<b>3104</b>	777,2	<b>3017</b>	2167	4168	<b>3570</b>	811,0	<b>3688</b>	2463	4668	<0,001
<b>Muskelanteil %</b>	<b>57,7</b>	3,14	<b>56,6</b>	53,5	63,0	<b>65,4</b>	7,87	<b>66,3</b>	50,0	75,8	<b>64,8</b>	8,99	<b>66,0</b>	48,0	74,9	0,711
<b>Fettfläche [mm<sup>2</sup>]</b>	<b>1571</b>	467,6	<b>1447</b>	1014	2550	<b>1305</b>	546,4	<b>1138</b>	677,4	2270	<b>1570</b>	733,0	<b>1398</b>	732,0	2769	0,027
<b>Fettanteil %</b>	<b>35,5</b>	4,04	<b>36,4</b>	27,4	40,5	<b>27,2</b>	8,75	<b>26,2</b>	15,7	44,4	<b>28,2</b>	9,91	<b>26,9</b>	16,4	46,5	0,564
<b>Muskel-/Fettfläche</b>	<b>1,66</b>	3,92	<b>1,54</b>	1,32	2,30	<b>2,70</b>	0,51	<b>2,55</b>	1,12	4,84	<b>2,73</b>	1,15	<b>2,47</b>	1,03	4,58	0,854
<b>Muskelfläche/Größe [mm<sup>2</sup>/cm]</b>	<b>22,8</b>	0,31	<b>22,6</b>	18,3	28,0	<b>25,6</b>	4,19	<b>26,5</b>	19,8	30,0	<b>28,4</b>	4,23	<b>30,1</b>	22,6	34,3	0,027

**Tab. 29:** Vergleich der Parameter Muskelfläche und Muskelanteil am Unterschenkel zwischen den Patientengruppen **iGHD, SGA und UTS zu Therapiebeginn, nach 6, 12 und 24 Monaten** sowie Angabe der Signifikanz der Unterschiede

**Δ6-0, Δ12-6, Δ24-12:** Veränderung innerhalb des ersten und zweiten Therapiehalbjahres

Mittelwert	Patienten	0	6 Monate	12 Monate	24 Monate	Δ 6-0	Δ 12-6	Δ 24-12
Muskelfläche [mm <sup>2</sup> ]	iGHD	2887	3279	3552	3791	434,1	329,7	412,5
	SGA	2207	2249	2531	2917	114,8	331,3	454,0
	UTS	3033	3477	3731	3570	443,7	254,8	377,1
Signifikanz (p)	iGHD/SGA	0,006	<0,001	<0,001	0,006	0,028	0,993	0,690
	iGHD/UTS	0,618	0,501	0,615	0,920	0,907	0,628	0,749
	SGA/UTS	0,013	<0,001	0,003	0,022	0,034	0,700	0,401
Muskelanteil [%]	iGHD	60,6	65,9	67,5	66,7	5,49	2,81	0,80
	SGA	60,2	66,7	68,2	69,4	6,66	1,50	-0,06
	UTS	59,5	66,0	66,6	64,8	6,14	0,64	-0,63
Signifikanz (p)	iGHD/SGA	0,862	0,634	0,754	0,464	0,371	0,491	0,692
	iGHD/UTS	0,642	0,950	0,674	0,617	0,730	0,329	0,490
	SGA/UTS	0,848	0,783	0,556	0,346	0,797	0,683	0,815

**Tab. 30:** Vergleich der Parameter Fettfläche und Fettanteil am Unterschenkel zwischen den Patientengruppen **iGHD, SGA und UTS** zu **Therapiebeginn, nach 6, 12 und 24 Monaten** sowie Angabe der Signifikanz der Unterschiede

**Δ6-0, Δ12-6, Δ24-12:** Veränderung innerhalb des ersten und zweiten Therapiehalbjahres

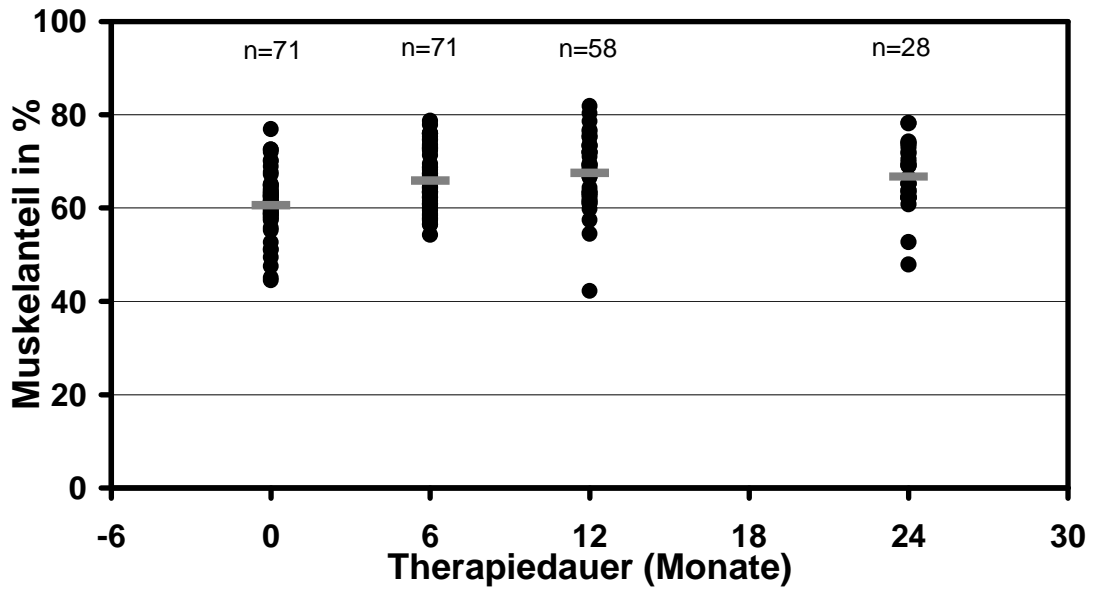
Mittelwert	Patienten	0	6 Monate	12 Monate	24 Monate	Δ 6-0	Δ 12-6	Δ 24-12
Fettfläche [mm <sup>2</sup> ]	iGHD	1486	1345	1351	1559	-164,9	30,28	134,7
	SGA	1159	867	900	1103	-338,3	79,66	267,3
	UTS	1674	1491	1482	1570	-182,9	-9,44	286,9
Signifikanz (p)	iGHD/SGA	0,006	<0,001	<0,001	0,145	0,088	0,576	0,354
	iGHD/UTS	0,110	0,471	0,481	0,732	0,866	0,745	0,270
	SGA/UTS	0,003	0,007	0,005	0,131	0,254	0,518	0,899
Fettanteil [%]	iGHD	32,5	27,2	25,4	26,1	-5,76	-1,29	-0,91
	SGA	32,3	25,7	24,1	23,0	-8,13	-0,76	0,60
	UTS	33,6	27,4	26,4	28,2	-6,17	-0,96	1,00
Signifikanz (p)	iGHD/SGA	0,903	0,435	0,499	0,451	0,151	0,768	0,508
	iGHD/UTS	0,486	0,918	0,662	0,613	0,822	0,852	0,365
	SGA/UTS	0,531	0,528	0,388	0,339	0,376	0,927	0,873

Zur Verdeutlichung der Entwicklung der in den oben dargestellten Tabellen und im Text beschriebenen Verteilung von Muskel- und Fettfläche im Verlauf einer Wachstumshormonsubstitution bzw. -therapie dienen die Schaubilder 5-10. Für jedes Patientenkollektiv der Diagnosegruppen iGHD, SGA und UTS sind jeweils Muskel- und Fettanteil zum Zeitpunkt des Therapiebeginns, nach 6 Monaten, nach 12 Monaten und nach 24 Monaten dargestellt.

In den Patientengruppen iGHD, SGA und UTS fällt gleichermaßen auf, dass eine Zunahme des Muskelanteils sowie eine Abnahme des Fettanteils in erster Linie innerhalb der ersten 6 Monate einer Therapie zu verzeichnen ist. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Stagnation dieser Entwicklung, im zweiten Jahr einer Therapie sogar zu einer erneuten leichten Zunahme des Fettanteils.

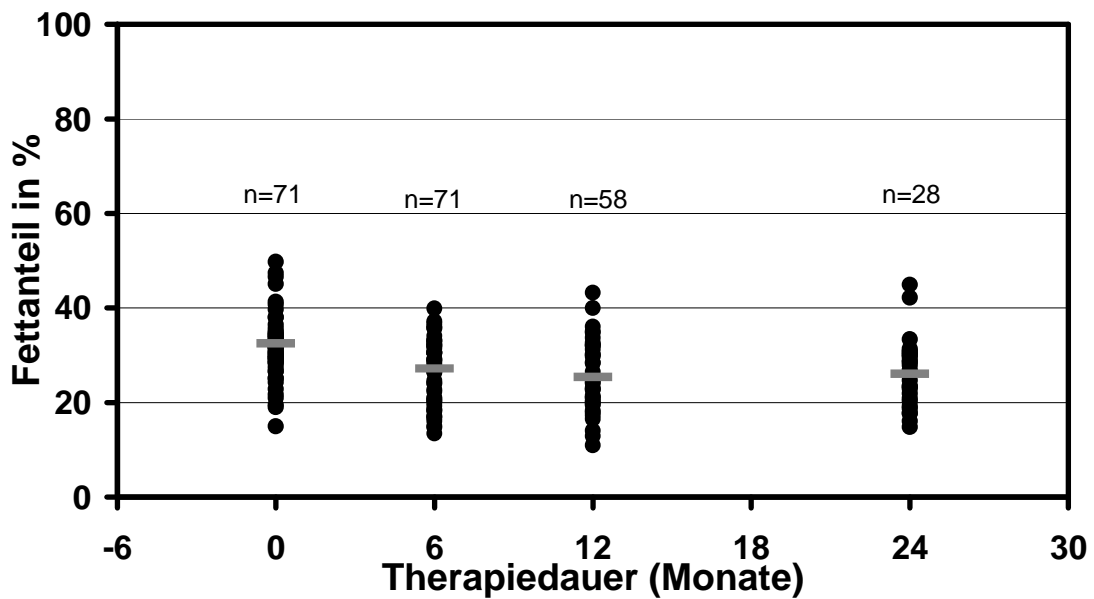
**Abb. 5: Muskelanteil in % bei Patienten mit iGHD über 24 Monate unter Wachstumshormonsubstitution**

Muskelanteil: •  $p = <0,001$  im ersten Therapiehalbjahr



**Abb. 6: Fettanteil in % bei Patienten mit iGHD über 24 Monate unter Wachstumshormonsubstitution**

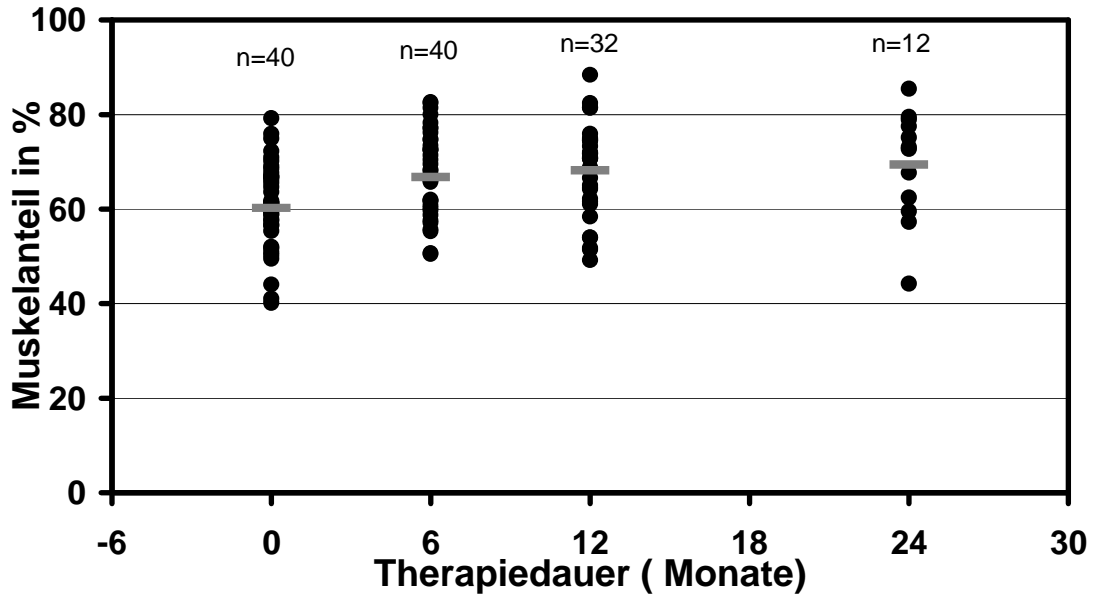
Fettanteil: •  $p = <0,001$  im ersten Therapiehalbjahr





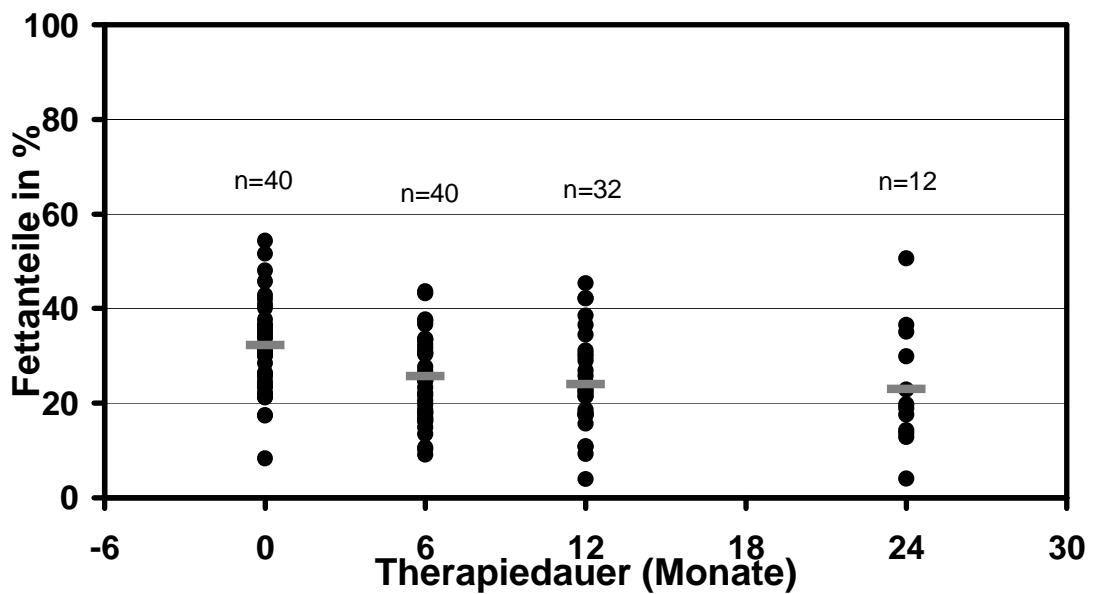
**Abb. 7: Muskelanteil in % bei Patienten mit SGA über 24 Monate unter Wachstumshormontherapie**

Muskelanteil: •  $p = <0,001$  im ersten Therapiehalbjahr



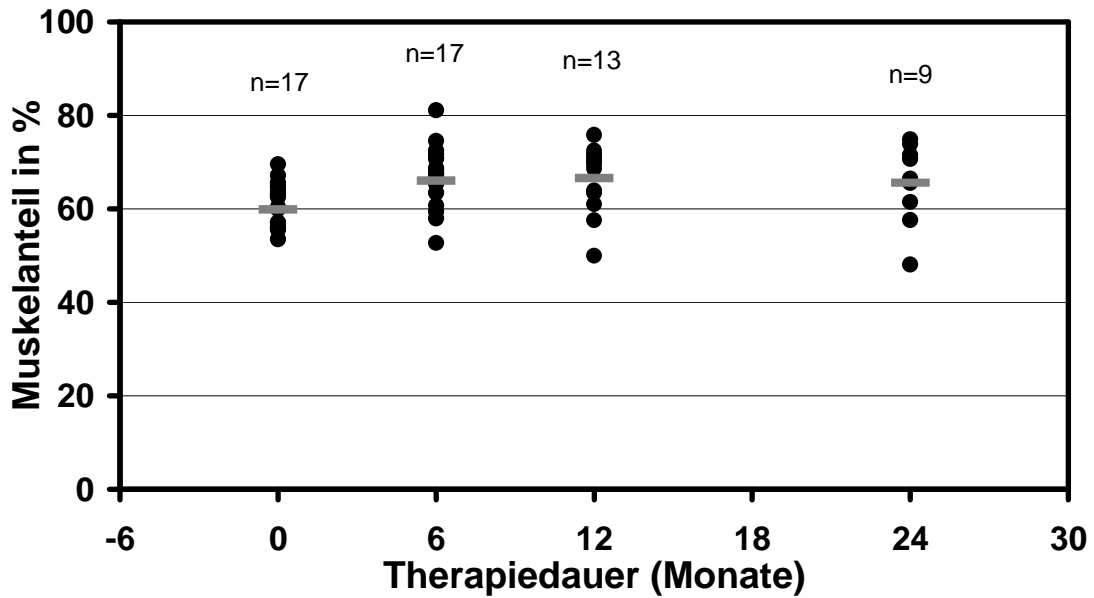
**Abb.8: Fettanteil in % bei Patienten mit SGA über 24 Monate unter Wachstumshormontherapie**

Fettanteil: •  $p = <0,001$  im ersten Therapiehalbjahr



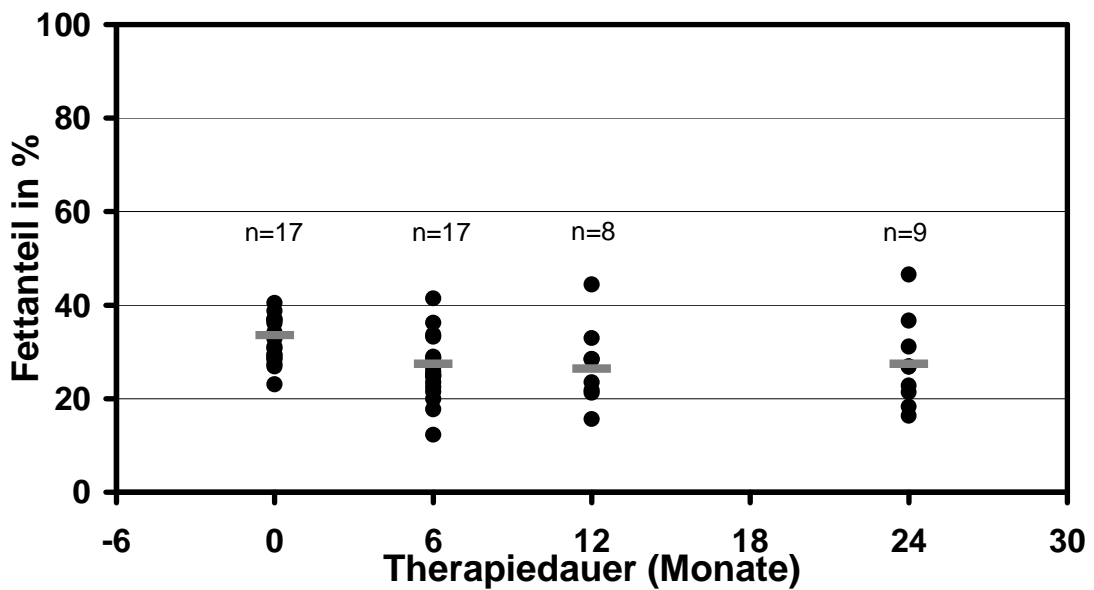
**Abb. 9: Muskelanteil in % bei Patienten mit UTS über 24 Monate unter Wachstumshormontherapie**

Muskelanteil: •  $p = 0,004$  im ersten Therapiehalbjahr



**Abb. 10: Fettanteil in % bei Patienten mit UTS über 24 Monate unter Wachstumshormontherapie**

Fettanteil: •  $p = 0,003$  im ersten Therapiehalbjahr



## **Korrelation zwischen $\Delta$ SDS Größe im ersten Therapiejahr und Muskelanteil in % vor Therapiebeginn**

Die folgenden Abbildungen 11a-11c stellen für das behandelte Patientenkollektiv der drei Diagnosegruppen iGHD, SGA und UTS die Korrelation zwischen  $\Delta$ SDS Größe und Muskelanteil zu Therapiebeginn dar. Die Schaubilder beziehen sich auf das über 12 Monate behandelte Patientenkollektiv, der Muskelanteil entspricht den Messergebnissen vor Beginn einer Wachstumshormontherapie bzw. -substitution. Jeder Punkt der abgebildeten Punkteschar entspricht einem Patientenwert, die eingefügte Trendlinie spiegelt die Korrelation wieder.

In jeder Abbildung ist der Korrelationskoeffizient nach Pearson (R) angegeben.

## **Quotient aus Muskelfläche und Körpergröße im Therapieverlauf**

Die weiteren Abbildungen 14a-14c dienen zur Veranschaulichung des Verlaufs des Quotienten Muskelfläche zu Körpergröße zu den Zeitpunkten bei Therapiebeginn, nach 6, 12 und 24 Monaten unter einer Wachstumshormontherapie bzw. -substitution. Der Median ist jeweils in Balkenform eingefügt. Der Quotient steigt im Laufe einer GH-Therapie über 24 Monate in den drei Patientengruppen iGHD, SGA und UTS eindeutig an. Ein signifikanter Anstieg ( $p = <0,001$ ) findet sich in der Gruppe iGHD und UTS jeweils im ersten Therapiehalbjahr, dahingegen kommt es in der Gruppe SGA erst innerhalb des zweiten Jahres einer Therapie zu einem signifikanten Anstieg des Quotienten aus Muskelfläche und Körpergröße.

## **Korrelation zwischen Delta Muskelfläche und der Wachstumsgeschwindigkeit im ersten und zweiten Therapiejahr**

Die Abbildungen 12-13 zeigen die Korrelation zwischen der Wachstumsgeschwindigkeit und der Veränderung der Muskelfläche im ersten sowie im zweiten Therapiejahr (Delta Muskelfläche) für die drei Patientengruppen iGHD, SGA und UTS. Analog zu den vorherigen Abbildungen entspricht jeder Punkt der abgebildeten Punkteschar einem Patientenwert, die eingefügte Trendlinie spiegelt die Korrelation wider.

Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Wachstumsgeschwindigkeit und Zuwachs der Muskelquerschnittsfläche am Unterschenkel ist nicht zu erkennen. In jeder Abbildung ist der Korrelationskoeffizient nach Pearson (R) angegeben.

Abb. 11: Korrelation zwischen  $\Delta$ SDS Größe im ersten Therapiejahr und Muskelanteil in % vor Therapiebeginn

Abb. 11a: Patienten mit iGHD  
Anzahl Patienten: n= 58, p<0,01

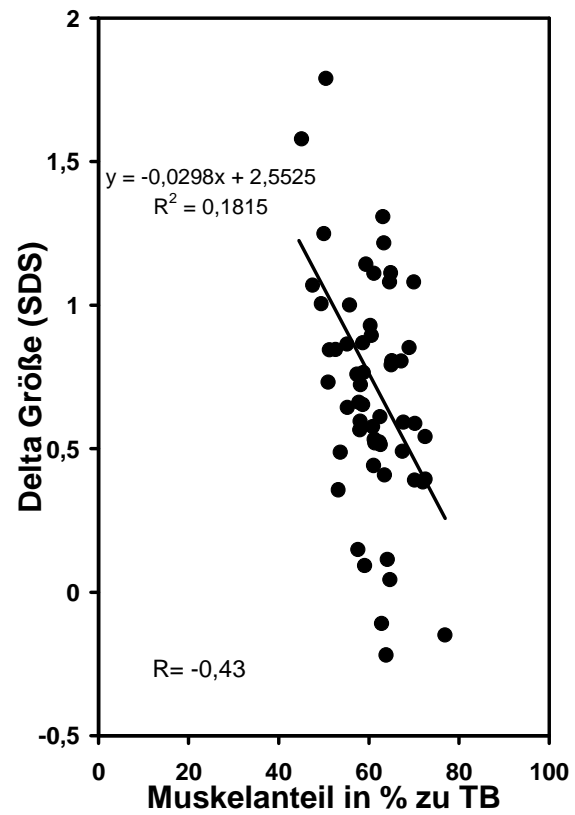


Abb. 11b: Patienten mit SGA  
Anzahl Patienten: n= 32, p<0,01

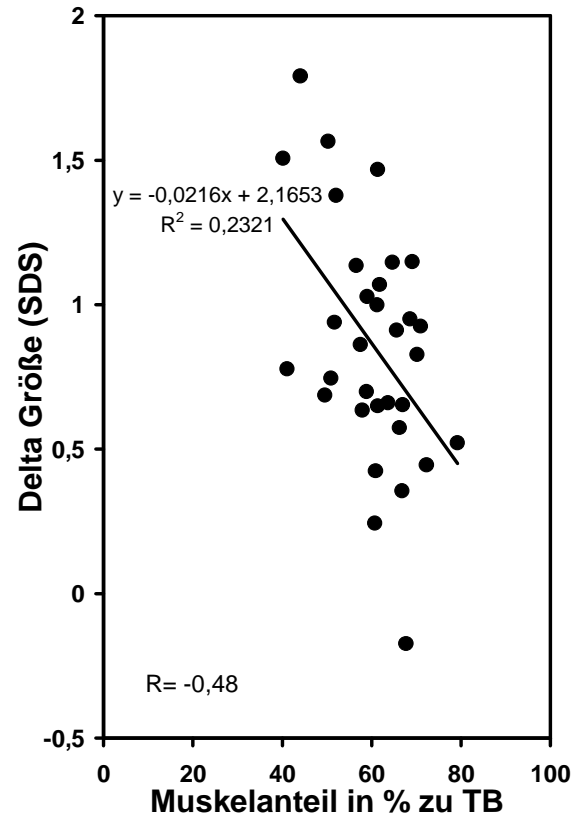
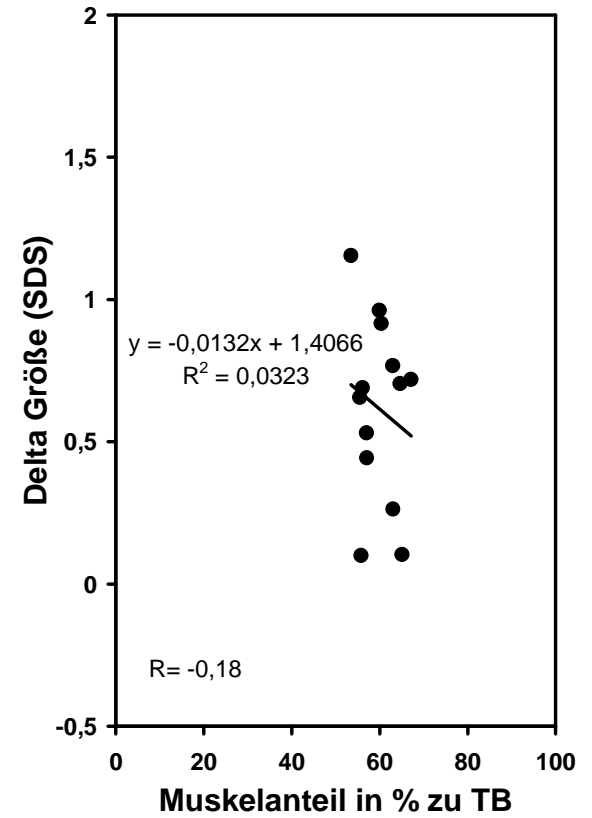


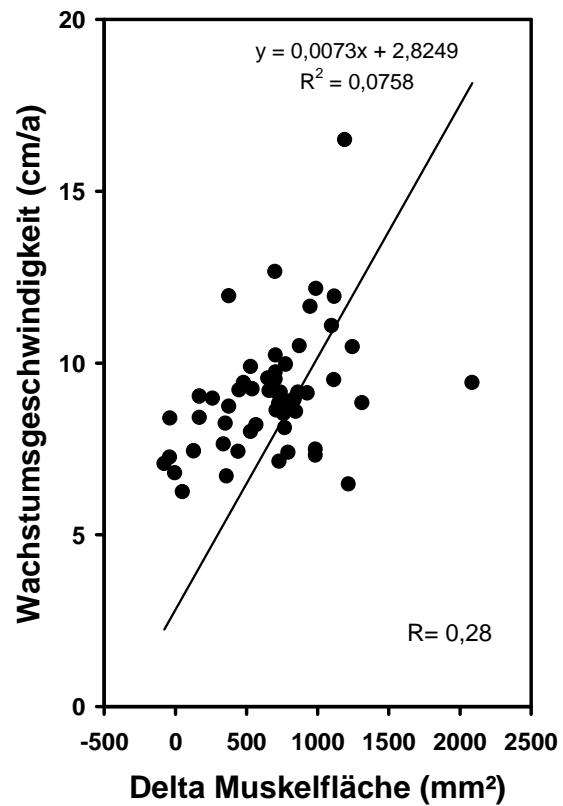
Abb. 11c: Patienten mit UTS  
Anzahl Patienten: n= 13, p<0,1



**Abb. 12:** Korrelation der Änderung der Muskelfläche und der Wachstumsgeschwindigkeit bei den Patienten mit Kleinwuchs bei iGHD, SGA und UTS im ersten Therapiejahr

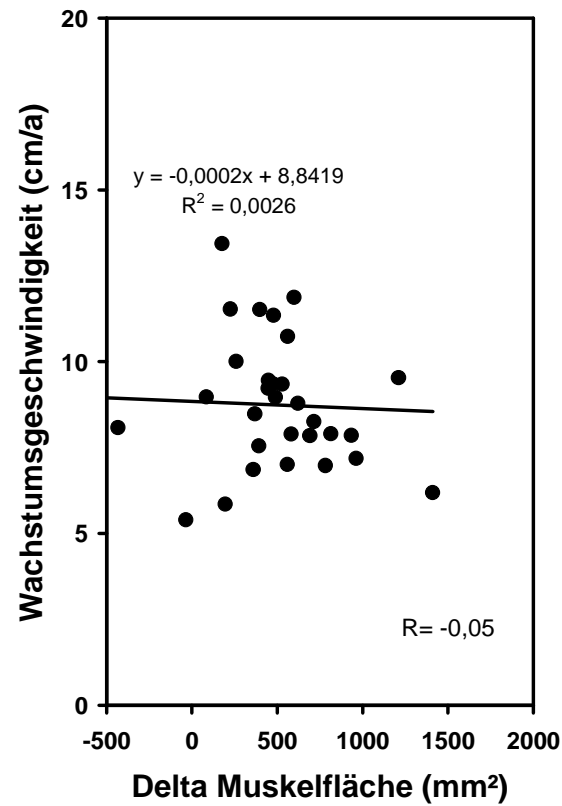
**Abb. 12a:** Patienten mit iGHD

Anzahl Patienten: n= 58, p<0,1



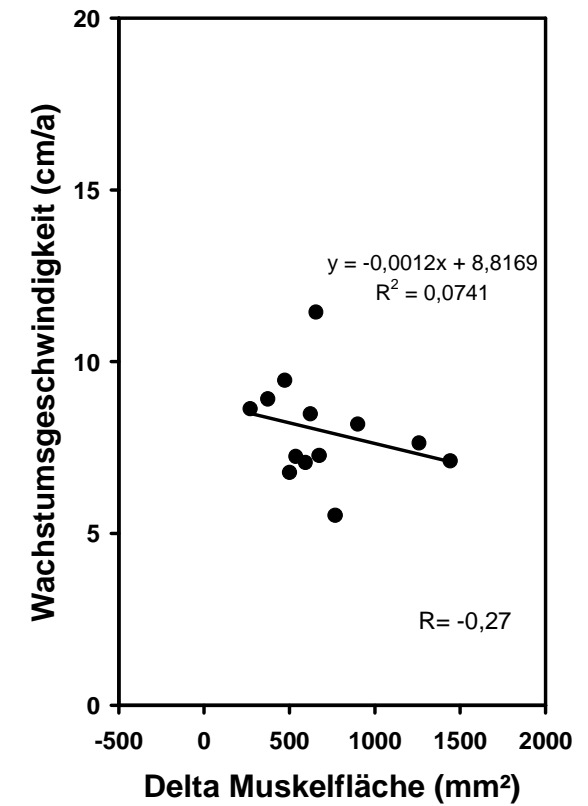
**Abb. 12b:** Patienten mit SGA

Anzahl Patienten: n= 32, p<0,1



**Abb. 12c:** Patienten mit UTS

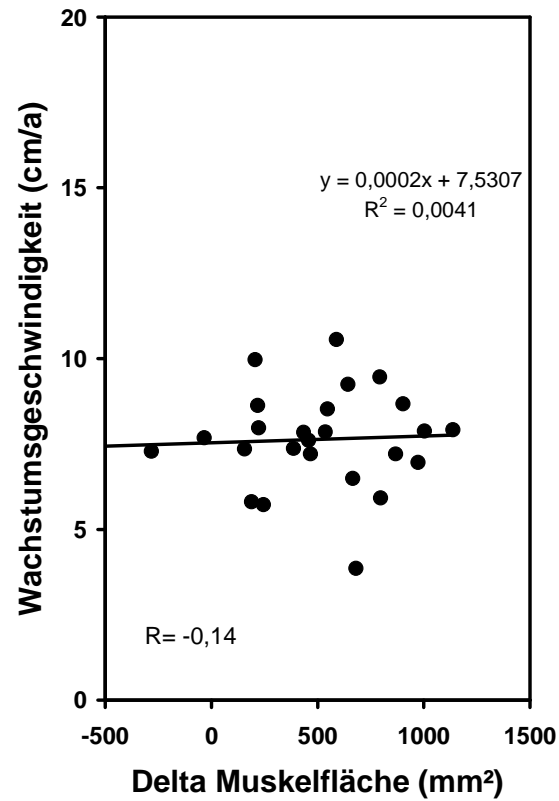
Anzahl Patienten: n= 13, p<0,1



**Abb. 13:** Korrelation der Änderung der Muskelfläche und der Wachstumsgeschwindigkeit bei den Patienten mit Kleinwuchs bei iGHD, SGA und UTS im zweiten Therapiejahr

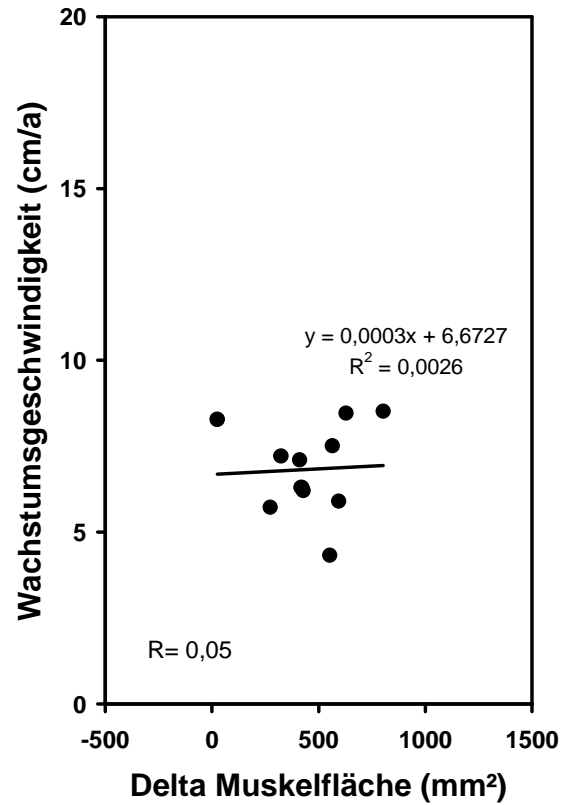
**Abb. 13a:** Patienten mit iGHD

Anzahl Patienten: n= 28, p<0,1



**Abb. 13b:** Patienten mit SGA

Anzahl Patienten: n= 12, p<0,1



**Abb. 13c:** Patienten mit UTS

Anzahl Patienten: n= 9, p<0,1

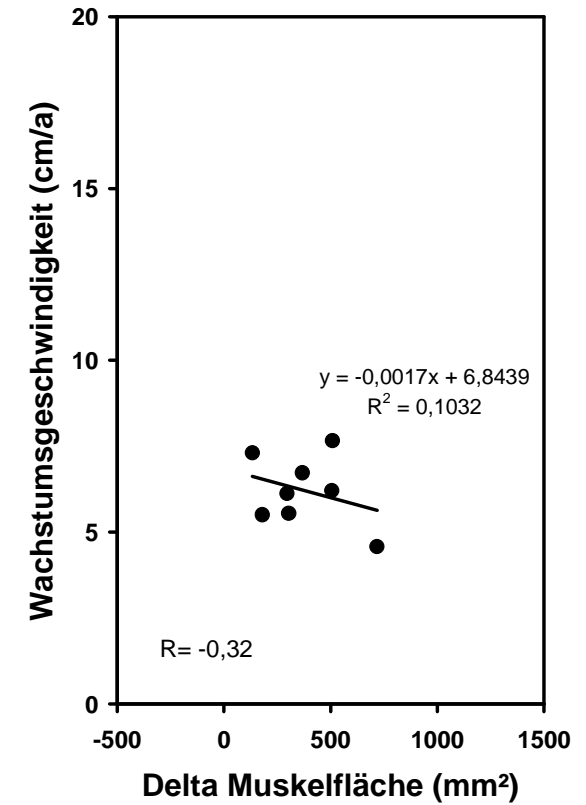


Abb. 14: Quotient aus Muskelfläche und Körpergröße zu Therapiebeginn, nach 6, 12 und 24 Monaten

Abb. 14a: Patienten mit iGHD

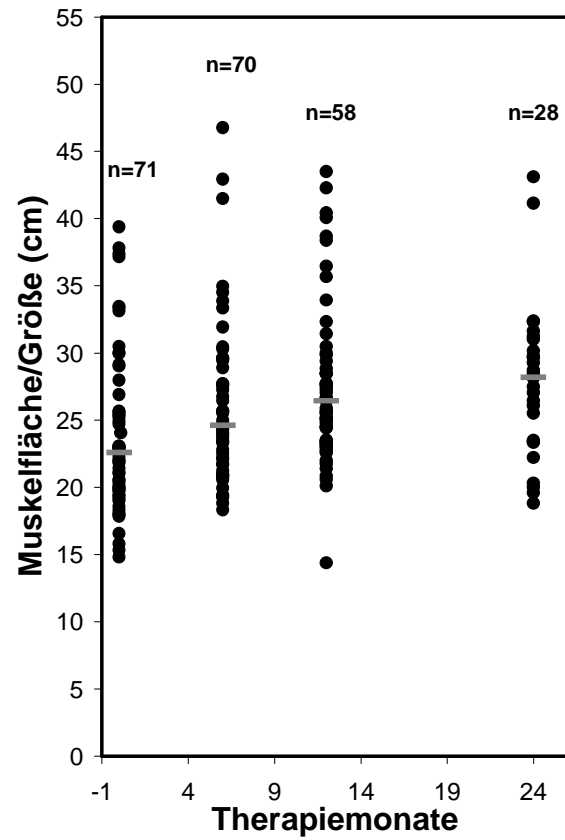


Abb. 14b: Patienten mit SGA

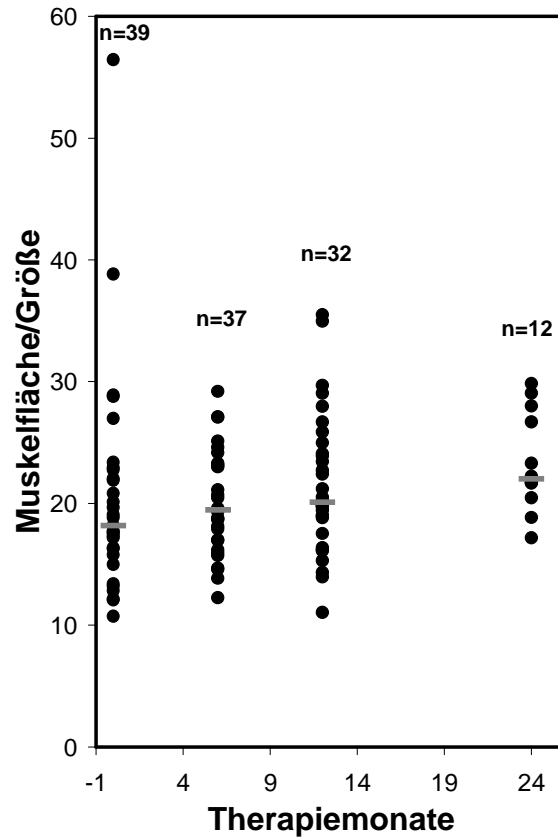
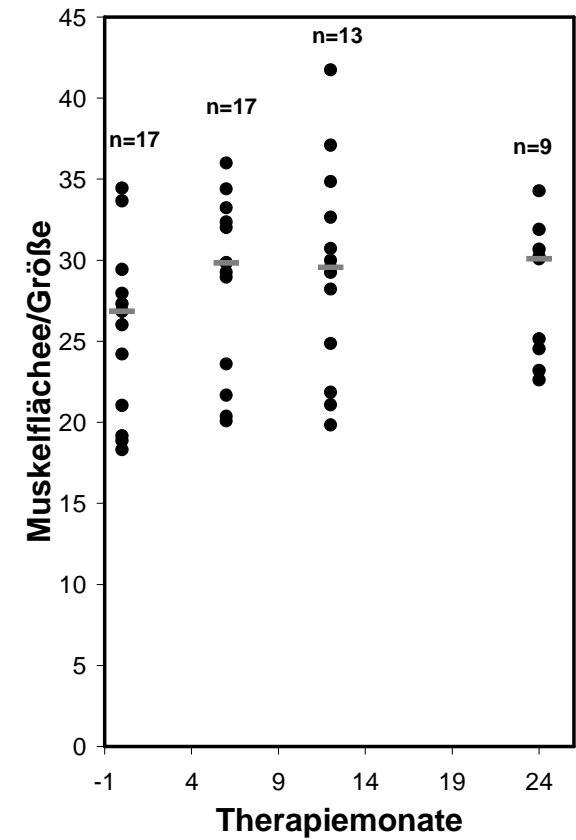


Abb. 14c: Patienten mit UTS





## **3.6 Zusammenfassung der Ergebnisse**

### **3.6.1 Muskelfläche und Muskelanteil (Unterschenkel)**

→ Bei den Patienten mit iGHD nehmen Muskelfläche und Muskelanteil innerhalb einer zweijährigen Wachstumshormonsubstitution signifikant zu. Hoch signifikant ist der Anstieg beider Parameter in den ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn. Innerhalb der folgenden 18 Monate kommt es zu einer kontinuierlichen signifikanten Zunahme der Muskelfläche, prozentuale Muskelanteil nimmt geringfügig weiter zu.

→ Bei den Patienten mit der Diagnose SGA nehmen Muskelfläche und Muskelanteil innerhalb einer zweijährigen Wachstumshormonsubstitution signifikant zu. Dabei kann eine signifikante Zunahme der Muskelfläche nur innerhalb des zweiten Therapiehalbjahres und des zweiten Jahres verzeichnet werden. Ein signifikanter Anstieg des Muskelanteils vollzieht sich hingegen nur im ersten Therapiehalbjahr.

→ Bei den Patientinnen mit UTS nehmen Muskelfläche und Muskelanteil innerhalb einer zweijährigen Wachstumshormonsubstitution signifikant zu. Beide Parameter nehmen in erster Linie mit hoher Signifikanz innerhalb der ersten 6 Monate einer Therapie zu. Die Muskelfläche zeigt auch im zweiten Therapiejahr einen signifikanten weiteren Anstieg.

→ Bei den Patienten mit SGA wird zu Therapiebeginn sowie nach 6, 12 und 24 Monaten eine signifikant kleinere Muskelfläche gemessen als bei den Patienten mit iGHD und UTS.

→ Im ersten Therapiehalbjahr zeigen die Patienten mit SGA einen geringeren Zuwachs an Muskelfläche als die Patienten mit iGHD und UTS. Sowohl die Zuwachsraten der Muskelfläche im zweiten Therapiehalbjahr als auch die im zweiten Jahr einer Therapie sind bei den drei Patientengruppen annähernd gleich.

→ Die Muskelfläche der Patienten mit iGHD und UTS unterscheidet sich zu allen Messzeitpunkten nicht signifikant.

→ Der Muskelanteil zu Therapiebeginn sowie nach 12 Monaten zeigt unter Wachstumshormontherapie keine signifikanten Unterschiede innerhalb der drei Patientengruppen.

→ Bei den Patienten aller drei Diagnosegruppen ist über einen Therapiezeitraum von 24 Monaten ein deutlicher Anstieg des Quotienten aus Muskelfläche und Körpergröße zu beobachten. Diese Entwicklung findet bei den Patienten mit iGHD und UTS in erster Linie innerhalb der ersten 6 Therapiemonate statt, bei den Patienten mit SGA erst im zweiten Jahr unter einer Therapie.

### **3.6.2 Fettfläche und Fettanteil (Unterschenkel)**

→ Patienten mit iGHD weisen in den ersten 6 Monaten einer Wachstumshormonsubstitution eine signifikante Abnahme der Fettfläche auf, in den folgenden 18 Monaten kommt es zu einer erneuten nicht signifikanten Zunahme der Fettfläche. Der Fettanteil nimmt über den Beobachtungszeitraum von 24 Monaten ab, signifikant allerdings nur innerhalb der ersten 6 Monate.

→ Bei den Patienten mit SGA lässt sich eine signifikante Abnahme von Fettfläche und Fettanteil im ersten Therapiehalbjahr messen sowie eine Zunahme der Fettfläche im weiteren Therapieverlauf von 18 Monaten. Der Fettanteil liegt im weiteren Verlauf deutlich unter dem Wert vor Beginn einer Therapie.

→ Bei den Patientinnen mit UTS erkennt man innerhalb der ersten 12 Monate einer Wachstumshormontherapie eine nicht signifikante Abnahme der Fettfläche, im zweiten Therapiejahr nimmt die Fettfläche wieder auf das Ausgangsniveau zu. Bezüglich des Fettanteils kann man eine signifikante Abnahme im ersten Therapiehalbjahr feststellen. Diese Tendenz setzt sich im

zweiten Therapiehalbjahr fort, im zweiten Therapiejahr kommt es zu einem geringfügigen nicht signifikantem Anstieg des Fettanteils.

→ Die Patienten mit SGA weisen zu Therapiebeginn, nach 6 und nach 12 Monaten eine signifikant kleinere Fettfläche auf als die Patienten mit iGHD und UTS. Nach 24 Monaten einer Therapie unterschieden sich die drei Gruppen nicht signifikant im Bezug auf die Fettfläche.

→ Zwischen den Patienten mit iGHD und UTS ist über den gesamten Therapieverlauf kein signifikanter Unterschied der Fettfläche zu erkennen.

→ Im Vergleich der drei Patientengruppen sind keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Fettanteils zu den vier Messzeitpunkten zu beschreiben.

## **4. Diskussion**

Aufgrund der anabolen und lipolytischen Eigenschaften des Wachstumshormons ist die Auswirkung einer Wachstumshormontherapie auf die Körperzusammensetzung Gegenstand vieler Studien (128), (137), (149). Patienten mit iGHD, UTS oder kleinwüchsige Kinder, die SGA geboren wurden, sind v.a. im Hinblick auf die Entwicklung des Körperwachstums sehr gut untersucht.

Bisher kam der Frage nach dem Einfluss des Wachstumshormons auf die Muskelentwicklung nur relativ wenig Bedeutung zu. Dies kann teilweise an methodischen Schwierigkeiten der Quantifizierung von Muskelmasse liegen.

Methoden zur Erfassung der Körperzusammensetzung sind die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA), Bestimmung von Arm- und Beinumfang, MRT sowie der Hautfalten und die periphere Qualitative Computertomographie (pQCT).

### **4.1 Methoden**

In jüngster Zeit setzt sich immer mehr die Methode der auch in dieser Studie angewandten peripheren QCT durch. Diese Methode ermöglicht eine sehr exakte Bestimmung von Muskel- und Fettfläche und ist wenig strahlenbelastend. Zudem ist der Zeitaufwand für die Messung gering. Ein Nachteil des pQCTs ist, dass die Zusammensetzung des Körpers (Muskel-, Fett- und Knochenmasse) nur lokal und nicht wie beim DEXA-Verfahren über den gesamten Körper hinweg bestimmt werden kann.

Präzision und Genauigkeit von pQCT-Messungen werden durch patientenbedingte Unterschiede, wie das Stillhalten während der Messung, sowie durch den Bediener, z.B. durch die jeweilige Positionierung des Patienten und der Markierung des Abtastbereiches, beeinträchtigt.

In der Literatur finden sich nur wenige Studien, die den Verlauf der Muskelentwicklung mittels dieser Methode unter einer Wachstumshormontherapie darstellen.

Bisher bedienten sich viele Studien der Methode der Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA), um Aussagen über die Körperzusammensetzung treffen zu können (151), (145). Im Gegensatz zum pQCT-Verfahren, welches die physikalische Dichte ( $\text{kg/m}^3$ ) jedes Volumenelements (Voxel) angibt, misst das DEXA-Verfahren eine flächenprojizierte Masse ( $\text{kg/m}^2$ ) (158).

Eine weitere Methode stellt die Messung von Hautfalten- und Armumfangsmessungen dar (148). Eine exakte Bestimmung von Fett- oder Muskelfläche gelingt hierdurch allerdings nicht.

Janssen et al. beschreibt die Entwicklung des Volumens des Quadrizepsmuskels bei erwachsenen männlichen GHD-Patienten unter einer Wachstumshormontherapie im Vergleich zu gesunden Probanden und zieht dadurch Rückschlüsse auf die isometrische und isokinetische Kraft (137).

In der Literatur finden sich ferner Studien, die anhand von bioenergetischen Untersuchungen Veränderungen der Muskelmasse unter einer Wachstumshormontherapie beschreiben. Rutherford et al. nimmt einen direkten Einfluss des Wachstumshormons auf das Verhältnis von Typ I zu Typ II Muskelfasern an, vorausgesetzt das Hormon beeinflusst tatsächlich den Muskelgewebetyp und den Muskelenergiehaushalt (139). Die intrinsische Muskelkraft ist in jenem Muskelgewebe höher, das über mehr schnelle Typ II Fasern als über langsame Typ I Fasern verfügt (140), (141).

### **Bewertung von Methode und Messergebnissen**

Es stellt sich die Frage, ob die in dieser Studie verwendeten pQCT-Muskelquerschnitte repräsentativ für eine Volumenänderung des gesamten Muskels angesehen werden können.

Eine Studie von Janssen et al. statuiert, dass ein aus 12 Querschnittsaufnahmen des Quadrizeps berechnetes Muskelvolumen eine hohe Korrelation zur Muskelkraft aufweist (137), es ist dementsprechend

anzunehmen, dass auch die hier verglichenen Einzelquerschnittsaufnahmen einen Rückschluss auf das Gesamtmuskelvolumen zulassen.

Ob ein quantitatives Muskelwachstum einen Rückschluss auf die Muskelfunktion, z.B. die Muskelkraft erlaubt, versuchen diverse Studien zu klären. Diese kommen zu dem Schluss, dass eine einwandfreie Beurteilung des Muskelumfangs mehr einer Berücksichtigung der Körpergröße und weniger des Alters bedarf, da die Muskelkraft maßgeblich von der Körpergröße bestimmt wird (129), (130), (131), (132). Folglich muss, ergänzend zu den Messergebnissen am Muskel, auch der Körpergrößenzunahme sowie der Relation der Muskelfläche zur Körpergröße besondere Bedeutung hinsichtlich einer korrekten Auswertung zukommen.

Ferner wird durch Knochenlängenwachstum eine indirekte Wirkung des Wachstumshormons über eine Veränderung der Mechanik in Erwägung gezogen, da Skelett- und Muskelsystem mittlerweile als eine Einheit, der so genannten „muscle-bone unit,“ betrachtet werden (142).

#### **4.2 Beeinflussende Faktoren**

Neben Dauer und Dosis einer Wachstumshormonbehandlung beeinflussen diverse weitere Faktoren Ansprechen und Erfolg einer Therapie. In Abhängigkeit von Ernährungszustand, Geschlechtshormonspiegeln, jahreszeitlichen Schwankungen sowie von individuellen Normabweichungen variieren die Serumkonzentrationen des IGF-I und des IGFBP-3 (114), (117). Das Vorliegen organischer Erkrankungen kann zu einem signifikanten Abfall der Serumkonzentration von Wachstumsfaktoren führen. Einen maßgeblichen Einfluss auf das Wachstum nehmen Erkrankungen der Schilddrüse, dabei führt eine hypothyreote Stoffwechsellage zu erniedrigten IGF-I- und IGFBP-3-Werten (120), (121), (122).

Ferner wird bei Kindern mit SGA über eine Hormonresistenz, z.B. gegen GH und bzw. oder IGF-I spekuliert, die jedoch mit supraphysiologischen GH-Dosen

durchbrochen werden kann. Für eine IGF-I-Resistenz spricht eine häufig beschriebene spätere Insulinresistenz ehemaliger SGA-Kinder.

Bei allen Studien muss berücksichtigt werden, dass bei der Interpretation der Muskelkraft ein Trainings- oder Placeboeffekt, der zu einer Kraftzunahme führen könnte, nicht ausgeschlossen werden kann.

### **Lebensalter und Geschlecht**

Das Alter eines Kindes bei Beginn einer Therapie mit GH hat einen entscheidenden Einfluss auf die letztendlich erreichbare Körpergröße. Studien belegen die Annahme, dass jüngere Patienten mit einer höheren Wachstumsgeschwindigkeit auf eine Therapie ansprechen (115), (116). Eine weitere Studie beschreibt anhand von pQCT-Aufnahmen die Entwicklung von Muskelmasse und -kraft bei gesunden Kindern in den Altersgruppen zwischen 6 und 23 Jahren. Ergebnis ist, dass vor der Pubertät Jungen eine höhere Muskelmasse aufweisen als Mädchen, um das 13. Lebensjahr ist dieser Unterschied aufgrund einer rapiden Aufholentwicklung der Mädchen allerdings kaum noch nachweisbar. Nach dem 13. Lebensjahr wird bei den männlichen Probanden, im Gegensatz zu den weiblichen, ein maximaler Zuwachs an Muskelgewebe verzeichnet (125).

Das mittlere Alter der in der vorliegenden Studie untersuchten Kinder beträgt zu Therapiebeginn zwischen 7 und 9 Jahren, die Altersverteilung ist jedoch nicht einheitlich, was im Hinblick auf eine Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden muss.

Ferner konnten aus methodischen Gründen die Messergebnisse von präpubertären und pubertären Kindern nicht getrennt betrachtet werden, weshalb ein Einfluss der Pubertät auf die Entwicklung der Muskelmasse nicht erfasst wurde.

#### **4.3 Existieren primäre Unterschiede der Körperzusammensetzung bezüglich Muskel- und Fettanteil zwischen den verschiedenen Krankheitsbildern?**

Patienten mit der Diagnose iGHD, SGA oder UTS weisen vor einer Wachstumshormontherapie eine veränderte Körperzusammensetzung im Vergleich zu gesunden Kindern auf. Dabei wird das Vorliegen einer verminderten Muskelfläche und erhöhten Fettfläche auf einen Wachstumshormonmangel zurückgeführt.

##### **Patienten mit iGHD**

Die Körperzusammensetzung von Kindern mit GHD wurde von Boot et al. mittels DEXA untersucht. Ergebnis war, dass bei diesen Kindern eine geringere Muskelmasse und ein erhöhter Fettanteil bei allerdings normaler Fettmasse verglichen mit einer altersgematchten Referenzgruppe gemessen wurde (145). Zu berücksichtigen ist dabei, dass bei kleineren Kindern grundsätzlich eine geringere Gesamtmasse, sowie Muskel- und Fettmasse zu erwarten ist. Auch neuere Messungen mittels pQCT zeigten bei Patienten mit GHD eine verminderte Muskelmasse und einen erhöhten Fettanteil (146),(147).

##### **Patienten mit SGA**

Einige Studien beschreiben, dass Kinder, die SGA geboren sind, einen Mangel an Muskelmasse und, wenn auch weniger ausgeprägt, einen Mangel an Fettmasse aufweisen sowie signifikant erniedrigte BMI-Werte haben.

Sas et al. beschreibt 2000 eine im Vergleich zu gesunden Probanden geringere Körperfettmasse SGA geborener Kinder vor einer Wachstumshormontherapie (126). Eine verminderte Muskelfläche und Fettfläche stellt Leger et al. an Kindern mit SGA mittels MRI-Messungen dar (144).

Hediger et al. kommt anhand von Hautfalten- und Armumfangsmessungen an SGA-Kindern zwischen 2 und 47 Monaten zu dem Ergebnis, dass am mittleren Oberarm bei diesen Kindern sowohl eine verminderte Muskel- als auch eine verminderte Fettfläche vorliegt (148).



## **Patienten mit UTS**

Auch Mädchen mit UTS weisen eine veränderte Körperzusammensetzung von Fett- und Muskelmasse auf. So belegen Messungen mittels DEXA von Gravholt et al. 2002 in einer Placebo kontrollierten Studie, dass Mädchen mit UTS eine geringere Muskelmasse als auch eine erhöhte Fettmasse im Vergleich zu gesunden Probanden haben. Besonders ausgeprägt ist dabei die erhöhte Fettmasse an Armen und Beinen, wohingegen die Muskelmasse insbesondere an den Beinen erniedrigt war (155).

## **Die Patientengruppen iGHD, SGA und UTS im Vergleich**

Vergleicht man die Ausgangswerte der Patienten dieser Studie, lassen sich zu Therapiebeginn in Bezug auf Muskel- und Fettanteil am Unterschenkel keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit iGHD, SGA und UTS erkennen. Bezüglich der gemessenen Muskel- und Fettfläche bestehen zu Therapiebeginn zwischen den Patienten mit iGHD und UTS keine signifikanten Unterschiede. Patienten mit der Diagnose SGA weisen allerdings eine signifikant geringere Fettfläche und Muskelfläche als die Patienten mit iGHD und UTS auf.

## **4.4 Veränderung von Muskel- und Fettmasse unter einer Wachstumshormontherapie bzw. -substitution bei Patienten mit iGHD, SGA und UTS**

In den drei Patientengruppen iGHD, SGA und UTS findet eine eindeutige Veränderung der Körperzusammensetzung im Sinne einer Zunahme an Muskelmasse und Abnahme an Fettmasse unter einer Therapie mit Wachstumshormon statt.

Anhand der über 24 Monate erhobenen Daten fällt auf, dass eine Veränderung des Muskel- und Fettanteils maßgeblich in den ersten 6 Monaten stattfindet. Es finden sich auch in der Literatur vergleichbare Beobachtungen, die einen

dementsprechenden Verlauf allerdings fast ausschließlich innerhalb der ersten 3 Monate einer Therapie mit Wachstumshormon beschreiben (128).

### **Patienten mit iGHD**

Bei den in dieser Studie untersuchten iGHD-Patienten kommt es innerhalb der zwei Therapiejahre zu einer signifikanten Zunahme der Muskelfläche, innerhalb des ersten Therapiejahres zu einer signifikanten Zunahme des Muskelanteils.

Eine signifikante Abnahme der Fettfläche zeigt sich nach 6 Monaten. Im weiteren Therapieverlauf ist allerdings eine erneute, wenn auch nicht signifikante, Zunahme zu verzeichnen. Der prozentuale Fettanteil nimmt über den gesamten Beobachtungszeitraum kontinuierlich ab, zu einer signifikanten Abnahme kommt es nur in den ersten 6 Monaten einer Wachstumshormontherapie. Der konstante Rückgang des Fettanteils bei zunehmender absoluter Fettfläche ist durch die Zunahme der Muskelfläche über den gesamten Therapiezeitraum zu erklären.

Die Beobachtung, dass sich die Körperzusammensetzung bei iGHD-Patienten unter einer GH-Therapie verändert bzw. normalisiert zeigen diverse Studien.

Untersuchungen von Kuromaru et al. zeigen mittels Bioelektrischer Impedanz Analyse (BIA) bei 62 Kindern eine signifikante Zunahme der Muskelmasse und eine signifikante Abnahme der Fettmasse in den ersten 3 Monaten einer GH-Therapie. Im weiteren Verlauf der Studie kam es zu keinen signifikanten Veränderungen mehr, nach 18 Monaten stieg die Fettmasse wieder an, die Muskelmasse nahm hingegen weiter zu (150).

Vergleichende Beobachtungen machte Leger et al. in einer Studie von 1994, die 23 GHD-Patienten anhand von MRI-Aufnahmen mit gesunden Kindern einer Kontrollgruppe vergleicht. Nach 1, 3, 6 und 12 Monaten unter einer GH-Therapie konnte bei den Patienten mit GHD eine signifikante Zunahme der Muskelquerschnittsfläche und eine signifikante Abnahme der Fettquerschnittsfläche am Oberschenkel gemessen werden (143).

Ebenso zeigen mit DEXA ermittelte Daten von Boot et al. bei iGHD-Patienten eine signifikante Zunahme der Muskelmasse sowie eine signifikante Abnahme von Fettmasse unter einer Therapie mit Wachstumshormon (145).

Vergleichbar lässt sich eine Studie anführen, die sich auf Messungen mit Magnetresonanz bei Kindern mit iGHD unter Wachstumshormontherapie im Vergleich zu gesunden Kindern ohne Therapie bezieht. Unter einer Therapie kommt es zu einer Reduktion des prozentualen Körperfetts während der ersten 3 Monate, jedoch nicht im weiteren Verlauf. Diese Veränderung ist in erster Linie durch die Entwicklung der fettfreien Körpermasse bedingt, die bei iGHD – Patienten um 300% im Vergleich zur Kontrollgruppe zunahm und damit 91,5% des zugenommenen Körpergewichts ausmachte. Die Körperfettmasse nahm bei den Probanden der Kontrollgruppe zu, blieb aber bei den Patienten mit Wachstumshormonmangel unverändert. Folglich beweist diese Studie einen beschleunigten Zuwachs fettfreien Gewebes, insbesondere von Protein, innerhalb der ersten 3 Monate unter einer Wachstumshormontherapie, dabei ist jedoch nur ein geringer fettreduzierender Effekt erkennbar (128).

Es existieren einige Studien, die sich mit der Auswirkung des Wachstumshormons auf Muskelgewebe bei erwachsenen Probanden mit GHD unter einer dementsprechenden Hormontherapie beschäftigen. Bei der überwiegenden Anzahl von Studien zeigte sich unter einer Therapie mit Wachstumshormon eine Verbesserung der Muskelschwäche durch eine Zunahme von Muskelmasse und -kraft (133-136).

Eine Studie von 2004 untersuchte mit Hilfe von DEXA-Messungen Erwachsene mit GHD mit dem Ergebnis, dass sich unter einer Therapie mit GH die Fettmasse signifikant reduziert bei gleichzeitiger signifikanter Zunahme der Muskelmasse. Desweiteren spiegelte sich die Veränderung der Körperzusammensetzung in einem veränderten Lipidstatus im Sinne einer Abnahme des Gesamt- und LDL-Cholesterols ohne signifikante Änderung des HDL-Cholesterols und der Triglyceride wider (151).

### **Patienten mit SGA**

Bei den hier untersuchten SGA-Patienten kommt es innerhalb einer zweijährigen Wachstumshormontherapie zu einer signifikanten Zunahme der Muskelfläche, innerhalb der ersten 6 Monate ist die Zunahme der Muskelfläche nicht signifikant. Die Fettfläche nimmt innerhalb der ersten 6 Monate signifikant

ab, dann folgt ab dem zweiten Therapiehalbjahr eine erneute nicht signifikante Zunahme. Der Fettanteil nimmt innerhalb der ersten 6 Monate signifikant ab. Zu den Messzeitpunkten nach 12 und 24 Monaten lässt sich trotz Zunahme der Fettfläche keine weitere signifikante Veränderung des Fettanteils beschreiben, was durch die Zunahme der Muskelfläche zu erklären ist.

Diese Veränderung der Körperzusammensetzung bei SGA-Patienten unter einer GH-Therapie unterstreichen zahlreiche Studien. Leger et al. stellt in einer Studie, die bei Patienten mit der Diagnose SGA mittels Magnetresonanztomographie Muskel- und Fettgewebe am Oberschenkel erfasst, den Langzeiteffekt einer Hormontherapie über 3 Jahre dar. Dabei kam es zu einer Zunahme der Muskelfläche über den gesamten Zeitraum von 3 Jahren mit einer deutlich vermehrten Zunahme in den ersten 2 Jahren. Im Gegensatz dazu steht ein Rückgang des Fettanteils im ersten Therapiejahr, jedoch ein erneuter Fettgewebezunahme im 2. und 3. Jahr. Letztendlich zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe bei den Kindern unter Wachstumshormontherapie eine signifikant vergrößerte Muskelfläche, jedoch eine annähernd gleiche Fettfläche (127).

In einer weiteren Studie von Leger et al. wurden Daten mittels MRI an 14 SGA-Kindern und 7 gesunden Kindern einer Kontrollgruppe ermittelt. Es zeigte sich eine signifikante Zunahme an Muskelmasse nach einer Therapiedauer von 2 Jahren. Die Zunahme bei den SGA-Patienten lag dabei deutlich über der der Kontrollgruppe. Die Fettmasse der SGA-Patienten nahm im ersten Jahr einer Therapie signifikant ab, im zweiten und dritten Jahr hingegen wieder zu (144).

In Zusammenhang mit einer Abnahme von Fettmasse ist auch eine Veränderung des Lipidprofils unter einer GH-Therapie bei Kindern mit der Diagnose SGA zu sehen. Sas et al. beschreibt in einer Studie von 2000 eine signifikante Abnahme des LDL-Cholesterols jedoch ohne Änderung des HDL-Cholesterols (126).

### **Patienten mit UTS**

Bei den in dieser Studie untersuchten Mädchen mit UTS nimmt die Muskelfläche im ersten halben Jahr unter einer Therapie signifikant zu. Diese

Tendenz setzt sich im weiteren Therapiezeitraum fort. Die Fettfläche nimmt innerhalb der ersten 6 Monate deutlich, wenn auch mit keiner hohen Signifikanz, ab, im weiteren Therapieverlauf kommt es zu einer erneuten nicht signifikanten Zunahme der Fettfläche. Der Fettanteil nimmt in den ersten 6 Monaten signifikant ab und bleibt im weiteren Verlauf aufgrund einer konstanten Zunahme der Muskelfläche niedrig.

Vergleichende Beobachtungen machte Leger et al. in einer Studie von 1994, die 8 UTS-Patienten sowie 23 GHD-Patienten und 14 Kinder mit Intrauteriner Wachstumsretardierung anhand von MRI-Aufnahmen mit 7 gesunden Kindern einer Kontrollgruppe vergleicht. Nach 1, 3, 6 und 12 Monaten unter einer GH-Therapie konnte bei UTS-Patienten eine signifikante Zunahme der Muskelquerschnittsfläche und eine signifikante Abnahme der Fettquerschnittsfläche am Oberschenkel gemessen werden (143).

Gravholt et al. beschreibt mittels DEXA-Messungen 2002 die Reduktion von Fettmasse, v.a. an Armen und Beinen, sowie die Zunahme an Muskelmasse, v.a. am Rumpf, bei Kindern mit UTS nach einer GH-Therapie von 2 Monaten (155).

### **Die Patientengruppen iGHD, SGA und UTS im Vergleich**

Während des Beobachtungszeitraums von 2 Jahren lässt sich in allen drei Patientengruppen eine signifikante Zunahme der Muskelfläche verzeichnen. Bezüglich des Fettgewebes zeigt sich bei allen drei Patientengruppen in den ersten 6 Monaten einer Therapie mit Wachstumshormon eine signifikante Abnahme der Fettfläche, allerdings stagniert diese Entwicklung in allen drei Diagnosegruppen bereits im zweiten Therapiehalbjahr. Während des zweiten Jahres unter einer Therapie lässt sich eine nicht signifikante, erneute Zunahme der Fettquerschnittsfläche beobachten. Ähnliche Ergebnisse erhält auch Leger et al. mittels MRI an Patienten mit iGHD, intrauteriner Wachstumsretardierung und UTS (143).

Bei den beschriebenen Veränderungen der Körperzusammensetzung über einen Therapiezeitraum von 12 bzw. 24 Monaten sowie bei den

Ausgangswerten zu Therapiebeginn kann zwischen iGHD-Patienten und UTS-Patientinnen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Patienten mit SGA weisen zu Therapiebeginn, nach 6, 12 und nach 24 Monaten unter einer GH-Therapie eine signifikant niedrigere Muskel- wie auch Fettfläche auf als Patienten mit iGHD und UTS. Die Abnahme der Fettfläche innerhalb der ersten 6 Monate ist bei SGA-Patienten ausgeprägter als bei den beiden anderen Patientengruppen. Der Zuwachs an Muskelfläche spielt sich bei Patienten mit SGA nicht vornehmlich im ersten Therapiehälfte wie bei den Patienten mit iGHD und UTS ab, sondern erst im zweiten Therapiehälfte.

Das prozentuale Verhältnis von Muskel- und Fettanteil zeigt hingegen bei den Patienten der drei Diagnosegruppen zu keinem Zeitpunkt der Therapiedauer einen signifikanten Unterschied.

Nach 12 Monaten und nach 24 Monaten kam es bei den Patienten mit iGHD zum größten Zuwachs an Muskelfläche im Vergleich zu den Patienten der anderen Diagnosegruppen. Folglich kann vermutet werden, dass Patienten mit iGHD im Vergleich zu Patienten mit SGA und UTS in Bezug auf eine Normalisierung von Muskelmasse besser auf eine Wachstumshormontherapie ansprechen. Es wird spekuliert, dass bei SGA-, wie auch bei UTS-Patienten dem Kleinwuchs und auch der vermehrten Fett- und verminderten Muskelmasse eine Hormonresistenz zugrunde liegt (36), (126), (152).

Das als Quotient ausgedrückte Verhältnis von Muskel- zu Fettfläche nimmt über einen Therapiezeitraum von 12 Monaten bei den Patienten aller drei Diagnosegruppen deutlich zu, dabei erkennt man eine hoch signifikante Zunahme in den ersten 6 Monaten. Diesen Sachverhalt beschreibt auch Leger et al. in der bereits erwähnten Studie von 1994 an Kindern mit UTS, GHD und Intrauteriner Wachstumsretardierung (143).

Berücksichtigt werden muss der bereits oben genannte Einfluss der Pubertät auf das Muskelwachstum. Das Alter der Patienten dieser Studie rangiert in der Gruppe iGHD anfangs zwischen 3,3 und 17,5 Jahren, in der SGA-Gruppe sind die Kinder zwischen 3,5 und 13,2 Jahren alt, das Alter der Patientinnen mit UTS beträgt zu Therapiebeginn zwischen 5,1 und 13,2 Jahren. Folglich ist eine Auswirkung der hormonellen Umstellung während der Pubertät auf das

Muskelwachstum bei einem Teil des Patientenkollektivs nicht auszuschließen. In Bezug auf eine Muskelzunahme wirkt sich diese Situation vorwiegend bei männlichen Probanden aus (125).

Bei allen Patienten dieser Studie kann im Therapieverlauf keine positive Korrelation der Wachstumsgeschwindigkeit zum Muskelzuwachs (Delta Muskelfläche) beobachtet werden. Leger et al. hingegen beschreibt eine solche Korrelation über einen Therapiezeitraum von 12 Monaten bei Patienten mit iGHD sowie auch bei Patienten mit UTS und Intrauteriner Wachstumsretardierung (143).

Die bildlichen Darstellungen der Beziehung zwischen der  $\Delta$ SDS Größe in den ersten 12 Monaten (Größenzuwachs innerhalb der ersten 12 Monate) und des Muskelanteils in % zu Therapiebeginn verdeutlichen in den Patientengruppen iGHD und SGA gleichermaßen, dass ein Zusammenhang zwischen Größenzuwachs und anfänglichem Muskelanteil besteht. Ein niedriger Muskelanteil zu Therapiebeginn geht mit einem hohen Größengewinn im ersten Therapiejahr einher. Dies lässt vermuten, dass ein anfangs geringer Muskelanteil prädiktiv für einen hohen Körpergrößenzuwachs ist. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass es vermutlich bereits ältere nicht mehr schnell wachsende Kinder sind, die zu Therapiebeginn einen höheren Muskelanteil aufweisen. In der Literatur gibt es hierfür keine vergleichbaren Studien. Diese Beobachtung trifft nicht auf die Patientinnen mit UTS zu.

Der Quotienten aus Muskelfläche und Körpergröße nimmt über einen Therapiezeitraum von 24 Monaten bei den Patienten aller drei Diagnosegruppen kontinuierlich zu. Dies lässt den Rückschluss auf ein im Verhältnis zur Körpergröße besseres Ansprechen der Muskelmasse auf eine Wachstumshormontherapie zu. Ein signifikanter Zuwachs des Quotienten und demnach auch der Muskelfläche, findet bei den Patienten mit iGHD und UTS im ersten Therapiehalbjahr statt, bei den SGA-Patienten erst im zweiten Jahr. Diese Beobachtung stimmt mit der oben beschriebenen Entwicklung der Muskelfläche bei den Patienten der verschiedenen Gruppen überein.

Zu berücksichtigen ist, dass Patienten mit iGHD eine Substitutionstherapie erhalten, die im Gegensatz zu der GH-Therapie bei Patienten mit SGA und UTS

nur eine halb so hohe Dosierung aufweist. Trotz der Dosisunterschiede sind keine signifikanten Unterschiede der Veränderung der Muskel- und Fettfläche zwischen den drei Diagnosegruppen ersichtlich.

#### **4.5 Schlussfolgerungen**

→ Sowohl Kinder mit iGHD als auch Kinder mit SGA und UTS weisen eine reduzierte Muskelmasse und eine erhöhte Fettmasse auf.

→ Zwischen den verschiedenen Patientengruppen existieren vor Therapiebeginn Unterschiede bezüglich der Muskelfläche am Unterschenkel. Patienten mit SGA weisen gegenüber Patienten mit iGHD und UTS eine signifikant kleinere Muskelfläche auf. Zu Therapiebeginn besteht kein signifikanter Unterschied des Muskelanteils.

→ Während des Beobachtungszeitraums von 2 Jahren lässt sich in allen drei Patientengruppen eine konstante Zunahme der Muskelfläche verzeichnen. Dementsprechend profitieren Patienten mit den Diagnosen iGHD, SGA und UTS in annähernd gleicher Weise von einer Wachstumshormontherapie.

→ Bei Patienten mit iGHD und UTS lässt sich der Effekt einer Wachstumshormontherapie auf die Entwicklung des Muskelgewebes am Unterschenkel in erster Linie innerhalb der ersten 6 Monate einer Therapie nachweisen.

→ Bei Patienten mit SGA tritt ein signifikanter Effekt einer Wachstumshormontherapie auf die Entwicklung des Muskelgewebes erst nach 6 Monaten unter einer GH-Therapie ein, Patienten mit SGA benötigen demnach ein längeres Zeitintervall für das Aufholwachstum der Muskelmasse als Patienten mit iGHD und UTS.

→ Der Muskelanteil zu Therapiebeginn kann als Prädiktor für das Ansprechen der Körpergröße auf eine GH-Therapie herangezogen werden.

→ Wachstumsgeschwindigkeit und die Zunahme an Muskelfläche korrelieren nicht miteinander.



→ Zwischen Patienten mit iGHD, SGA und UTS existieren vor Therapiebeginn Unterschiede bezüglich der Fettfläche am Unterschenkel. Patienten mit SGA weisen gegenüber Patienten mit iGHD und UTS eine signifikant kleinere Fettfläche auf. Zu Therapiebeginn besteht kein signifikanter Unterschied des Fettanteils.

→ Unter einer Wachstumshormontherapie kommt es bei den Patienten mit iGHD, SGA und UTS zu einer signifikanten Abnahme des prozentualen Fettanteils am Unterschenkel. Die absolute Fettfläche nimmt dahingegen nur innerhalb der ersten 6 Monate einer Therapie ab. Anschließend lässt sich eine erneute Zunahme der absoluten Fettfläche verzeichnen.

→ Messungen mittels pQCT am Unterschenkel liefern vergleichbar eindeutige Ergebnisse bezüglich der Verteilung von Muskel- und Fettmasse wie Messungen mittels DEXA oder MRI. Folglich eignet sich auch die pQCT, um die Veränderung der Körperzusammensetzung im Verlauf einer GH-Therapie darzustellen.

→ Eine Therapie mit Wachstumshormon bei Kindern mit iGHD, SGA und UTS ist nicht nur sinnvoll, um die Größenentwicklung zu verbessern, sondern fördert durch die anabole Wirkung des Wachstumshormons auch den Proteinmetabolismus.

## 5. Zusammenfassung

**Einleitung:** Wachstumshormon hat anabole und lipolytische Eigenschaften. Diese Studie evaluiert die Auswirkung einer GH-Therapie auf Patienten mit GHD, SGA und UTS bezüglich der Körperzusammensetzung.

**Patienten und Methoden:** An 128 kleinwüchsigen Patienten (iGHD: n=71; SGA: n=40; UTS: n=17) wurde die Muskel- und Fettfläche am Unterschenkel und deren Veränderung unter GH-Therapie mittels peripherer quantitativer Computertomographie (pQCT) vor Therapiebeginn und nach 6 Monaten untersucht. Bei 103 dieser Patienten wurde eine weitere Messung der Muskel- und Fettfläche nach 12 Monaten, bei 49 Patienten zusätzlich nach 24 Monaten, durchgeführt. Alle Patienten erhielten eine tägliche subkutane Injektion von GH (mittlere Tagesdosen: iGHD: 28,2 µg/kg/d; SGA: 52,7 µg/kg/d; UTS: 44,3 µg/kg/d).

**Ergebnisse:** Bei allen Patienten fand sich eine Zunahme der Muskelfläche unter GH-Therapie, welche bei den Patienten mit iGHD und UTS nach 6 Monaten ( $p < 0,001$ ), bei den Patienten mit SGA nach 12 Monaten signifikant war ( $p < 0,001$ ). Der Muskelanteil aller Patienten nahm innerhalb der ersten 6 Monate nach Beginn der GH-Therapie signifikant zu (iGHD: von 60,6% auf 65,9%, SGA: von 60,2% auf 66,7%, UTS: von 59,5% auf 66,0%). In den ersten 6 Monaten nahm die Fettfläche bei den Patienten mit iGHD und SGA signifikant ab ( $p < 0,001$  bzw.  $p < 0,002$ ), bei den Patienten mit UTS war die Abnahme der Fettfläche nicht signifikant ( $p = 0,087$ ). Der Fettanteil nahm bei allen Patienten in den ersten 6 Monaten unter GH-Therapie signifikant ( $p < 0,001$ ) ab (iGHD: von 32,5% auf 27,2%, SGA: von 32,3% auf 25,7%; UTS: von 33,6% auf 27,4%). Patienten mit SGA wiesen vor Therapiebeginn sowie über den gesamten Therapieverlauf eine deutlich geringere Muskel- und Fettfläche auf.

**Schlussfolgerung:** Eine Therapie mit GH bei Kindern mit iGHD, SGA und UTS verbessert nicht nur die Größenentwicklung, sondern führt auch durch die anabole Wirkung des GHs zu einer Steigerung des Proteinmetabolismus, was eine Zunahme der Muskelmasse und gleichzeitig eine Abnahme der Fettmasse zur Folge hat.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Ranke MB (2000) Wachstumsstörungen. In: Harnack, Koletzko (Hrsg.) Kinderheilkunde XI, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg: S2-22
- 2 Prader A, Budliger H (1977) Körpermaße, Wachstumsgeschwindigkeit und Knochenalter gesunder Kinder in den ersten zwölf Jahren (longitudinale Wachstumsstudie Zürich). Helvet Paediatr Acta (Suppl) 37:1-44
- 3 Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M (1966) Standards from Birth to Maturity for Height, Weight, Height Velocity and Weight Velocity: British Children 1965. Arch Dis Childh 41: 454-471
- 4 Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M (1966) Standards from Birth to Maturity for Height, Weight, Height Velocity and Weight Velocity: British Children 1965. Arch Dis Childh 41: 613-635
- 5 Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M (1994) Utah growth study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. J Pediatr 125: 29-35
- 6 Stolecke H: Pathophysiologie und Klinik des gestörten Längenwachstums. In: Stolecke (Hrsg.) Endokrinologie des Kinder- und Jugendalters III, Springer, 317-345
- 7 GH Research Society (2000) Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone (GH) Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society. J. Clin. Endocrinol. Metab. 70: 1330-1333
- 8 Ranke MB (1996) Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. Horm Res 45 (Suppl 2): 64-66
- 9 Andler W, Stolecke H, Kohns U (1978) Thyroid function in children with growth hormone deficiency, either idiopathic or caused by diseases of central nervous system. Eur J Pediatr 128: 273-278
- 10 Craft NH, Underwood LE, Van Wyk JJ (1980) High incidence of perinatal insult in children with idiopathic hypopituitarism. J Pediatr 96: 397-401
- 11 Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, Muroja K, Binder G, Kirsch S, Winkelmann M, Nordsiek G, Heinrich U, Breuning MH, Ranke MB, Rosenthal A, Ogata T, Rappold GA (1997) Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. Nat Genet 16: 54-63
- 12 Rappold GA, Fukami M, Niesler B, Schiller S, Zumkeller W, Bettendorf M, Heinrich U, Vlachopapadopoulou E, Reinehr T, Onigata K, Ogata T (2002) Deletions of the homeobox gene SHOX (short stature homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. J Clin Endocrinol Metab 87: 1402-1406
- 13 Fujita K, Matsuo N, Mori O et al. (1992) The association of hypopituitarism with small pituitary, invisible pituitary stalk, type 1 Arnold-Chiari malformation and syringomyelia in seven patients born in breech position: a further proof of birth injury theory on the pathogenesis of „idiopathic hypopituitarism“. Eur J Pediatr 151: 266-270

- 14 Hibi I (1992) The birth injury theory of „idiopathic“ growth hormone deficiency. *Clin Pediatr Endocrinol* 1: 1-3
- 15 Christophe C, Van Vliet G, Doms G et al. (1990) Panhypopituitarism without diabetes insipidus: magnetic resonance imaging of pituitary stalk transection. *Eur J Pediatr* 149: 235-236
- 16 Bierich JR (1993) Comment to Hibi.I. The birth injury theory of „idiopathic“ growth hormone deficiency. *Growth Genet Horm* 9:15) (Di Natale B, Pellini C, Ackermann S, De Angelis R, Chiumello G (1994) Persisting functional connection in growth-hormone-deficient patients with a transected stalk. *Horm Tes* 41: 193-196
- 17 Zetkin M, Schaldach H (1999) *Lexikon der Medizin*. Ullstein Medical, Wiesbaden, 16. Aufl.: 1492
- 18 Albertsson-Wikland K, Karlberg J. (1994) Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr Scand.* 399(Suppl): 64-70 Hokken-Koelega ACS, de Ridder MAJ, van Lemmen RJ, den Hartog H, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Drop SLS. 1995 Children born small for gestational age: do they catch-up? *Pediatr Res.* 38:267-271
- 19 Rochiccioli P, Tauber M, Moisan V, Pinkowski C. 1989 Investigation of growth hormone secretion in patients with intrauterine growth retardation. *Acta Paediatr Scand.* 349(Suppl): 42-46
- 20 Joss, E.E (1975) *Growth Hormone Deficiency in Childhood. Evaluation of Diagnostic Procedures*. Karger, Basel
- 21 Ullrich O (1930) Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen. *Z Kinderheilkd* 49: 271-276
- 22 Turner HH (1938) A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology* 23: 566-574
- 23 Fernández R, Méndez J, Pásaro E (1996) Turner syndrome: a study of chromosomal mosaicism. *Hum Genet* 98: 29-35
- 24 Boué J, Boué IA, Latar P (1975) Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous abortions. *Teratology* 12: 11-18
- 25 Hook EB, Warburton D (1983) The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner’s syndrome: live-birth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. *Hum Genet* 64: 24-27
- 26 Lyon AJ, Preece MA, Grant DB (1985) Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child*; 60: 932-935
- 27 Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Naeraa RW, Ronge-Westerlaken C, Wit JM (1993) Reference values for spontaneous growth in Turner girls and its use in estimating treatment effects. In: Hibi I, Takano K, eds. *Basic and Clinical Approach to Turner Syndrome: International Congress Series 1014*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., *Excerpta Medica*; 83-92
- 28 Ranke MB, Chavez-Meyer H, Blank B, Frisch H, Hausler G. Spontaneous growth and bone age development in Turner syndrome; results of multicentric study (1990). In : Ranke MB, Rosenfeld RG; eds.

- Turner Syndrome: Growth Promoting Therapies. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., 1991; 101-106
- 29 Lippe B, Plotnick L, Attie K, Frane J (1993) Growth in Turner syndrome: updating the United States experience. In: Hibi I, Takano K, eds. Basic and Clinical Approach to Turner Syndrome: International Congress Series 1014. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V., Excerpta Medica; 77-82
- 30 Bernasconi S, Larizza D, Benso L, Volta C, Vanelli S, Milani S on behalf of the Italian Study Group of Turner Syndrome (1994). Turner syndrome in Italy: familial characteristics, neonatal data, standards for birth weight and for height and weight from infancy to adulthood. *Acta Paediatr*; 83: 292-298
- 31 Kamp GA, Kuilboer MM, Wynne HJ et al. (1993) Slow baseline growth and a good response to growth hormone (GH) therapy are related to elevated spontaneous GH pulse frequency in girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 76: 1604-1609
- 32 Zadik Z, Landau H, Chen M, Altman Y, Lieberman E (1992) Assessment of growth hormone (GH) axis in Turner's syndrome using 24-hour intergraded concentrations of GH, insulin-like growth factor-I, plasma GH-binding activity, HG binding to IM9 cells, and GH response to pharmacological stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 412-416
- 33 Ranke MB (1994) Turner syndrome: growth disorder and its treatment. *Growth Matters Int* 15: 5-8
- 34 Saggese G, Federico G, Cinquanta L (1995) Plasma growth hormone-binding protein activity, insulin-like growth factor I, and its binding protein levels in patients with Turner's syndrome: effect of short- and long-term recombinant human growth hormone administration. *Pediatr Res* 37: 106-111
- 35 Ross JL, Scott Jr C, Marttila P, Kowal K, Nass A, Papenhausen P, Abboudi J, Osterman L, Kushner K, Carter P, Ezaki M, Elder F, Wei F, Chen H, Zinn AR (2001) Phenotypes associated with SHOX deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5674-5680
- 36 Guarneri MP, Abusrewil SAS, Bernasconi S, Bona G, Cavallo L, Cicognani A, Di Battista E, Salvatoni A (2001) Turner's syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 14:959-965
- 37 Cacciari E, Mazzanti L (1999) Final height of patients with Turner syndrome treated with growth hormone: indications for GH therapy alone at high doses and late estrogen therapy. Italian Study Group for Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*; 84 (Suppl12): 4510-4515
- 38 Blum WF (1994) Review. Die Bedeutung von IGF-I, IGF-II und IGFBP-3 für die Diagnostik des Wachstumshormonmangels – aktuelle methodische und klinische Aspekte. *Dokument + Bild, Ankum – Kettenkamp*, 197-233
- 39 Cianfarani S, Boemi S, Spagnoli A et al. (1995) Is IGF binding protein-3 assessment helpful for the diagnosis of GH deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43: 43-47
- 40 Hasegawa Y, Hasegawa T, Aso T, Kotoh S, Nose O, Ohyama Y, Araki K, Tanaka T, Saisyo S, Yokoya S, Nishi Y; Miyamoto S, Sasaki N, Kurimoto

- F, Stene M, Tsuchiya Y. (1994) Clinical Utility of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 in the Evaluation and Treatment of Short Children with Suspected Growth Hormone Deficiency. *Eur J Endocrinol* 131: 27-32
- 41 Albertsson-Wikland K und Rosberg S. (1993) Methoden zur Evaluierung der Spontansekretion von Wachstumshormon, 87-115. In: *Endokrinologische Funktionsdiagnostik im Kinder- und Jugendalter*, hrsg. Von MB Ranke. J&J Verlag, Mannheim
- 42 Hagenäs L, (1989) Clinical Tests as Predictors of Growth Response in GH Treatment of Short Normal Children. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 362: 36-42
- 43 Ranke MB und Haber P. (1993) Wachstumshormonstimulationstests, 70-86. In: *Endokrinologische Funktionsdiagnostik im Kindes- und Jugendalter*, hrsg. von MB Ranke. J&J Verlag Mannheim
- 44 Counts DR, Gwirtsman H, Carlsson LMS, Lesem M. Cutler GB. (1992) The Effect of Anorexia Nervosa and Refeeding on Growth Hormone-Binding Protein, the Insulin-Like Growth Factors, and the IGF-Binding Proteins. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 762-767
- 45 Donaldson DL, Pan F, Hollowell JG, Stevenson JL, Gifford RA, Moore WV (1991) Reliability of Stimulated and Spontaneous Growth Hormone Levels for Identifying the Child with Low Gh Secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 72: 647-652
- 46 Granada ML, Sanmarti A, Lucas A, Salinas I, Carrascosa A, Foz M, Audi L, (1990) Assay-Dependent Results of Immunoassayable Spontaneous 24-Hour Growth Hormone Secretion in Short Children. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 370: 63-70
- 47 Sato T, Igarashi N, Miyagawa K, Shimizu M, Nishikawa T, (1991) Growth hormone profiles with successive provocation by growth hormone-releasing hormone and arginine in children: Evaluation of growth hormone secretory dynamics. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 372: 138
- 48 Styne MD (1994) Growth. In: Grennspan FS, Baxter JD *Lange Medical Book, Basic and clinical Endocrinology*, 4<sup>th</sup> ed., Prentice-Hall international Inc. 74-77, 128-157
- 49 Murad F (1993) Hormones and hormon antagonists. In: Goodman and Gilman's *The pharmacological basis of therapeutics*, 8<sup>th</sup> ed, 15: 1332-43
- 50 Laursen T, Susgaard S, Jensen FS, Joergensen JO, Christiansen JS (1994) Absorption kinetics of two highly concentrated preparations of growth hormone: 12IU/ml compared to 56IU/ml. *Pharmacol Toxicol* 74: 54-57
- 51 Hartmann ML, Verldhuis JD, Thorner MO (1993) Normal control of growth hormone secretion. *Horm Res* 40: 37-47
- 52 Betherat J, Bluet-Pajot MT, Epelbaum J (1995) Neuroendocrine regulation of growth hormone. *Eur J Endocrinol* 132: 12-24
- 53 Frohman LA (1988) The role of hypothalamic hormones in the control of growth hormone secretion and of growth. Review paper *Acta Paediatr Scand (suppl)* 325: 85-89
- 54 Baumann G, Mercado M (1993) Growth hormone binding proteins in plasma. *Nutrition* 9 (6): 546-53

- 55 Postel-Vinay MC, Fontoura M (1991) Regulation of growth hormone binding proteins in human plasma. Review Paper *Acta Paediatr Scand* (suppl) 379: 79-82
- 56 Baumann G, Shaw M, Buchanan TA (1989) In vivo kinetics of a covalent growth hormone binding protein complex. *Metabolism* 38 (4): 330-33
- 57 Ohlsson C, Isgaard J, Törnell J, Nilsson A, Isaksson OGP, Lindahl A (1993) Endocrine regulation of longitudinal bone growth. Review Paper *Acta Paediatr* (suppl) 391: 33-40
- 58 Wüster C (1995) Growth hormone, insuline-like growth factors and bone metabolism. Review , *Endocrinol Metabol* 2: 3-12
- 59 Raben M, (1958) Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone (Letter). *J Clin Endocrinol Metab* 18: 901
- 60 Blethen SL, Baptista J, Kuntze J, Foley T, Lafranchi S, Johanson A (1997) Adult height in growth hormone (GH)-deficient children treated with biosynthetic GH. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 418-420
- 61 Joss E, Zuppinger K, Schwarz HP, Roten H, (1983) Final height of patients with pituitary growth failure and changes in growth variables after long term hormonal therapy. *Pediatr Res* 17: 676-679
- 62 Preece M, (1993) Human pituitary growth hormone and Creutzfeldt-Jakob disease. *Horm Res* 39: 95-98
- 63 Goeddel DV, Heyneker HL, Hozumi T et al. (1979) Direct expression in *Escherichia coli* of a DNA sequence coding for human growth hormone. *Nature* 281: 544-548
- 64 Ranke MB, Dorr HG, Stahnke N, Partsch CJ, Schwarz HP, Wollmann HA, Bettendorf M, Hauffa BP, (2000) Therapy of growth deficiency with growth hormone. Developments 10 years after the introduction of recombinat growth hormone. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 148: 746-761
- 65 Ranke MB, (1986) Clinical experience with autentic recombinant human growth hormone. *Acta Paediatr Scand* (suppl) 325: 90-92
- 66 Ranke MB, (1995) Growth hormone therapy in children: when to stop? *Horm Res* 43: 122-25
- 67 Hindmarsh PC, Stanhope R, Preece MA, Brook CGD, (1990) Frequency of administration of growth hormone – an important factor in determining growth response to exogenous growth hormone. *Horm Res* 33 (4): 83-89
- 68 Saggese G, Ranke MB, Saenger P, Rosenfeld RG, Tanaka T, Chaussain JL, Savage MO (1998) Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. *Horm Res* 50: 320-340
- 69 Bierich JR, (1986) Treatment of Pituitary Dwarfism with Biosynthetic Growth Hormone. *Acta Paediatr Scand* (Suppl) 325: 13-18
- 70 Joergensen JOL, Müller N, Lauritzen T Alberti KGMM, Oerskov H, Christiansen JS (1990) Evening versus morning injections of growth hormone (GH) in GH-deficient patients: Effects on 24-hour patterns of circulating hormones and metabolites. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 207-214

- 71 Beshyah SA, Anyaoku V, Nithyananthan R, Sharp P, Jahnston DG, (1991) The effect of subcutaneous injection sites on absorption of human growth hormone: abdomen versus thigh. *J Clin Endocrinol* 35: 409-412
- 72 Joergensen JOL, Flyvbjerg A, Dinesen J, Lund H, Alberti KGMM, Oerskov H, Christiansen JS (1987) Serum profiles and short-term metabolic effect of pituitary and authentic biosynthetic human growth hormone in man. A double-blind crossover study. *Acta Endocrinol (Copenh)* 116: 381-386
- 73 Hümmelink R, Sippell WG, Geiger Benoit K, Danielson K, Faijerson Y (1993) Intranasal administration of growth hormone-releasing hormone(1-29)-NH<sup>2</sup> in children with growth hormone deficiency: effects on growth hormone secretion and growth. *Acta Paediatr* 82 (Suppl 388): 23-26
- 74 Gustafsson J, (1989) Possible Metabolic Side Effects of High Dose Growth Hormone Treatment. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 362: 50-55
- 75 Bougneres PF, (1993) Growth hormone effects on carbohydrate and lipid metabolism in childhood. *Horm Res* 40: 31-33
- 76 Rinderknecht E and Humbel RE (1978) The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* 253: 2769-2776
- 77 Kapper DG, Svoboda ME, Van Wyk JJ (1983) Sequence analysis of somatomedin-C: Confirmation of identity with insulin-like growth factor-I. *Endocrinology (Baltimore)* 112: 2215-2217
- 78 Blum WF (1993) Insulinähnliche Wachstumsfaktoren und ihre Bindungsproteine, 116-133. In: *Endokrinologische Funktionsdiagnostik im Kindes- und Jugendalter*, hrsg. von MB Ranke. J&J Verlag, Mannheim
- 79 Furlanetto RW (1990) Insuline-like growth factor measurements in the evaluation of growth hormone sekretion. *Horm Res* 33 (suppl 4): 25-30
- 80 Herington AC (1991) Insulin-like growth factors: biochemistry and physiology. *Balliere`s Clin Endocrinol Metab* Vol.5, No.4
- 81 Le Roith D (1992) Insulin-like growth factors in health and disease. *Ann Intern Med* 116: 854-862
- 82 Sherwin RS, Borg WP, Boulware SD (1994) Metabolic effects of Insuline-like growth factor I in normal humans. *Horm Res* 41(2): 97-102
- 83 Underwood LE, Thissen JP, Ketelslegers JM, Clemmons DR (1994) Hormonal and nutritional reregulation of IGF-I and its binding proteins. *Horm Res* 42: 145-151
- 84 Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Hall K (1987) Spontaneous Secretion of growth hormone and serum levels of insulin-like growth factor I and somatomedin binding protein in children of different growth rates. In Isaksson O: *Growth hormone: Basic and clinical aspects*. Elsevier science publishers B.V: 136-75
- 85 Argente J, Barrios V, Pozo J, Munoz MT, Hervas F, Stene M, Hernandez M (1993) Normative data for insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins and growth hormon binding proteins in a healthy Spanisch pediatric population: Age- and sex-related changes. *J Clin Endocrinol Metabol* 77 (6): 1522-1528



- 86 Ballard J, Baxter R, Binoux M, Climmons D, Drop S, Hall K, Hintz R, Rechler M, Rutanen E, Schwander J (1989) On the nomenclature of the IGF binding proteins. *Acta Endocrinol (Copenh)* 121: 751-752
- 87 Hasegawa J, Hasegawa T, Aso T, Kotoh S, Nose O, Ohyama J, Araki K, Tanaka T, Saiso S, Yoyoka S, Nishi Y, Miyamoto S, Sasaki N, Kurimoto F, Stene M, Tsuchiya Y (1994) Clinical utility of insulin-like growth factor binding protein 3 in the evaluation and treatment of short children with suspected growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 131: 27-32
- 88 Blum WF, Ranke MB (1990) Use of insulin-like growth factor binding protein 3 for the evaluation for growth disorders. *Horm Res* 33 (4): 31-37
- 89 Blum WF (1993) Insulin-like Growth Factor Binding Protein 3: Entwicklung eines Radioimmunoassayas und Untersuchungen zur klinischen Bedeutung. Habilitationsschrift Tübingen
- 90 Baxter RC (1994) Insulin-like growth factor binding proteins in the human circulation: a review. *Horm Res* 42: 140-144
- 91 Baxter RC (1991) Insulin-like growth factor (IGF) binding proteins: The role of serum IGFbps in regulating IGF availability. Review Paper *Acta Paediatr Scand (suppl)* 372: 107-114
- 92 Neu C. M., Manz F., Rauch F., Merkel A., Schönau E (2001) Bone Densities and Bone Size at the Distal Radius in Healthy Children and Adolescents: A Study Using Peripheral Quantitative Computed Tomography. *Bone* 28 (2): 227-32
- 93 Neu CM, Rauch F, Rittweger J, Manz F, Schönau E (2002) Influence of puberty on muscle development at the forearm. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283: 103-107
- 94 STATEC Medizintechnik GmbH (1998) XCT 2000 Bedienungsanleitung, Softwareversion 5.40
- 95 Gowin W, Felsenberg D, (1996) Methods in osteodensitometry, 73-81, in: Schönau E: *Paediatric Osteology: New Developments in Diagnostics and Therapy*, Elsevier Science BV, Amsterdam
- 96 Tanner, JM, Whitehouse, RH, Goldstein H, (1970) Standards for children's Height at Age 2-9 years allowing for Height of Parents. *Arch Dis Child* 45: 755
- 97 Blum WF, Gallagher B, Ranke MB, (1992) An IGFbp-blocked IGF-I RIA that measures what it pretends to measure: IGF-I. 74<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Endocrine Society: p. 293 (Abstract)
- 98 Blum WF, (1993) Insulinähnliche Wachstumsfaktoren und ihre Bindungsproteine, 116-133. In: *Endokrinologische Funktionsdiagnostik im Kindes-und Jugendalter*. hrsg. Von M: Ranke. J&J Verlag, Mannheim
- 99 Cacciari E, Tassoni P, Cicognani A, Pirazzoli P, Salardi S, Baslamo A, Cassio A, Zucchini S, Colli C, Tassinari D, Tani G, Gualandi S (1994) Value and limits of pharmacological and physiological tests to diagnose growth hormone (GH) deficiency and predict therapy response: first and second retesting during replacement therapy of patients defined as GH deficient. *J Clin Endocrinol Metabol* 79: 1663-1669
- 100 Pozo J, Argente J, Barrios V, González-Parra S, Muñoz MT, Hernández H (1994) Growth hormone secretion in children with normal variants of short stature. *Horm Res* 41: 185-192

- 101 Martha PM, Gorman KM et al. (1992) Endogenous growth hormone secretion and clearance rates in normal boys as determined by deconvolution analysis: relationship to age, pubertal status und body mass. *J Clin Endocrinol Metab* 74: 336-344
- 102 Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F et al. (1995) Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 1532-1540
- 103 Schönberg D (1994) Methodische Probleme bei der Messung von Wachstumshormon, in: Ranke MB, Stolecke H (Hrsg) Diagnostik des Wachstumshormon-Mangels – aktuelle methodische und klinische Aspekte. Dokument + Bild, Ankum-Kettenkamp 3-19
- 104 Stahnke N, Jenke I (1994) Vergleich der GH-Bestimmungen mittels kommerzieller Methoden. In: Ranke MB, Stolecke H (Hrsg) Diagnostik des Wachstumshormon-Mangels – aktuelle methodische und klinische Aspekte. Dokument + Bild, Ankum-Kettenkamp, 21-31
- 105 Donaldson DL, Pan F, Hollowell JG, Stevenson FL, Gifford R, Moore WV (1991) Reliability of stimulated and spontaneous growth hormone (GH) levels for indentifying the child with low GH secretion. *J Clin Endocrinol Metabol.* 72(3), 647-652
- 106 Schönau E, Problems of bone analysis in childhood and adolescence
- 107 Juul A, Kastrup KW, Pedersen SA, Skakkebaek NE (1997) Growth hormone (GH) provocative retesting of 108 young adults with childhood-onset GH deficiency and the diagnostic value of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3. *J Clin Endocrinol Metab* 82(4): 1195-201
- 108 Codner E, Mericq V, Ugarte F, Iniguez G, Espinoza M, Avila A, Salazar T, Cassorla F, Garcia H (1997) Usefulness of the measurement of insulin-like growth factor (IGF-I) and IGF-I binding protein-3 (IGFBP-3) for the diagnosis of growth hormone (GH) deficiency in children. *Rev Med Chil* 127(7): 807-13
- 109 Sriprapradang A, Mahachoklertwattana P, Choubtum L, Preeyasombat C (1997) Insulin-like growth factor-I (IGF-I) screening for the diagnosis of growth hormone (GH) deficiency. *J Med Assoc Thai* 80(1): 51-5
- 110 Usher R, MacLean F. (1969) Intrauterine growth of liveborn Caucasian infants at sea level: standard obtained from measurements of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr.* 74: 901-910
- 111 Celniker A, Chen A, Wert Jr. R, Sherman B (1989) Variability in the quantitation of circulating growth hormone using commercial immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 68: 469-476
- 112 Ranke MB, Schweizer R, Elmlinger MW, Weber K, Binder G, Schwarze CP, Wollmann HA (2001) Essential but limited role of IGF-I, IGFBP-2 and 3 in diagnostics of short stature. *Horm Res*
- 113 Laron Z, (1999) Natural history of the classical form of primary growth hormone (GH) resistance (Laron syndrome). *J Pediatr Endocrinol Metab (Suppl 1)* 12: 231-249
- 114 Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Price DA (1999) Turner syndrome: demography, auxology and growth during growth hormone therapy in KIGS. In: Ranke MB, Wilton P,

- eds. Growth Hormone Therapy in KIGS-10 years experience. Heidelberg: JA Barth; 245-258
- 115 Tinklin TS, Betts PR (1999) What is the current status of GH therapy in children with Turner syndrome? In: Monson JP, ed. Challenges in Growth Hormone Therapy. Oxford: Blackwell Science; 19-35
- 116 Van den Broeck J, Massa GG, Attanasio A, Matranga A, Chaussain JL, Price DA, Aarskog D, Wit JM, the European Study Group (1995) Final height after long-term growth hormone treatment in Turner syndrome. *J Pediatr*; 127: 729-735
- 117 Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S,(1997) Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: Regulation and functions. *Endocr Rev* 18: 801-831
- 118 Ormarsdottir S, Ljunggren OO, Mallmin H, Olofsson H, Blum WF, Loof L. (2001) Circulating levels of insulin-like growth factors and their binding proteins in patients with chronic liver disease: lack of correlation with bone mineral density. *Liver* 21: 123-128
- 119 Schalch DS, Kalayoglu M, Pirsch JD, Yang H, Raslich M, Rajpal S (1998) Serum insulin-like growth factors and their binding proteins in patients with hepatic failure and after liver transplantation. *Metabolism* 47: 200-206
- 120 Baxter RC and Martin JL (1986) Radioimmunoassay of growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein in human plasma. *J Clin Invest* 78: 1504-1512
- 121 Clemmons DR, Underwood LE, Ridgway EC, Kliman B, Van Wyk JJ. (1981) Hyperprolactinemia is associated with increased immunoreactive somatomedin C in hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 52: 731-735
- 122 El Atiq F, Garrouste F, Remacle-Bonnet M, Sastre B, Pommier G. (1994) Alterations in serum levels of insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in patients with colorectal cancer. *Int J Cancer* 57: 491-497
- 123 Schoenau E, Neu M, Mokov E, Wassmer G, Manz F. (2000) Influence of puberty on muscle area and cortical bone area of the forearm in boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1095-1098
- 124 Schiessl H, Frost HM, Jee WSS.(1998) Estrogen and bone-muscle strength and mass relationships. *Bone*. 22: 1-6
- 125 Neu CM, Rauch F, Rittweger J, Manz F, Schoenau E. (2001) Influence of puberty on muscle development at the forearm. *J Physiol Endocrinol Metab* 283: E103-E107
- 126 Sas T, Mulder P, Hokken-Koelega A (2000) Body composition, Blood pressure and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3786-3792
- 127 Leger J, Garel C, Fjellestad-Paulsen A, Hassan M, Czernichow P. (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: 3512-3516

- 128 Roemmich JN, Huerta MG, Sundaresan SM, Rogol AD. (2001) Alterations in body composition and fat distribution in growth hormone-deficient prepubertal children during growth hormone therapy. *Metabol*; 50(5): 537-47
- 129 Asmussen E, Heeboll-Nielsen K (1995) A dimensional analysis of physical performance and growth in boys. *J Appl Physiol* 7: 593-603
- 130 Parker DF, Round JM, Sacco P, Jones DA (1990) A cross-sectional survey of upper and lower limb strength in boys and girls during childhood and adolescence. *Ann Hum Biol* 17: 199-211
- 131 Round JM, Jones DA, Honour JW, Nevill AM (1999) Hormonal factors in the development of differences in strength between boys and girls during adolescence; a longitudinal study. *Ann Hum Biol* 26:49-62
- 132 Rauch F, Neu CM, Wassmer G, Beck B, Rieger-Wettengl G, Rietschel E, Manz F, Schoenau E (2002) Muscle analysis by measurement of maximal isometric grip force: New Reference data and clinical applications in pediatrics. *Pediatr Res* 51: 505-510
- 133 Rutherford OM, Beshyah SA, Johnston DG. (1994) Quadriceps strength before and after growth hormone replacement therapy in hypopituitary adults: relationship to changes in lean body mass and IGF-I. *Endocrinol Metab.* 1: 41-47
- 134 Beshyah SA, Freemantle C, Shahi M, et al. (1995) Replacement treatment with biosynthetic human growth hormone in growth hormone-deficient hypopituitary adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 42:73-84.
- 135 Johannsson G, Grimby G, Sunnerhagen KS, Bengtsson BA. (1997) Two years of growth hormone (GH) treatment increase isometric and isokinetic muscle strength in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 82: 2877-2884.
- 136 Sartorio A, Narici M, Conti A, Monzani M, Faglia G. (1995) Quadriceps and hand-grip strength in adults with childhood-onset growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol.* 132: 37-41.
- 137 Janssen YJH, Doornbos J, Roelfsema F. (1999) Changes in muscle volume, strength and bioenergetics during recombinant human growth hormone (GH) therapy in adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 279-284.
- 138 Jørgensen JO, Vahl N, Hansen TB, Thuesen L, Hagen C, Christiansen JS (1996) Growth hormone vs. placebo treatment for one year in growth hormone deficient adults: increase in exercise capacity and normalization of body composition. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 45: 681-688.
- 139 Rutherford OM, Beshyah SA, Schott J, Watkins Y, Johnston DG. (1995) Contractile properties of the quadriceps muscle in growth hormone-deficient hypopituitary adults. *Clin Sci (Colch)*. 88: 67-71.
- 140 Young A. (1984). The relative isometric strength of type I and type II muscle fibres in the human quadriceps. *Clin Physiol.* 4: 23-32
- 141 Bottinelli R, Canepari M, Pellegrino MA, Reggiani C. (1996) Force-velocity properties of human skeletal muscle fibres: myosin heavy chain isoform and temperature dependence. *J Physiol (Lond)*. 495: 573-586.
- 142 Schoenau E, Westermann F, Mokov E (1998) The functional muscle-bone unit in health and disease. In: Schoenau E, Matkovic L (eds.)

- Paediatric Osteology. Prevention of Osteoporosis – A Paediatric Task? Elsevier Science, Singapore. 191-202.
- 143 Leger J, Carel C, Legrand I, Paulsen A, Hassan M, Czernichow P (1994) Magnetic resonance imaging evaluation of adipose tissue and muscle tissue mass in children with growth hormone (GH) deficiency, Turner's syndrome and intrauterine growth retardation during the first year of treatment with GH. *J Clin Endocrinol Metab*, 78 (4): 904-9
- 144 Leger J, Garel C, Fjellestad-Paulsen A, Hassan M, Czernichow P (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): 3512-6.
- 145 Boot AM, Engels MAMJ, Boerma GJM, Krenning EP, De Muinck Keizer-Schrama SMPF (1997) Changes in bone mineral density, body composition and lipid metabolism during growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 82: 2423
- 146 Schweizer R, Martin DD, Trebar B, Binder G, Ranke MB (2005) Decrease in insulin sensitivity despite decrease in fat and increase in muscle mass in short SGA and GHD children treated with growth hormone. *Hum Tes*, 64 (Suppl 1): 47
- 147 Schweizer R, Martin DD, Schwarze CP, Binder G, Georgiadou A, Ihle J, Ranke MB (2003) Cortical bone density is normal in prepubertal children with growth hormone (GH) deficiency, but initially decreases during GH replacement due to early bone remodeling. *J Clin Endocrinol Metab*, 88: 5266
- 148 Hediger ML, Overpeck MD, Kuczmarski RJ, McGlynn A, Maurer KR, William WD (1998) Muscularity and fatness of infants and young children born small- or large-for-gestational-age. *Pediatrics*, 102: E60
- 149 Johannsson G, Albertsson-Wikland K, (1999), Discontinuation of growth hormone (GH) treatment: metabolic effects in GH-deficient and GH-sufficient adolescent patients compared with control subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 4516-4524
- 150 Kuromaru R, Kohno H, Ueyama N, Hassan HMS, Honda S, Hara T (1998) Long-term prospective study of body composition and lipid profiles during and after growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency: gender-specific metabolic effects. *J Clin Endocrinol Metab*, 83: 3890
- 151 Abrahamsen B, Nielsen TL, Hangaard J, Gregersen G, Vahl N, Korsholm L, Hansen TB, Andersen M, Hagen C (2004) Dose-, IGF-I- and sex-dependent changes in lipid profile and body composition during GH replacement therapy in adult onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol*, 150: 671
- 152 de Waal WJ, Hokken-Koelega ACS, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Drop SLS (1994) Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. *Clin Endocrinol*. 41: 621-630

- 153 Cacciari E, Mazzanti L (1999) Final height of patients with Turner syndrome treated with growth hormone: indications for GH therapy alone at high doses and late estrogen therapy. Italian Study Group for Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 84 (Suppl 12): 4510-4515
- 154 Chatelain PG, Job JC, Blanchard J, et al. (1994). Dose-dependent catch-up growth after 2 years of growth hormone treatment in intra-uterine
- 155 Gravholt CH, Naeraa RW, Brixen K, Kastrup KW, Mosekilde L, Jorgensen JO, Christiansen JS (2002). Short-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome decreases fat mass and insulin sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pediatrics*, 110(5): 889-96
- 156 IM van der Sluis, MAJ de Ridder, AM Boot, EP Krenning (2002) SMPF de Muinck Keizer-Schrama: Reference data for bone density and body composition measured with dual energy x ray absorptiometry in white children and young adults. *Arch Dis Child* 87 (4): 341-347
- 157 Sievänen H, Vuori I (1998) Peripheral Quantitative Computed Tomography in Human Long Bones: Evaluation of in Vitro and in Vivo Precision, *J Bone Miner. Res.*, Vol. 13, S.871-882
- 158 Leonard MB, Shults J, Elliot DM, Stallings VA, Zemel BS (2004) Interpretation of whole body dual X-ray absorption measures in children: comparison with peripheral quantitative computed tomography, *Bone*, Vol.34, 1044-1052
- 159 Niklasson, A., Ericson, A., Fryer, J.G., Karlberg, J., Lawrence, C., Karlberg, P (1991) An update of the Swedish reference standards for weight, length and head circumference at birth for given gestational age (1977-1981). *Acta Paediatr Scand* 80: 756-762